

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — Ильченко Людмила Юрьевна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора — Былова Надежда Александровна — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Астана)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
Виноградский Борис Викторович — д.м.н., Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)
Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Заугольникова Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)
Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Матвиевский Александр Сергеевич — к.м.н., доцент, Общая больница Тампы, (Тампа, США)
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)
Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)
Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Ребров Андрей Петрович — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)
Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)
Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)
Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

Редакционный совет

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, академик РАН, РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)
Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
Никитин Юрий Петрович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)
Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)
Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)
Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ

Учредитель и издатель

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
 107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
 Тел.: (495) 777-41-17
 E-mail: info@medarhive.ru

Генеральный директор

Чернова Ольга Александровна
 o_chernova@medarhive.ru

Адрес редакции

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
 Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор

Ефремова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Аймалетдинова Аделя
 reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

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

Свидетельство о регистрации
 ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)
 ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»

ООО «Сам Полиграфист»
 г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5
 www.onebook.ru

Контент доступен под лицензией
 Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2020-3



THE RUSSIAN ARCHIVES
 OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

ИЮНЬ 2020 (№ 3(53))

THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Lyudmila Yu. Ilchenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Nadezhda A. Bylova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Astana)

Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)

Boris V. Vinogradsky — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)

Gennady E. Gendlin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Leonid I. Dvoretzky — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Tatyana V. Zaugonlikova — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Alexander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Andrey G. Malyavin — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Alexander S. Matveevskii — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)

Vladimir E. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)

Vadim P. Mikhin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Victor S. Nikiforov — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)

Andrey P. Rebrov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)

Rustam I. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

Mikhail E. Statsenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Natalia A. Hohlacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)

Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Alexander V. Yagoda — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

Sergey S. Yakushin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Sergey A. Boitsov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Yury A. Vasyuk — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)

Grigory A. Ignatenko — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Ukraine)

Vadim I. Mazurov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)

Victor V. Maleev — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)

Evgeny L. Nasonov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)

Yuri P. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)

Veronica I. Skvortsova — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)

Vladimir P. Terentev — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Ekaterina A. Troshina — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)

Vladimir P. Tiurin — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)

Evgeny V. Shliakhto — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal for health professionals

Included the List of the Russian reviewed scientific magazines in which the main scientific results of theses on competition of academic degrees of the doctor and candidate of science have to be published.



THE RUSSIAN ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

JUNE 2020 (№ 3(53))

FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B

info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Olga A. Chernova

o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B

Phone: +7(495)777-41-17

MEDICAL EDITOR

Elena V. Efreмова, Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk, Russia)

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Ilya G. Fedorov — Cand. Sci. (Med.), assistant professor,

the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Aymaletdinova Adelya

reklama@medarhive.ru

Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961, 26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)

ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»

Moscow, Volgograd Prospect, 42-5

www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Russian Post» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2020-3

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*Д.Г. Левитова, С.А. Грачева,
А.С. Самойлов, Ю.Д. Удалов,
Е.А. Праскурничий, О.В. Паринюв*
Вопросы безопасности лекарственной
терапии COVID-19 165

*Л.Ю. Ильченко, И.Г. Никитин,
И.Г. Федоров*
COVID-19 и поражение печени 188

*И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров,
В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова,
К.А. Айтбаев*
Современное состояние
этиопатогенетических, морфологических,
диагностических и терапевтических аспектов
острого гломерулонефрита 198

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Я.М. Вахрушев, М.С. Бусыгина
Клинико-патогенетические особенности
течения язвенной болезни при сопутствующем
дуоденостазе 209

*К.Д. Дорогойкина, Д.С. Седов,
К.Н. Сафарова, А.П. Ребров*
Остеофиты в суставах больных с анкило-
зирующим спондилитом: проявление
остеоартрита или основного заболевания? 217

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

*Н.Ф. Плавунов, В.А. Кадышев,
А.М. Сидоров, Л.Н. Проскурина,
Н.А. Гончарова*
Кожные проявления у пациентов с COVID-19
в практике скорой и неотложной медицинской
помощи 223

*М.А. Тяпкина, Е.В. Яковлева,
А.А. Рощина, Г.А. Хальметова,
И.В. Басов*
Развитие синдрома такоцубо у мужчины
молодого возраста 230

*Н.А. Кароли, Е.Е. Архангельская,
О.Т. Зарманбетова*
Легочный альвеолярный протеиноз:
клинический случай 237

С 2016 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2019):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

CONTENT

REVIEW ARTICLES

*D.G. Levitova, S.A. Gracheva,
A.S. Samoylov, U.D. Udalov,
E.A. Praskurnichiy, O.V. Parinov*
Drug Safety Issues in Therapy COVID-19 165

*L.Yu. Ilchenko, I.G. Nikitin,
I.G. Fedorov*
COVID-19 and Liver Damage 188

*I.T. Murkamilov, I.S. Sabirov,
V.V. Fomin, Zh.A. Murkamilova,
K.A. Aytbaev*
Etiopathogenetic, Morphological,
Diagnostic and Therapeutic Aspects of Acute
Glomerulonephritis: Current Status 198

ORIGINAL ARTICLE

Ya.M. Vakhrushev, M.S. Busygina
Clinical and Pathogenetic Aspects
of the Course of Peptic Ulcer Disease
with Concomitant Duodenal Stasis 209

*K.D. Dorogoykina, D.S. Sedov,
K.N. Safarova, A.P. Rebrov*
Osteophytes in the Joints of Patients
with Ankylosing Spondylitis: Manifestation
of Osteoarthritis or Underlying Disease? 217

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

*N.F. Plavunov, V.A. Kadyshchev,
A.M. Sidorov, L.N. Proskurina,
N.A. Goncharova*
Cutaneous Manifestations in Patients with
Covid-19 in the Practice of Emergency
Medical Care 223

*M.A. Tyapkina, E.V. Yakovleva,
A.A. Roshchina, G.A. Halmetova,
I.V. Basov*
Takotsubo Syndrome in a Young Man 230

*N.A. Karoli, E.E. Arhangelskaja,
O.T. Zarmambetova*
Pulmonary Alveolar Proteinosis:
Case Report 237

SINCE 2016, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2019):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Д.Г. Левитова*¹, С.А. Грачева¹, А.С. Самойлов^{1,2},
Ю.Д. Удалов^{1,2}, Е.А. Праскурничий², О.В. Паринов¹

¹ — ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

² — Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Москва, Россия

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ COVID-19

D.G. Levitova*¹, S.A. Gracheva¹, A.S. Samoylov^{1,2},
U.D. Udalov^{1,2}, E.A. Praskurnichiy², O.V. Parinov¹

¹ — State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² — Medico-biological University of Innovation and Continuing Education «State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency», Moscow, Russia

Drug Safety Issues in Therapy COVID-19

Резюме

Одной из серьезных проблем современного здравоохранения является новая коронавирусная инфекция — COVID-19, объявленная Всемирной организацией здравоохранения глобальной пандемией, охватившей уже более 190 стран. Несмотря на предпринимаемые меры по ограничению контактов между людьми, изоляции пациентов с подозрением на коронавирусную инфекцию, число заболевших продолжает ежедневно расти. Ведущие лаборатории работают над созданием вакцины, однако по некоторым оптимистичным прогнозам, она может быть доступна не ранее чем через 11-12 месяцев. Согласно литературным данным о попытках применения различных схем препаратов, проводимых клинических исследований, постоянно происходит разработка и обновление методических пособий и клинических рекомендаций по ведению пациентов в зависимости от тяжести состояния.

Более серьезные поражения легочной ткани характерны для пациентов старшей возрастной группы (старше 60 лет) с наличием сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, цереброваскулярные, сахарный диабет и ожирение, заболевания бронхолегочной системы и почек, что подразумевает прием базисной терапии в постоянном режиме. Назначение ряда комбинаций препаратов должно быть выполнено с учетом определения индивидуальной оценки пользы и рисков, так как имеется достаточно данных о серьезных побочных эффектах, таких как удлинение интервала QT, гепатотоксичность, нежелательные явления со стороны центральной нервной системы. Необходимо проводить оценку взаимодействия препаратов, применяемых для лечения инфекции, вызванной вирусом COVID-19, с препаратами, применяемыми в амбулаторной практике.

Ключевые слова: COVID-19, лечение, безопасность, взаимодействие препаратов, противопоказания

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 17.04.2020 г.

Принята к публикации 28.05.2020 г.

Для цитирования: Левитова Д.Г., Грачева С.А., Самойлов А.С. и др. ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ COVID-19. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(3): 165-187. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-165-187

Abstract

One of the serious problems of modern Health care is a new coronavirus infection — COVID-19, which has been declared a global pandemic by the World Health Organization and has covered more than 190 countries. Despite the measures has been taken to limit contacts between people and isolate patients with suspected coronavirus infection, the number of cases grows exponentially every day. Leading laboratories are working on a vaccine, but according to some optimistic forecasts, it may be available no earlier than 11-12 months. According to published data on attempts using

*Контакты: Дарья Геннадьевна Левитова, e-mail: shmarova_dg@mail.ru

*Contacts: Darya G. Levitova, e-mail: shmarova_dg@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7107-0140>

various drug regimens in clinical trials, methodological manuals and clinical guidelines for patient management are constantly being developed and updated depending on the severity of the condition. The appointment of a number of drug combinations should be carried out taking into account the definition of an individual assessment of the benefits and risks, because there is ample evidence of serious side effects.

More serious lung tissue lesions are characteristic of patients of an older age group (over 60 years old) with the presence of concomitant diseases, such as cardiovascular, cerebrovascular, diabetes mellitus and obesity, diseases of the bronchopulmonary system and kidneys, which implies taking basic therapy in a constant mode. The appointment of a number of drug combinations should be carried out taking into account the definition of an individual assessment of the benefits and risks, because there is enough evidence of serious side effects, such as the QT interval prolongation, hepatotoxicity, adverse events from the central nervous system. It is necessary to evaluate the interaction of drugs used to treat infections caused by the COVID-19 virus with drugs used in outpatient practice.

Key words: COVID-19, treatment, safety, drug interaction, contraindications

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 17.04.2020

Accepted for publication on 28.05.2020

For citation: Levitova D.G., Gracheva S.A., Samoylov A.S. et al. Drug Safety Issues in Therapy COVID-19. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(3): 165-187. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-165-187

АЛТ — аланинаминотрансфераза, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ВГН — верхняя граница нормы, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения, ГКС — глюкокортикостероиды, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, КИ — клинические исследования, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОПШ — острое повреждение почек, РНК — рибонуклеиновая кислота, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭКГ — электрокардиограмма, TdP — torsade de pointes, COVID-19 — coronavirus disease 2019

Наиболее актуальной проблемой медицины во всем мире на сегодняшний день является борьба с коронавирусной инфекцией — COVID-19, вызванной новым штаммом коронавируса — SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

Основными проблемами ведения пациентов с COVID-19 являются отсутствие лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, общепринятых схем лечения, основанных на клинических исследованиях (КИ). В настоящее время повсеместно осуществляются попытки применения лекарственных препаратов с предполагаемой эффективностью, проводятся КИ. Оперативно анализируются данные о первых результатах КИ, опыте применения, создаются и постоянно обновляются клинические рекомендации.

Наиболее часто для терапии COVID-19, учитывая, в том числе, опыт предыдущих вспышек коронавирусных инфекций (тяжелый острый респираторный синдром, ближневосточный респираторный синдром), применяются следующие препараты: аминокинолиновые производные (хлорохин, гидроксихлорохин) [1], противовирусные препараты, в частности оказывающие эффекты против вируса иммунодефицита человека (лопинавир/ритонавир [2], дарунавир [3]), противовирусные против гриппа (осельтамивир [4], фавипиравир [5]), другие противовирусные препараты (рибавирин [6], ремдесивир [7]), антибактериальные препараты группы макролидов [8] (азитромицин), препараты интерферонов (рекомбинантный интерферон бета-1b [9] и другие), моноклональные антитела [10], есть данные об использовании и других препаратов: нафамостата [11], камостата [12], ни-

клозамида [13], барицитиниба [14], данопревира [15], нитазоксанида [16], тейкопланина [17].

В настоящее время широко обсуждается возможность применения в качестве противовирусного препарата для лечения инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, ремдесивира, который обеспечивает наиболее эффективное и высокоселективное ингибирование синтеза РНК вируса в низких микромолярных концентрациях. Однако, данный препарат находится на стадии клинических исследований, и не доступен сегодня в реальной клинической практике [18].

В Российской Федерации к использованию рекомендованы: мефлохин, хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, дарунавир, азитромицин, рекомбинантный интерферон бета-1b, тоцилизумаб, сарилумаб, барицитиниб [19-21]. В настоящее время все вышеуказанные препараты используются «off-label», их назначение возможно только по решению врачебной комиссии при условии, что потенциальная польза от их применения превышает возможные риски для пациента. Следует помнить, что все препараты имеют побочные эффекты, которые могут проявляться или усиливаться при их совместном применении или в комбинациях, ранее широко не использовавшихся, например, в интенсивной терапии, особенно у пациентов старшей возрастной группы, наиболее часто подверженных заболеваемости новой коронавирусной инфекцией.

Нами был проведен литературный анализ возможных побочных эффектов, а также лекарственных взаимодействий между препаратами для терапии COVID-19 и возможной сопутствующей терапией,

что может помочь в выборе индивидуальной и наиболее безопасной схемы терапии для каждого пациента, с учетом его сопутствующей патологии и терапии. Результаты анализа взаимодействий представлены в таблицах 1-4. Большинство побочных эффектов препаратов против COVID-19 проявляются при их длительном применении по основным показаниям, клиническую значимость при краткосрочном применении в настоящее время оценить сложно, однако, их стоит учитывать при выборе схем лечения (таблица 1).

Риск нарушений ритма сердца при применении препаратов против COVID-19

Одним из серьезных побочных эффектов, характерных для нескольких групп препаратов (Табл. 2), применяемых для терапии COVID-19, является удлинение QT-интервала и риск развития аритмии по типу «пирует» (torsade de pointes — TdP), что требует внимания и обязательного контроля результатов электрокардиографии (ЭКГ).

Таблица 1. Особенности применения препаратов, использующихся для лечения инфекции, вызванной вирусом COVID-19, у пациентов с факторами рисками *

Table 1. Features of the use of drugs against COVID-19 in patients with risk factors *

	Коррекция дозы при почечной недостаточности	Коррекция дозы при печеночной недостаточности	Риск удлинения интервала QT
Мефлохин/ Mefloquine	Не требуется / Not required	Данных нет — применять с осторожностью/ No data — use with caution	Да/ Yes
Хлорохин/ Chloroquine	Снижение дозы на 50%, при КК <40 мл/мин/ 50% dose reduction, with CC <40 ml/min	Данных нет — применять с осторожностью/ No data — use with caution	Да/ Yes
Гидроксихлорохин/ Hydroxychloroquine	Данных нет — применять с осторожностью/ No data — use with caution	Данных нет — применять с осторожностью/ No data — use with caution	Да/ Yes
Лопинавир/ ритонавир / Lopinavir/ritonavir	Данных нет — применять с осторожностью/ No data — use with caution	Данных нет — применять с осторожностью/ No data — use with caution	Да/ Yes
Дарунавир/ Darunavir	Не требуется / Not required	Не требуется, при тяжелых нарушениях функции печени данных нет — применять с осторожностью/ Not required, for severe violations of liver function no data — use with caution	Нет/ No
Рибавирин/ Ribavirin	При КК <50 мл/мин противопоказан/ With CC <50 ml/min is contraindicated	Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности/ Contraindicated in severe liver failure	Нет/ No
Интерферон-β 1b/ Interferon-β 1b	Не требуется, при тяжелой почечной недостаточности — с осторожностью	Не требуется, применять под контролем уровня печеночных трансаминаз/ Not required, use under control of hepatic transaminase levels	Нет/ No
Тоцилизумаб/ Tocilizumab	Не требуется при легкой степени почечной недостаточности, у пациентов с умеренной тяжелой почечной недостаточностью данных нет — применять с осторожностью/ Not required for mild renal impairment; patients with moderate to severe renal impairment no data — use with caution	Данных нет — применять с осторожностью/ No data — use with caution	Нет/ No
Барicitиниб/ baricitinib	Требуется при КК <60 мл/мин, при КК <30 мл/мин противопоказан / Required for CC <60 ml / min, with CC <30 ml/min is contraindicated	Не требуется, при тяжелых нарушениях функции печени применять с осторожностью/ Not required, for severe violations of liver function use with caution	Нет/ No
Сарилумаб/ sarilumab	Данных нет — применять с осторожностью/ No data — use with caution	Данных нет — применять с осторожностью/ No data — use with caution	Нет/ No

Примечание: КК — клиренс креатинина

* Факторы риска: наличие почечной и/или печеночной недостаточности, нарушения ритма сердца в анамнезе, прием нефро-, гепато-, кардиотоксичных препаратов

Note: CC — creatinine clearance

* Risk factors: a medical history of heart rhythm disturbance, a presence of renal and / or liver failure, taking nephro-, hepato-, cardiotoxic drugs

Таблица 2. Взаимодействие препаратов между собой, использующихся для лечения инфекции, вызванной COVID-19
Table 2. The interaction of drugs among themselves, used to treat infections caused by the COVID-19 virus, with drugs used in the hospital

	Мефлохин / Mefloquine	Хлорохин / chloroquine	Гидрохлорохин / hydroxychloroquine	Лопинавир/ ритонавир/ lopinavir/ ritonavir	Дарунавир/ darunavir	Сарилумаб/ sarilumab
Теофиллин / Theophylline				Увеличивается концентрация теофиллина / Theophylline concentration increases	Увеличивается концентрация теофиллина / Theophylline concentration increases	Увеличивается метаболизм теофиллина / Theophylline metabolism increases
Салметерол / Salmeterol	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Увеличивается концентрация салметерола / Salmeterol concentration increases	Увеличивается концентрация салметерола / Salmeterol concentration increases	
Будесонида / Budesonide				Увеличивается концентрация будесонида, снижается концентрация лопинавира, ритонавира / Budesonide concentration increases, lopinavir and ritonavir concentration decreases	Увеличивается концентрация будесонида, снижается концентрация дарунавира / Budesonide concentration increases, darunavir concentration decreases	
Дексаметазон / Dexamethasone	Риск развития миопатии, в т.ч. кардиомиопатии / The risk of developing myopathy, including cardiomyopathies	Риск развития миопатии, в т.ч. кардиомиопатии / The risk of developing myopathy, including cardiomyopathies	Риск развития миопатии, в т.ч. кардиомиопатии / The risk of developing myopathy, including cardiomyopathies	Увеличивается концентрация дексаметазона, снижается концентрация лопинавира, ритонавира / Dexamethasone concentration increases, lopinavir and ritonavir concentration decreases	Увеличивается концентрация дексаметазона, снижается концентрация дарунавира / Dexamethasone concentration increases, darunavir concentration decreases	
Метилпреднизолон / Methylprednisolone	Риск развития миопатии, в т.ч. Кардиомиопатии / The risk of developing myopathy, including cardiomyopathies	Риск развития миопатии, в т.ч. Кардиомиопатии / The risk of developing myopathy, including cardiomyopathies	Риск развития миопатии, в т.ч. Кардиомиопатии / The risk of developing myopathy, including cardiomyopathies	Увеличивается концентрация метилпреднизолона, снижается концентрация лопинавира, ритонавира / Methylprednisolone concentration increases, lopinavir and ritonavir concentration decreases	Увеличивается концентрация метилпреднизолона, снижается концентрация дарунавира / Methylprednisolone concentration increases, darunavir concentration decreases	
Флутиказон / Fluticasone				Увеличивается концентрация флутиказона / Fluticasone concentration increases	Увеличивается концентрация флутиказона / Fluticasone concentration increases	
Беклометазон / Beclometasone				Возможно развитие системных побочных эффектов беклометазона / Perhaps the development of systemic side effects of beclometasone		

	Мефлохин / Mefloquine	Хлорохин / chloroquine	Гидрохлорохин / hydroxychloroquine	Лопинавир/ ритонавир / lopinavir/ ritonavir	Дарунавир / darunavir	Сарилумаб / sarilumab
Парацетамол / Paracetamol	Риск меттемоглобинемии / The risk of methemoglobinemia	Риск меттемоглобинемии / The risk of methemoglobinemia	Риск меттемоглобинемии / The risk of methemoglobinemia			
Морфин / Morphine	Увеличивается концентрация морфина / Morphine concentration increases	Увеличивается концентрация морфина / Morphine concentration increases		Увеличивается концентрация морфина / Morphine concentration increases		
Фентанил / Fentanyl	Риск меттемоглобинемии / The risk of methemoglobinemia	Риск меттемоглобинемии / The risk of methemoglobinemia	Риск меттемоглобинемии / The risk of methemoglobinemia	Увеличивается концентрация фентанила / Fentanyl concentration increases	Увеличивается концентрация фентанила / Fentanyl concentration increases	
Диазепам / Diazepam	Увеличивается концентрация мефлохина, риск удлинения QT / Mefloquine concentration increases, risk of QT prolongation	Увеличивается концентрация галоперидола / Haloperidol concentration increases		Увеличивается концентрация диазепам / Diazepam concentration increases	Увеличивается концентрация диазепам / Diazepam concentration increases	
Галоперидол / Haloperidol	Риск удлинения QT / QT prolongation risk	Риск удлинения QT / QT prolongation risk	Риск удлинения QT / QT prolongation risk	Увеличивается концентрация галоперидола, риск удлинения QT / Haloperidol concentration increases, risk of QT prolongation		
Кветиапин / Quetiapine	Риск удлинения QT / QT prolongation risk	Риск удлинения QT / QT prolongation risk	Риск удлинения QT / QT prolongation risk	Увеличивается концентрация кветиапина / Quetiapine concentration increases	Увеличивается концентрация кветиапина / Quetiapine concentration increases	
Дроперидол / Droperidol			Риск удлинения QT, ЭКГ-контроль / QT prolongation risk, ECG monitoring			
Клоназепам / Clonazepam				Увеличивается концентрация клоназепам / Clonazepam concentration increases	Увеличивается концентрация клоназепам / Clonazepam concentration increases	
Рисперидон / Risperidone	Риск удлинения QT / QT prolongation risk	Увеличивается концентрация рисперидона / Risperidone concentration increases	Риск удлинения QT / QT prolongation risk	Увеличивается концентрация рисперидона / Risperidone concentration increases		

	Мefлохин / Mefloquine	Хлорохин / chloroquine	Гидрохлорохин / hydroxychloroquine	Лопинавир / ritonavir / lopinavir	Дарунавир / darunavir	Сарилумаб / sarilumab
Вальпроевая кислота / Valproic acid	Уменьшается концентрация вальпроевой кислоты / Valproic acid concentration decreases			Снижается концентрация вальпроевой кислоты, контроль концентрации / Valproic acid concentration decreases, concentration control		
Севофлуран / Sevoflurane	Риск удлинения QT / QT interval prolongation			Риск удлинения QT / QT interval prolongation		
Изофлуран / Isoflurane	Риск удлинения QT / QT interval prolongation			Риск удлинения QT / QT interval prolongation		
Дабигатран / Dabigatran etexilate	Увеличивается концентрация дабигатрана / Dabigatran concentration increases			Увеличивается концентрация дабигатрана, риск кровотечений / Dabigatran concentration increases, the risk of bleeding	Увеличивается концентрация дабигатрана, риск кровотечений / Dabigatran concentration increases, the risk of bleeding	
Ривароксабан / Rivaroxaban	Увеличивается концентрация ривароксабана, риск кровотечений / Rivaroxaban concentration increases, the risk of bleeding			Увеличивается концентрация ривароксабана, риск кровотечений / Rivaroxaban concentration increases, the risk of bleeding	Увеличивается концентрация ривароксабана, риск кровотечений / Rivaroxaban concentration increases, the risk of bleeding	
Апиксабан / Arixaban				Увеличивается концентрация апиксабана, риск кровотечений / Arixaban concentration increases, risk of bleeding	Увеличивается концентрация апиксабана, риск кровотечений / Arixaban concentration increases, risk of bleeding	
Тикагрелор / Ticagrelor	Увеличивается концентрация мefлохина / Mefloquine concentration increases			Увеличивается концентрация тикагрелора / Ticagrelor concentration increases	Увеличивается концентрация тикагрелора / Ticagrelor concentration increases	
Клопидогрель / Clopidogrel				Ритонавир уменьшает концентрацию клопидогреля / Ritonavir reduces clopidogrel concentration	Уменьшается концентрация клопидогреля / Clopidogrel concentration decreases	
Октреотид / Octreotide	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	
Ондансетрон / Ondansetron	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Увеличивается концентрация ондансетрона. Риск удлинения QT / Ondansetron concentration increases. QT interval prolongation	

	Мefлохин / Mefloquine	Хлорохин / chloroquine	Гидрохлорохин / hydroxychloroquine	Лопинавир/ ритонавир/ loripinavir/ ritonavir	Дарунавир/ darunavir	Сарилумаб/ sarilumab
Дигоксин / Digoxin			Увеличивается концентрация дигоксина / Digoxin concentration increases	Ритонавир увеличивает концентрацию дигоксина, контроль концентрации дигоксина / Ritonavir increases digoxin concentration, control digoxin concentration		
Амиодарон / Amiodarone	Увеличивается концентрация мefлохина, риск удлинения QT / Mefloquine concentration increases, risk of QT prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Увеличивается концентрация амиодарона, риск аритгий / Amiodarone concentration increases, the risk of arrhythmias	Увеличивается концентрация амиодарона / Amiodarone concentration increases	
Веррапамил / Verapamil	Увеличивается концентрация веррапамила, мefлохина, риск аритмии / Verapamil, mefloquine increases, the risk of arrhythmia			Увеличивается концентрация веррапамила, лопинавира, ритонавира / Verapamil, lopinavir, ritonavir increases	Увеличивается концентрация веррапамила / Verapamil concentration increases	
Эсмолол / Esmolol	Увеличивается концентрация эсмолола, риск аритмии / Esmolol concentration increases, the risk of arrhythmia					
Спиронолактон / Spironolactone				Увеличивается концентрация ритонавира / Ritonavir concentration increases		
Ампициллин / Ampicillin		Снижается концентрация ампициллина при приеме внутрь / Oral ampicillin concentration decreases				
Амикацин / Amikacin				Увеличивается концентрация амикацина / Amikacin concentration increases		
Моксифлоксацин / Moxifloxacin	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Риск удлинения QT / QT interval prolongation

	Мефлохин / Mefloquine	Хлорохин / chloroquine	Гидроксихлорохин / hydroxychloroquine	Лопинавир/ ритонавир/ lopinavir/ ritonavir	Дарунавир/ darunavir	Сарилумаб/ sarilumab
Левиф- локсацин / Levofloxacin	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	
Ципроф- локсацин / Ciprofloxacin	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	
Азитромицин / Azithromycin	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Увеличивается концентрация ритонавира, увеличивается токсичность лопинавира, риск удлинения QT / Ritonavir concentration increases, the toxicity of lopinavir increases, the risk of QT prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	
Кларитро- мицин / Clarithromycin	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Увеличивается концентрация лопинавира/ритонавира, кларитромицина, риск удлинения QT / Lopinavir/ritonavir and clarithromycin concentration increases, the risk of QT prolongation		
Эритромицин / Erythromycin	Увеличивается концентрация мефлохина / Mefloquine concentration increases	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Увеличивается концентрация эритромицина, лопинавира, ритонавира. Риск удлинения QT / Erythromycin, lopinavir and ritonavir concentration increases. QT prolongation risk	Увеличивается концентрация эритромицина, дарунавир / Erythromycin and darunavir concentration increases	
Фуконазол / Fluconazole	Увеличивается концентрация мефлохина / Mefloquine concentration increases		Риск удлинения QT/ QT interval prolongation		Увеличивается концентрация дарунавир / Darunavir concentration increases	
Инсулин / Insulin				Снижается эффект инсулина, риск гипергликемии / The effect of insulin is reduced, the risk of hyperglycemia	Снижается эффект инсулина, риск гипергликемии / The effect of insulin is reduced, the risk of hyperglycemia	
Левотироксин/ Levothyroxine				Ритонавир снижает эффективность левотироксина, коррекция дозы / Ritonavir reduces the effectiveness of levothyroxine, dose adjustment		

К факторам риска развития TdP, вызванных токсичностью лекарственных средств относятся: пожилой возраст, женский пол, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия, брадикардия, прием петлевых диуретиков, сепсис, генетические предрасположенности [22]. Для оценки риска может помочь шкала оценки риска удлинения QT (Табл. 3) [23, 24].

Обращает на себя внимание одна из самых часто назначаемых схем терапии против COVID-19 — комбинация гидроксихлорохина и азитромицина, а также другие возможные комбинации аминохинолиновых производных и макролидов, так как обе группы препаратов могут удлинять интервал QT. Лопинавир/ритонавир, кроме интервала QT, может удлинять интервал PQ. Кроме этого, пациенты могут уже принимать препараты, удлиняющие QT, например, амиодарон, алфузозин, амитриптилин, фторхинолоны и другие. При выборе схемы терапии, особенно, если ЭКГ и лабораторный контроль невозможен, например, при оказании медицинской помощи на дому или по средствам телемедицины, стоит серьезно оценивать возможные риски развития жизнеугрожающих аритмий перед выбором схемы терапии.

Аминохинолиновые производные

Неврологические и психиатрические побочные эффекты при применении аминохинолиновых производных требуют особого внимания со стороны медицинского персонала, они могут проявляться головной болью, тревожностью, спутанностью сознания, бессонницей, головокружением, изменениями личности, нарушением памяти, галлюцинациями, нарушением речи, нарушением зрения, депрессией, суицидальными мыслями, потерей слуха, психозами, судорогами, полинейропатией, парестезиями. Механизмы нейротоксичности разнообразны [25]. Следует отметить, что периоды полувыведения препаратов достаточно длительны (от 2-х до 8-ми недель), поэтому побочные эффекты могут отмечаться и после отмены препарата. Также стоит обратить внимание на риск взаимодействия аминохинолиновых производных и препаратов, применяемых в неврологии и психиатрии (Таблица 4).

Поражения глаз при применении аминохинолиновых производных — серьезное побочное явление, так как может привести к необратимой потере зрения, особенно у пациентов пожилого возраста и с уже имеющимися поражениями сетчатки. Механизм этого явления объясняется связыванием препаратов с меланином сетчатки, что приводит к дистрофии пигментного слоя. Симптомы ретинопатии могут проявляться снижением четкости и частичной потерей центрального или периферического зрения, появлением бликов и гало, нарушением восприятия цветов,

Таблица 3. Оценка риска удлинения интервала QT
Table 3. Risk assessment of QT interval prolongation

Фактор риска/ Risk factor	Баллы/ Points
Возраст ≥68 лет / Age ≥68 years	1
Женский пол / Female	1
Прием петлевых диуретиков / Receiving loop diuretics	1
Уровень калия в крови ≤3,5 ммоль/л / Blood potassium level ≤3.5 mmol / L	2
Исходный QTc ≥450 мс / Original QTc ≥450 ms	2
Острый инфаркт миокарда / Acute myocardial infarction	2
Сердечная недостаточность / Heart failure	3
Сепсис / Sepsis	3
Прием одного препарата, удлиняющего QT / Taking one QT extension drug	3
Совместный прием 2-х и более препаратов, удлиняющих QT* / Co-administration of 2 or more drugs that prolong QT *	3
Максимальное количество баллов / Maximum points	21
Оценка риска:	
Низкий риск / Low risk (15%)	<7
Средний риск / Medium risk (37%)	7-10
Высокий риск / High risk (73%)	≥11

Примечание: * — при приеме 2-х и более препаратов стоит суммировать баллы за прием одного препарата и совместный прием 2 и более препаратов, удлиняющих QT
Note: * — when taking 2 or more drugs, it is worth summing up the points for taking one drug and the combined intake of 2 or more drugs that extend QT

затруднением чтения, появлением грубых изменений пигментации по типу «бычий глаз», но в начальных стадиях протекают бессимптомно [26]. Как правило, симптомы проявляются при длительности терапии более пяти лет [27], но есть клинические наблюдения, где отмечено появление типичных повреждений сетчатки через два месяца от начала терапии гидроксихлорохином, что может быть объяснено генетической предрасположенностью [28, 29] или превышением безопасной концентрации в крови вследствие применения доз выше рекомендуемых, нарушениями функции почек или печени, совместным приемом с препаратами, влияющими на метаболизм гидроксихлорохина на уровне цитохрома P450 (CYP2D6) [30, 31]. Еще один редкий, но характерный для группы аминохинолинов побочный эффект — развитие метгемоглобинемии, и как следствие, нарушение доставки кислорода к тканям, что может привести к ухудшению состояния у пациентов с вирусной пневмонией. К факторам риска развития этого серьезного осложнения относят: возраст до 3-х месяцев, пожилой возраст, врожденные ферментопатии (дефицит цитохром-b5-редуктазы), врожденные гемоглобинопатии, сочетание препаратов, способных провоцировать метгемоглобинемии (бензокаин, прилокаин, парацетамол, фентанил и др.), сопутствующие тяжелые патологии (сердечно-сосудистая, почечная, дыхательная недостаточности, наличие гематологических заболеваний) [32].

Таблица 4. Взаимодействие препаратов против COVID-19 с препаратами, применяемыми в амбулаторной практике
Table 4. The interaction of drugs against COVID-19 with drugs used in outpatient practice

	Мefлохин/ mefloquine	Хлорохин/ chloroquine	Гидрохлорохин / Hydroxychloroquine	Лопинавир/ ритонавир/ Юривавир/ritonavir	Дарунавир/ darunavir	Рибавирин/ ribavirin	Барцитиниб/ baricitinib	Сари- лумаб/ sarilumab
Валсартан / Valsartan				Ритонавир увеличивает концентрацию валсартана / Ritonavir increases valsartan concentration				
Амлодипин / Amlodipine	Увеличивается концентрация амлодипина, риск аритмий / Amlodipine concentration increases, the risk of arrhythmia				Увеличивается концентрация амлодипина / Amlodipine concentration increases			
Фелодипин / Felodipine	Увеличивается концентрация фелодипина, риск аритмий / Felodipine concentration increases, the risk of arrhythmia			Увеличивается концентрация фелодипина / Felodipine concentration increases	Увеличивается концентрация фелодипина / Felodipine concentration increases			
Нифедипин / Nifedipine	Увеличивается концентрация нифедипина, риск аритмий / Nifedipine concentration increases, the risk of arrhythmia			Увеличивается концентрация нифедипина / Nifedipine concentration increases	Увеличивается концентрация нифедипина и дарунавира / Nifedipine and darunavir concentration increases			
Индапамид / Indapamide	Увеличивается токсичность индапамида, риск удлинения QT / Indapamide toxicity is increased, QT prolongation risk							
Бисопролол / Bisoprolol	Увеличивается концентрация бисопролола, риск аритмий / Bisoprolol concentration increases, the risk of arrhythmia							
Метопролол метопролола сульфат / Metoprolol tartrate, metoprolol succinate	Увеличивается концентрация метопролола, риск аритмий / Metoprolol concentration increases, the risk of arrhythmia	Увеличивается концентрация метопролола / Metoprolol concentration increases		Ритонавир увеличивает концентрацию метопролола / Ritonavir increases metoprolol concentration	Увеличивается концентрация метопролола / Metoprolol concentration increases			

	Мефлохин/ mefloquine	Хлорохин/ chloroquine	Гидрохлорохин/ Hydroxychloroquine	Лопинавир/ ритонавир/ lopinavir/ritonavir	Дарунавир/ darunavir	Рибавирин/ ribavirin	Барцитиниб/ baricitinib	Сари- лумаб/ sarilumab
Небивалол / Nebivolol	Увеличивается концентрация небивалола, риск аритмий / Nebivolol concentration increases, the risk of arrhythmia	Увеличивается концентрация небивалола / Nebivolol concentration increases		Ритонавир увеличивает концентрацию небивалола / Ritonavir increases neбивалол concentration				
Силденафил при лечении легочной артериальной гипертензии / Sildenafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension				Возможно значительное повышение концентрации силденафила, риск гипотензии, приапизма / Perhaps a significant increase in the concentration of sildenafil, the risk of hypotension, priapism	Увеличивается концентрация силденафила, риск гипотензии, синкопе, приапизма / Sildenafil concentration increases, the risk of hypotension, syncope, priapism			
Силденафил для лечения эректильной дисфункции / Sildenafil for the treatment of erectile dysfunction				Возможно значительное повышение концентрации силденафила, риск гипотензии, приапизма / Perhaps a significant increase in the concentration of sildenafil, the risk of hypotension, priapism	Увеличивается концентрация силденафила, риск гипотензии, синкопе, приапизма / Sildenafil concentration increases, the risk of hypotension, syncope, priapism			
Алфузозин / Alfuzosin	Риск удлинения QT / QT interval prolongation		Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Увеличивается концентрация алфузозина, риск тяжелой артериальной гипертензии / Alfuzosin concentration increases, the risk of severe arterial hypertension	Увеличивается концентрация алфузозина / Alfuzosin concentration increases			
Амиодарон / Amiodarone	Увеличивается концентрация мефлохина, риск удлинения QT / Mefloquine concentration increases, risk of QT prolongation		Риск удлинения QT / QT interval prolongation	Увеличивается концентрация амиодарона, риск аритмий / Amiodarone concentration increases, the risk of arrhythmias	Увеличивается концентрация амиодарона / Amiodarone concentration increases			

	Мифлохин / mefloquine	Хлорохин / chloroquine	Гидрохлорохин / Hydroxychloroquine	Лопинавир / ритонавир / lopinavir/ritonavir	Дарунавир / darunavir	Рибавирин / ribavirin	Барцитиниб / baricitinib	Сари- лумаб / sarilumab
Дигоксин / Digoxin			Увеличивается кон- центрация дигоксина / Digoxin concentration increases	Ритонавир увеличивает концентрацию дигок- сина, контроль концен- трации дигоксина / Ritonavir increases digoxin concentration, control digoxin concen- tration				
Аторвастатин / Atorvastatin				Увеличивается концен- трация аторвастатина, применение минималь- ных доз, риск рабдо- миолиза / Atorvastatin concentration increases, the use of minimal doses, the risk of rhabdomyolysis	Увеличивается концен- трация аторвастатина, применение минималь- ных доз, риск рабдо- миолиза / Atorvastatin concentration increases, the use of minimal doses, the risk of rhabdomyolysis			Снижение активности аторваста- тина/ reduced activity of atorvastatin
Розувастатин / Rosuvastatin				Увеличивается концен- трация розувастатина, применение минималь- ных доз, риск рабдо- миолиза / Rosuvastatin concentration increases, the use of minimal doses, the risk of rhabdomyolysis	Увеличивается концен- трация розувастатина, применение минималь- ных доз, риск рабдо- миолиза / Rosuvastatin concentration increases, the use of minimal doses, the risk of rhabdomyolysis			
Симвастатин / Simvastatin				Увеличивается концен- трация симвастатина, риск рабдомиолиза / Simvastatin concentration increases, the risk of rhabdomyolysis	Увеличивается концен- трация симвастатина, риск рабдомиолиза / Simvastatin concentration increases, the risk of rhabdomyolysis			Снижение активности симваста- тина/ reduced activity of simvastatin
Клопидогрель / Clopidogrel				Ритонавир уменьшает концентрацию клопидогреля / Ritonavir reduces clopidogrel concentration	Уменьшается концен- трация клопидогреля / Clopidogrel concentration decreases			
Тикагрелор / Ticagrelor	Увеличивается концен- трация мифлохина / Mefloquine concentration increases			Увеличивается концен- трация тикагрелора / Ticagrelor concentration increases	Увеличивается концен- трация тикагрелора / Ticagrelor concentration increases			

	Мефлохин / mefloquine	Хлорохин / chloroquine	Гидрохлорохин / hydrochloroquine	Лопинавир / ритонавир / lopinavir/ritonavir	Дарунавир / darunavir	Рибавирин / ribavirin	Барцитиниб / baricitinib	Сари- лумаб / sarilumab
Варфарин / Warfarin				Возможно увеличение концентрации варфарина / Warfarin concentration possible increased	Уменьшается концентрация варфарина / Warfarin concentration decreases	Уменьшается концентрация варфарина / Warfarin concentration decreases		Возможно увеличение концентрации варфарина / Warfarin concentration possible increased
Дабигатран / Dabigatran etexilate	Увеличивается концентрация дабигатрана / Dabigatran concentration increases			Увеличивается концентрация дабигатрана, риск кровотечений / Dabigatran concentration increases, the risk of bleeding	Увеличивается концентрация дабигатрана, риск кровотечений / Dabigatran concentration increases, the risk of bleeding			
Ривароксабан / Rivaroxaban	Увеличивается концентрация ривароксабана, риск кровотечений / Rivaroxaban concentration increases, the risk of bleeding			Увеличивается концентрация ривароксабана, риск кровотечений / Rivaroxaban concentration increases, the risk of bleeding	Увеличивается концентрация ривароксабана, риск кровотечений / Rivaroxaban concentration increases, the risk of bleeding			
Апиксабан / Apixaban				Увеличивается концентрация апиксабана, риск кровотечений / Apixaban concentration increases, risk of bleeding	Увеличивается концентрация апиксабана, риск кровотечений / Apixaban concentration increases, risk of bleeding			
Рабепразол / Rabeprazole				Ритонавир снижает уровень рабепразола / Ritonavir reduces Rabeprazole level	Увеличивается концентрация рабепразола / Rabeprazole concentration Increased			
Глимепирид / Glimepiride				Ритонавир может увеличивать или уменьшать концентрацию глимеперида, лопинавир снижает эффект глимеперида / Ritonavir may increase or interfere with the concentration of glimepiride, lopinavir reduces the effect of glimepiride	Снижается эффект глимеперида / Glimepiride effect is reduced			

	Мефлохин/ mefloquine	Хлорохин/ chloroquine	Гидрохлорохин / Hydroxochloroquine	Лопинавир/ ритонавир/ Lopinavir/ritonavir	Дарунавир/ darunavir	Рибавирин/ ribavirin	Барцитиниб/ baricitinib	Сари- лумаб/ sarilumab
Метформин / Metformin				Ритонавир снижает эффект метформина, риск гипергликемии / Ritonavir reduces the effect of metformin, the risk of hyperglycemia	Снижается эффект метформина / Metformin effect is reduced			
Салметерол / Salmeterol	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation			Увеличивается концентрация салметерола, риск удлинения QT / Salmeterol concentration increases, QT interval prolongation	Увеличивается концентрация салметерола, риск удлинения QT / Salmeterol concentration increases, QT interval prolongation			
Кларитромицин / Clarithromycin	Увеличивается концентрация мефлохина / Mefloquine concentration increases	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Увеличивается концентрация лопинавира / ритонавира / Lopinavir/ritonavir concentration increases	Увеличивается концентрация кларитромицина / Clarithromycin concentration increases			
Азитромицин / Azithromycin	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Увеличивается концентрация ритонавира, увеличивается токсичность лопинавира, риск удлинения QT / Ritonavir concentration increases, the toxicity of lopinavir increases, the risk of QT prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation			
Левофлоксацин/ levofloxacin	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation			
Мокисифлоксацин/ moxifloxacin	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation			
Метронидазол/ metronidazole	Увеличивается концентрация мефлохина / Mefloquine concentration increases			Увеличивается концентрация лопинавира / ритонавира / Lopinavir/ritonavir concentration increases	Увеличивается концентрация метронидазола / Metronidazole concentration increases			

	Мефлохин/ mefloquine	Хлорохин/ chloroquine	Гидрохлорохин/ hydroxychloroquine	Лопинавир/ ритонавир/ lopinavir/ritonavir	Дарунавир/ darunavir	Рибавирин/ ribavirin	Барцитиниб/ baricitinib	Сари- лумаб/ sarilumab
Триметоприм/ сульфаметок- сазол	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation							
Фуконазол/ Fluconazole	Увеличивается концен- трация мефлохина / Mefloquine concentration increases		Риск удлинения QT/ QT interval prolongation		Увеличивается концен- трация дарунавира/ Darunavir concentration increases			
Кетоконазол/ Ketocozazole	Увеличивается кон- центрация мефлохина, риск удлинения QT/ Mefloquine concentration increases, QT interval prolongation			Увеличивается концентрация кетоконазола/ Ketocozazole concentration increases	Увеличивается концен- трация дарунавира, кетоконазола, исполь- зовать низкие дозы/ Darunavir, ketoconazole concentration increases, use low doses			
Итраконазол/ Itracozazole	Увеличивается кон- центрация мефлохина, риск удлинения QT/ Mefloquine concentration increases, QT interval prolongation			Увеличивается концентрация итраконазола/ Itracozazole concentration increases	Увеличивается да- рунавира., исполь- зовать низкие дозы/ Darunavir concentration increases, use low doses			
Вориконазол/ Voriconazole	Увеличивается концен- трация мефлохина/ Mefloquine concentration increases		Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Уменьшается кон- центрация ворико- назола/ Voriconazole concentration decreases	Darunavir concentration increases/ Увеличивается концен- трация дарунавира			
Парацетамол/ Paracetamol	Риск меттемогло- бинемии/The risk of methemoglobinemia	Риск меттемогло- бинемии/The risk of methemoglobinemia						
Колхицин/ Colchicine				Увеличивается кон- центрация колхицина/ Colchicine concentration increases	Увеличивается кон- центрация колхицина/ Colchicine concentration increases			
Цетиризин/ Cetirizine				Увеличивается уровень цетиризина/ Cetirizine concentration increases				
Лоратадин/ Loratadine	Увеличивается уровень лоратадина/ Loratadine concentration increases			Увеличивается концен- трация лоратадина, ритонавира/ Loratadine, ritonavir concentration increases	Loratadine concentration increases			

	Мефлохин/ mefloquine	Хлорохин/ chloroquine	Гидрохлорохин / Hydroxychloroquine	Лопинавир/ ритонавир/ lopinavir/ritonavir	Дарунавир/ darunavir	Рибавирин/ ribavirin	Барцитиниб/ baricitinib	Сари- лумаб/ sarilumab
Дексаметазон / Dexamethazone				Уменьшается концентрация лопинавира/ Lopinavir concentration decreases	Увеличивается концен- трация дарунавира/ Dexamethazone concentration increases, darunavir concentration decreases			
Флутиказон / Fluticasone				Увеличивается концен- трация флутиказона / Fluticasone concentration increases	Увеличивается концен- трация флутиказона / Fluticasone concentration increases			
Беклометазон / Beclomethasone				Возможно развитие си- стемных побочных эф- фектов беклометазона / Perhaps the development of systemic side effects of beclomethasone				
Такролимус/ Tacrolimus	Риск удлинения QT/ QT interval prolongation	Увеличивается концентрация такролимуса/ Tacrolimus concentration increases	Усиление иммуносупрессивного эффекта, риск инфекций, риск удлинения QT/ Increased immunosuppressive effect, risk of infections, risk of QT prolongation	Увеличение концентрации такролимуса, контроль концентрации/ Tacrolimus concentration increases	Увеличивается концентрация такролимуса, контроль концентрации/ Tacrolimus concentration increases		Риск разви- тия аддитив- ной иммуно- супрессии/ risk of addi- tive immuno- suppressive	
Сиrolимус/ Sirolimus			Усиление иммуносупрессивного эффекта, риск инфекций/ Increased immunosuppressive effect, risk of infections	Увеличение концентрации сиrolимуса, контроль концентрации/ Sirolimus concentration increases	Увеличивается концентрация сиrolимуса, контроль концентрации/ Sirolimus concentration increases			
Циклоспорин/ Cyclosporine	Увеличивается концентрация мефлохина/ Mefloquine concentration increases	Увеличивается концентрация циклоспорина/ Cyclosporine concentration increases	Усиление иммуносупрессивного эффекта, риск инфекций/ Increased immunosuppressive effect, risk of infections	Увеличение концентрации циклоспорина, контроль концентрации/ Cyclosporine concentration increases	Увеличивается концентрация дарунавира, циклоспорина/ Darunavir, cyclosporine concentration increases		Риск разви- тия аддитив- ной иммуно- супрессии/ risk of addi- tive immuno- suppressive	

	Мефлохин/ mefloquine	Хлорохин/ chloroquine	Гидрохлорохин/ hydroxychloroquine	Лопинавир/ ритонавир/ ritonavir	Дарунавир/ darunavir	Рибавирин/ ribavirin	Барцитиниб/ baricitinib	Сари- лумаб/ sarilumab
Кветиапин / Quetiapine	Риск удлинения QT/ QT prolongation risk	Риск удлинения QT/ QT prolongation risk	Риск удлинения QT / QT prolongation risk	Увеличивается концен- трация кветиапина / Quetiapine concentration increases	Увеличивается концен- трация кветиапина / Quetiapine concentration increases			
Карбамазепин/ Carbamazepine				Уменьшается концен- трация лопинавира/ Lopinavir concentration decreases	Уменьшается концен- трация дарунавира, увеличивается концен- трация карбамазепина/ Darunavir concentration decreases, carbamazepine concentration increases			
Фенобарбитал/ Phenobarbital	Риск меттемоглобинемии/ The risk of methemoglobinemia	Риск меттемоглобинемии/ The risk of methemoglobinemia	Риск меттемоглобинемии/ The risk of methemoglobinemia	Уменьшается концен- трация лопинавира/ Lopinavir concentration decreases	Уменьшается концен- трация дарунавира/ Darunavir concentration decreases			
Фенитоин/ Phenytoin				Уменьшается концен- трация лопинавира/ Lopinavir concentration decreases	Уменьшается концен- трация дарунавира/ Darunavir concentration decreases			
Вальпрое- вая кислота/ Valproic acid	Уменьшается концен- трация вальпроевой кислоты/ concentration decreases			Снижается концен- трация вальпроевой кислоты, контроль концентрации / concentration decreases				
Ламотриджин/ Lamotrigine				Снижается концен- трация ламотрид- жина, контроль концентрации / Lamotrigine concentration decreases				

Клинически значимых взаимодействий не ожидается	Возможны взаимо- действия, применять с осторожностью	Риск развития нежела- тельных реакций, при- менять под контролем	Избегать совместного назначения, высокий риск осложнений
No clinically significant interactions expected	Possible interactions, use with caution	Risk of adverse reactions, apply under control	Avoid co-administration, high risk of complications

Есть клинические наблюдения, описывающие риск возникновения гипогликемии на фоне приема хлорохина и гидроксихлорохина, что может быть объяснено не только проявлением основного заболевания (малярия), но и другими факторами (снижение клиренса инсулина, повышение чувствительности периферических тканей к инсулину и стимуляция секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы) [33, 34].

Азитромицин

Редким, но серьезным побочным эффектом при приеме азитромицина, является лекарственное поражение печени, характеризующееся резким подъемом уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), при приеме короткими курсами (3-4 дня) [35, 36]. Хотя принято считать, что азитромицин обладает наименьшей кардиотоксичностью среди макролидов [37], тем не менее, существует небольшой риск внезапной смерти на фоне пятидневного курса приема у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [38].

Лопинавир/ритонавир

Отмечено, что прием лопинавира/ритонавира может быть независимым фактором риска поражения почек, которые могут проявляться острым повреждением почек (ОПП), хронической болезнью почек, острым и хроническим интерстициальным нефритом, нефролитоазом, бессимптомной кристаллурией, папиллярным некрозом у ВИЧ-положительных пациентов при длительном применении, как с нарушением функции почек в анамнезе, так и с исходно нормальной функцией [39-42]. Описан случай ОПП на фоне приема лопинавира/ритонавира пациентом без подтвержденной ВИЧ-инфекции с целью постконтактной профилактики длительностью менее 7 дней, с регрессом симптомов после отмены препарата [43]. Одной из причин ОПП при приеме лопинавира/ритонавира может быть взаимодействие с препаратами других групп на уровне цитохрома P450, так как ритонавир является ингибитором CYP3A4. При взаимодействии со статинами повышается их концентрации в крови и риск развития рабдомиолиза и ОПП [44]. Взаимодействие с нифедипином также повышает его концентрацию в крови, и есть сообщение о развитии тяжелой гипотонии и ОПП при совместном применении с лопинавиром/ритонавиром [45].

В небольшом исследовании на ВИЧ-отрицательных здоровых добровольцах было продемонстрировано, что уже через пять дней приема лопинавира/ритонавира повышаются уровни три-

глицеридов и свободных жирных кислот, а также появляются признаки инсулинорезистентности [46].

Тоцилизумаб и сарилумаб

Развитие инфекций является серьезным побочным эффектом при применении тоцилизумаба и сарилумаба, обусловленным основным фармакологическим эффектом препаратов — ингибированием интерлейкина-6 (ИЛ-6), участвующего в иммунном ответе на бактериальные, вирусные и грибковые патогены [47-50]. К факторам риска инфекций на фоне приема тоцилизумаба относятся: возраст (старше 50 лет), ожирение (индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м²), прием иммуносупрессивной терапии в анамнезе, сопутствующая иммуносупрессивная терапия (в том числе глюкокортикостероиды — ГКС), прием высоких доз препарата, хронические заболевания легких и сахарный диабет [51]. Для тоцилизумаба и сарилумаба транзитная дозозависимая нейтропения является характерным побочным эффектом, не повышающим риск серьезных инфекций [52, 53]. Исследования с участием пациентов с ревматоидным артритом показали, что, как правило, повышается риск развития следующих инфекций: инфекций верхний и нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей [54, 55]. Также следует отметить повышение риска грибковых, вирусных инфекций и туберкулеза [56-58]. Риск развития тяжелых инфекций при краткосрочном применении тоцилизумаба и сарилумаба не ясен, однако, он должен быть учтен как возможный фактор риска бактериальных и грибковых осложнений у пациентов с тяжелой вирусной пневмонией в совокупности с другими факторами.

Гепатотоксичность — характерный побочный эффект тоцилизумаба и сарилумаба, проявляющийся повышением печеночных трансаминаз, механизм которого не ясен, возможно, это результат ингибирования ИЛ-6, который играет важную роль в регенерации печени. Были зарегистрированы случаи развития острой печеночной недостаточности, потребовавшей трансплантации печени при применении тоцилизумаба. Серьезных осложнений со стороны печени при приеме сарилумаба не зарегистрировано [59]. Назначение препаратов должно осуществляться под контролем уровня печеночных ферментов, необходимо избегать совместного назначения с другими гепатотоксичными препаратами, а у пациентов с нарушением функции печени применять с осторожностью. Имеются сообщения о развитии острого панкреатита при применении тоцилизумаба, что следует учитывать при инициации терапии [60].

Стоит отметить риск перфораций и кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне

приема ингибиторов ИЛ-6 [61], так как их применение может быть показано пациентам в отделениях интенсивной терапии, уже имеющим высокий риск образования стресс-язв [62]. К факторам риска осложнений со стороны ЖКТ можно отнести пожилой возраст, пероральный прием ГКС, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и наличие дивертикулита в анамнезе [63]. Есть наблюдение, описывающее появление воспалительных очагов в ЖКТ после первого введения тоцилизумаба и развитие множественных перфораций и кровотечения через восемь дней после повторного введения у 15-летнего пациента [64]. Механизм поражения не совсем понятен, но может быть связан с подавлением иммунного ответа и воздействием на сосудистый эндотелиальный фактор роста [65].

Интерферон бета-1b

Частым побочным эффектом при применении интерферона бета-1b является гриппоподобный синдром, проявляющийся лихорадкой, ознобом и головной болью, который при лечении острой вирусной инфекции, может быть ошибочно расценен как отрицательная динамика в ее течении [66].

Возможными побочными эффектами интерферона бета-1b могут быть психические нарушения (возникновение или обострение депрессии, суицидальные мысли, психоз), но их появление характерно при длительности терапии от двух месяцев [67].

Поражение печени, проявляющееся транзиторным повышением печеночных трансаминаз до 3-5 верхних границ нормы (ВГН), встречается довольно часто, в отличие от тяжелых поражений, которые встречаются реже [68].

Барицитиниб

Учитывая основной механизм действия барицитиниба — селективное ингибирование Янус-киназ 1 и 2 типа — проявляющееся иммунодепрессивным действием, при его применении может увеличиваться риск инфекционных осложнений. В проведенных исследованиях в группе пациентов с ревматоидным артритом было зарегистрировано повышение риска инфекций верхних дыхательных путей, мочевыводящих путей, реактивацией Herpes Zoster. Среди факторов риска наблюдались прием ГКС, терапия биологическими препаратами в анамнезе, недостаточный или избыточный ИМТ, пожилой возраст [69].

Отмечено незначительное повышение уровня креатинина крови при приеме барицитиниба через две недели от начала терапии, что может быть связано

с ингибированием канальцевой секреции креатинина препаратом. Также отмечено транзиторное, клинически не проявляющееся, повышение фосфокреатинкиназы до 5 ВГН и печеночных трансаминаз до 3-5 ВГН [70].

Противовоспалительный препарат кеторолак и антигипертензивный препарат валсартан (антагонист рецепторов ангиотензина II) повышают концентрацию барицитиниба, увеличивая риск побочных реакций, поэтому стоит избегать их совместного назначения. Комбинированное применение барицитиниба и тоцилизумаба может увеличить риск инфекционных осложнений за счет усиления иммуносупрессивного действия.

Низкомолекулярные гепарины

Антикоагулянтная терапия или профилактика низкомолекулярными гепаринами (НМГ) рекомендована всем госпитализированным пациентам при отсутствии противопоказаний, так как отмечено, что гиперкоагуляционный синдром является характерным для пациентов с COVID-19 [49, 71].

Основной побочный эффект НМГ, как и других антикоагулянтов, кровотечения различной степени тяжести, что требует контроля анти-Ха-активности, а также контроля функции почек. Совместное применение эноксапарина и дальтепарина с антибактериальными препаратами как макролиды (азитромицин, эритромицин), некоторые цефалоспорины (цефазолин, цефокситин, цефуросим, цефтриаксон), пиперациллин, сульфаметоксазол, может увеличить риск кровотечения.

Снижение уровня тромбоцитов на фоне приема гепарина и, реже, НМГ может быть признаком гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ), являющейся противопоказанием для применения препаратов гепарина. Различают ГИТ двух типов: 1-й тип обусловлен прямым действием препарата на тромбоциты, проявляется, как правило, в первые три дня применения, проходит самостоятельно, не увеличивает риск тромбоза; 2-й тип обусловлен иммунной реакцией, проявляется, как правило, в срок до 14 дней от начала терапии, повышает риск тромбозов [72, 73]. Наибольшее клиническое значение имеет ГИТ 2-го типа, при котором уровень тромбоцитов снижается более чем на 50% от исходного, проявляется артериальными и венозными тромбозами различной локализации. К факторам риска ГИТ относят применение высоких (лечебных) доз нефракционированного гепарина, применение после оперативного вмешательства или травмы, женский пол [74, 75]. При подозрении или подтверждении ГИТ необходим переход на альтернативные препараты, например, фондапаринукс натрия.

Пероральные антикоагулянты

Пероральные антикоагулянты не рекомендованы для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19, но их разрешено продолжать у пациентов, получающих препараты по другим показаниям при нетяжелом течении заболевания [19]. Однако, стоит помнить о возможных лекарственных взаимодействиях с другими препаратами, рекомендованными для терапии коронавирусной инфекции, так как они могут значительно повышать концентрацию антикоагулянтов в крови и провоцировать кровотечения [76].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II

Активно обсуждается вопрос о роли ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в развитии и определении тяжести новой коронавирусной инфекции. Это обусловлено способностью вируса связываться с внеклеточным доменом трансмембранного рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2-типа (АПФ2), что приводит к инфицированию клеток-мишеней. Установлено, что уровень экспрессии АПФ2 самый высокий в тонком кишечнике, почках, сердце, щитовидной железе и жировой ткани, средний — в легких, толстом кишечнике, печени, мочевом пузыре и надпочечниках, а самый низкий — в селезенке, костном мозге, головном мозге, кровеносных сосудах и мышцах [77]. На животных моделях было продемонстрировано увеличение экспрессии АПФ2 на фоне терапии иАПФ и БРА, в то время как достоверных данных об изменении экспрессии у людей в настоящее время нет [78].

В связи с появившимися опасениями более тяжелого течения новой коронавирусной инфекции на фоне приема иАПФ и БРА, рядом авторов было рекомендовано отказаться от приема данных препаратов, которые имеют важное значение в комплексной терапии многих хронических заболеваний. В ответ на это профессиональные сообщества, такие как Американская кардиологическая ассоциация, Американский колледж кардиологов, Общество сердечной недостаточности Америки, Европейское общество кардиологов, Российское кардиологическое общество рекомендуют продолжать терапию вышеуказанными препаратами, в виду отсутствия убедительных клинических и экспериментальных данных об ухудшении течения COVID-19. Кроме того, отказ от терапии значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых

катастроф, что утяжеляет течение коронавирусной инфекции, также не рекомендуется инициировать терапию иАПФ/БРА у пациентов без клинических показаний (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет) [79].

В настоящее время проводится пилотное исследование с использованием рекомбинантного человеческого АПФ2 (APN01) у пациентов с COVID-19. Введение APN01 приводит к быстрому снижению уровня ангиотензина II и ИЛ-6 в плазме крови, а также может потенциально снизить вирусную нагрузку [80].

Таким образом, побочные эффекты препаратов, используемых в настоящее время против инфекции, вызванной вирусом COVID-19, разнообразны и являются потенциально значимыми, но могут быть существенно минимизированы при учете рисков их развития и возможного неблагоприятного взаимодействия.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией
Самойлов А.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9241-7238>): концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи

Левитова Д.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7107-0140>): сбор и анализ материалов рукописи, написание, редактирование текста и утверждение итогового варианта текста рукописи

Грачева Д.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-8711>): сбор и анализ материалов рукописи, написание, редактирование текста и утверждение итогового варианта текста рукописи

Праскурничий Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>): сбор и анализ материалов рукописи, написание, редактирование текста и утверждение итогового варианта текста рукописи

Удалов Ю.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>): проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение итогового варианта текста рукописи

Паринов О.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2370-170X>): проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение итогового варианта текста рукописи

Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Samoylov A.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9241-7238>): principal creation of review idea (plan, structure, issues of discussing concerns), final manuscript approval

Levitova D.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7107-0140>): collection and analysis of manuscript materials, writing of the text, text editing, final manuscript approval

Gracheva S.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-8711>): collection and analysis of manuscript materials, writing of the text, text editing, final manuscript approval

Praskurnichiy E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>): concept and design of the article, text editing, final manuscript approval

Udalov U.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>):
concept and design of the article, text editing, final manuscript approval

Parinov O.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2370-170X>):
concept and design of the article, text editing, final manuscript approval

Список литературы / References:

- Colson P., Rolain J.M., Lagier J.C. et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.
- Dayer M.R., Taleb-Gassabi S., Dayer M.S. Lopinavir; A Potent Drug against Coronavirus Infection: Insight from Molecular Docking Study. *Arch Clin Infect Dis*. 2017;12(4):e13823. doi: 10.5812/archcid.13823.
- De Meyer S., Bojkova D., Cinatl J. et al. Lack of Antiviral Activity of Darunavir against SARS-CoV-2. 2020. 08 Apr. Preprint from medRxiv. doi: 10.1101/2020.04.03.20052548.
- Muralidharan N., Sakthivel R., Velmurugan D. et al. Computational studies of drug repurposing and synergism of lopinavir, oseltamivir and ritonavir binding with SARS-CoV-2 Protease against COVID-19. *J Biomol Struct Dyn*. 2020. Apr 06. Preprint. doi: 10.1080/07391102.2020.1752802.
- Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature reviews drug discovery*. 2020;19(3):149-150. doi:10.1038/d41573-020-00016-0.
- Zhang C., Huang S., Zheng F. et al. Controversial treatments: An updated understanding of the coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. 2020 Mar 26;10.1002/jmv.25788. doi: 10.1002/jmv.25788. Epub ahead of print.
- Ko W.C., Rolain J.M., Lee N.Y. et al. Arguments in favor of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105933. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105933.
- Gautret P., Lagier J.C., Parola P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R. et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
- Zhang C., Wu Z., Li J.W. et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
- Yamamoto M, Matsuyama S, Li X, et al. Identification of Nafamostat as a Potent Inhibitor of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus S Protein-Mediated Membrane Fusion Using the Split-Protein-Based Cell-Cell Fusion Assay. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6532-9. doi:10.1128/AAC.01043-16.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020. 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Xu J., Shi P.Y., Li H. et al. Broad-Spectrum Antiviral Agent Niclosamide and Its Therapeutic Potential. *ACS Infect Dis*. 2020;6(5):909-15. doi: 10.1021/acinfedcis.0c00052.
- Richardson P., Griffin I., Tucker C. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
- H. Chen, Z. Zhang, L. Wang. First Clinical Study Using HCV Protease Inhibitor Danoprevir to Treat Naïve and Experienced COVID-19 Patients. 2020;03.22.20034041. doi: 10.1101/2020.03.22.20034041.
- Liu, Y.; Chan, W.; Wang, Z. et al. Ontological and Bioinformatic Analysis of Anti-Coronavirus Drugs and Their Implication for Drug Repurposing against COVID-19. Preprints 2020, 2020030413. doi: 10.20944/preprints202003.0413.v1.
- Zhang J., Ma X., Yu F. et al. Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. *bioRxiv* 2020.02.05.935387; doi: 10.1101/2020.02.05.935387.
- Grein J., Ohmagari N., Shin D. et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2007016. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Электронный ресурс]. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (дата обращения: 17.04.2020)
- Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)», version 6 (28.04.20). [Electronic resource]. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (date of the application: 17.04.2020). [in Russian].
- Временные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 Департамента здравоохранения г. Москвы, 2020 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/professional/scientific-activity/methodical.html>. (дата обращения: 17.04.2020)
- Temporary recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 of the Moscow Department of Health, 2020. [Electronic resource]. URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/professional/scientific-activity/methodical.html>. (date of the application: 17.04.2020). [in Russian].
- Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика Учебно-методическое пособие. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.medprofedu.ru/upload-files/koronovirus20.pdf>. (дата обращения: 17.04.2020)
- Academy of Postgraduate Education FSBI FNCs FMBA of Russia. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention Training manual. 2020. [Electronic resource]. URL: <http://www.medprofedu.ru/upload-files/koronovirus20.pdf>. (date of the application: 17.04.2020). [in Russian].
- Tisdale J.E., Jaynes H.A., Kingery J.R., et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):479-87. doi: 10.1161/circoutcomes.113.000152.

23. Tomaselli Muensterman E., Tisdale J.E. Predictive Analytics for Identification of Patients at Risk for QT Interval Prolongation: A Systematic Review. *Pharmacotherapy*. 2018;38(8):813-21. doi: 10.1002/phar.2146.
24. Tisdale J.E., Jaynes H.A., Kingery J.R. et al. Effectiveness of a clinical decision support system for reducing the risk of QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(3):381-90. doi: 10.1161/circoutcomes.113.000651.
25. Bitta M.A., Kariuki S.M.O., Mwita C. Antimalarial drugs and the prevalence of mental and neurological manifestations: A systematic review and meta-analysis. *Wellcome Open Res*. 2017; 2:13. doi: 10.12688/wellcomeopenres.10658.2.
26. Marmor M.F., Kellner U., Lai T.Y. et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-94. doi: 10.1016/j.ophtla.2016.01.058.
27. Melles R.B., Marmor M.F. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(12):1453-60. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3459.
28. Shroyer N.F., Lewis R.A., Lupski J.R. Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: Is retinal toxicity by chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease? *Am J Ophthalmol*. 2001;131(6):761-6. doi: 10.1016/s0002-9394(01)00838-8.
29. Lee J.Y., Vinayagamoorthy N., Han. K. et al. Association of Polymorphisms of Cytochrome P450 2D6 With Blood Hydroxychloroquine Levels in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(1):184-90. doi: 10.1002/art.39402.
30. Pasaoglu I., Onmez F.E. Macular toxicity after short-term hydroxychloroquine therapy. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(2):289-92. doi:10.4103/ijoo.IJO_732_18.
31. Hernandez Bel L., Monferrer Adsuara C., Hernandez Garfella M. et al. Cervera Taulet E. Early macular toxicity following 2 months of hydroxychloroquine therapy. *Arc Soc Esp Oftalmol*. 2018;93(3):e20-1. doi: 10.1016/j.oftal.2017.12.004.
32. Alanazi M.Q. Drugs may be induced methemoglobinemia. *J Hematol Thrombo Dis*. 2017;5(3):1-5. doi: 10.4172/2329-8790.1000270.
33. El-Solia A., Al-Otaibi K., Ai-Hwiesh A.K. Hydroxychloroquine-induced hypoglycaemia in non-diabetic renal patient on peritoneal dialysis. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017223639. doi: 10.1136/bcr-2017-223639.
34. Ünübol M., Ayhan M., Guney E. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a patient treated for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(1):46-7. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182098e1f.
35. Moseley R.H. Macrolide antibiotics. Hepatotoxicity of antimicrobials and antifungal agents. In *Drug-induced Liver Disease*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier. 2013; pp. 466-7.
36. Longo G., Valenti C., Gandini G. et al. Azithromycin-induced intrahepatic cholestasis. *Am J Med*. 1997;102(2):217-8.
37. Owens R.C. Jr., Nolin T.D. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest. *Clin Infect Dis*. 2006;43(12):1603-11. doi: 10.1086/508873.
38. Ray W.A., Murray K.T., Hall K. et al. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(20):1881-90. doi:10.1056/nejmoa1003833.
39. Ryom L., Mocroft A., Kirk O. et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis*. 2013;207(9):1359-69. doi: 10.1093/infdis/jit043.
40. Mocroft A., Lundgren J.D., Ross M. et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *The Lancet HIV*. 2016;3(1):e23-32. doi:10.1016/S2352-3018(15)00211-8.
41. Shafi T., Choi M.J., Racusen L.C. et al. Ritonavir-induced acute kidney injury: kidney biopsy findings and review of literature. *Clin Nephrol*. 2011;75(Suppl 1):60-4. doi: 10.5414/cn106469.
42. Izzedine H., Harris M., Perazella M.A. The nephrotoxic effects of HAART. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(10):563-73. doi: 10.1038/nrneph.2009.142.
43. Chughlay M.F., Njuguna C., Cohen K. et al. Acute interstitial nephritis caused by lopinavir/ritonavir in a surgeon receiving antiretroviral postexposure prophylaxis. *AIDS*. 2015; 29(4):503-4. doi: 10.1097/QAD.0000000000000563.
44. Fichtenbaum C.J., Gerber J.G., Rosenkranz S.L. et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS*. 2002; 16(4):569-77. doi: 10.1097/00002030-200203080-00008.
45. Baeza M.T., Merino E., Boix V. et al. Nifedipine-lopinavir/ritonavir severe interaction: a case report. *AIDS*. 2007;21(1):119-20. doi:10.1097/qad.0b013e3280117f6f.
46. Noor M.A., Parker R.A., O'Mar E. et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS*. 2004; 18(16):2137-44. doi:10.1097/00002030-200411050-00005.
47. Rose-John S., Winthrop K., Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):399-409. doi: 10.1038/nrrheum.2017.83.
48. Hunter C., Jones S. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015; 16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153.
49. Campbell L., Chen C., Bhagat S.S., et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):552-62. doi:10.1093/rheumatology/keq343.
50. McCarty D., Robinson A. Efficacy and safety of sarilumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(3):61-7. doi: 10.1177/1759720X17752037.
51. Schiff M.H., Kremer J.M., Jahreis A. et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Research & Therapy*. 2011;13(5):R141. doi:10.1186/ar3455.
52. Pardeo M., Wang J., Ruperto N. et al. Neutropenia During Tocilizumab Treatment Is Not Associated With Infection Risk in Systemic or Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2019;46(9):1117-26. doi:10.3899/jrheum.180795.
53. Emery P, Rondon J, Parrino J, et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(5):849-58. doi:10.1093/rheumatology/key361.

54. Pawar A., Desai, R.J., Solomon D.H. et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(4):456–64. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214367.
55. Boyce, E.G., Rogan, E.L., Vyas D. et al. Sarilumab: Review of a Second IL-6 Receptor Antagonist Indicated for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ann Pharmacother.* 2018;52(8): 780–91. doi: 10.1177/1060028018761599.
56. Vallabhaneni S., Chiller T.M. Fungal Infections and New Biologic Therapies. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(5):29. doi: 10.1007/s11926-016-0572-1.
57. Schiff M.H., Kremer J.M., Jahreis A. et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R141. doi:10.1186/ar3455.
58. Winthrop K.L., Mariette X., Silva J.T. et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(Suppl 2):S21–40. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.002.
59. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. 2012. [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176/>
60. Flaig T., Douros A., Bronder E. et al. Tocilizumab-induced pancreatitis: case report and review of data from the FDA Adverse Event Reporting System. *J Clin Pharm Ther.* 2016; 41(6):718–21. doi: 10.1111/jcpt.12456.
61. Gout T., Ostor A.J., Nisar M.K. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol.* 2011;30(11):1471–4. doi: 10.1007/s10067-011-1827-x.
62. Peura D. Stress-related mucosal damage. *Clin Ther.* 1986; 8(A):14–23.
63. Curtis J.R., Lanasa A., John A. et al. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64(12):1819–28. doi: 10.1002/acr.21764.
64. Pfeil J., Grulich-Henn J., Wenning D. et al. Multiple upper gastrointestinal perforations in a 15-year-old patient treated with tocilizumab. *Rheumatology.* 2014;53(9):1713–4. doi: 10.1093/rheumatology/keu032.
65. Xie, F., Yun, H., Bernatsky, S. et al. Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. *Arthritis & Rheumatology.* 2016;68(11):2612–7. doi: 10.1002/art.39761.
66. Kappos L., Polman C.H., Freedman M.S. et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006;67(7):1242–9. doi:10.1212/01.wnl.0000237641.33768.8d.
67. Manfredi G., Kotzalis G.D., Sani G. et al. Persistent interferon- β -1b-induced psychosis in a patient with multiple sclerosis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 2010;64(5):584–6. doi:10.1111/j.1440-1819.2010.02122.x.
68. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD). 2012. Beta Interferon. [Updated 2018 May 4]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548080/>.
69. Winthrop K., Genovese M., Harigai M. et al. Serious infection and associated risk factors in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis treated with baricitinib. Oral Presentations. 2017. [Electronic resource]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf
70. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): 2012. Baricitinib. [Updated 2018 Oct 20]. [Electronic resource]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf.
71. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(5):1094–9. doi: 10.1111/jth.14817.
72. Ahmed I., Majeed A., Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J.* 2007;83(983):575–82. doi: 10.1136/pgmj.2007.059188.
73. Lee G.M., Arepally G.M. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(3):541–63. doi: 10.1016/j.hoc.2013.02.001.
74. Lubenow N., Hinz P., Thomaschewski S. et al. The severity of trauma determines the immune response to PF4/heparin and the frequency of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2010; 115(9):1797–803. doi: 10.1182/blood-2009-07-231506.
75. Prandoni P., Siragusa S., Girolami B. et al. BELZONI Investigators Group. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005;106(9):3049–54. doi: 10.1182/blood-2005-03-0912.
76. Testa S., Prandoni P., Paoletti O. et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost.* 2020. Online ahead of print. doi: 10.1111/jth.14871.
77. Li M.Y., Li L., Zhang Y. et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
78. Ferrario C.M., Jessup J., Chappell M.C. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005;111(20):2605–2610. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
79. Bavishi C., Maddox T.M., Messerli F.H. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection and renin angiotensin system blockers. *JAMA Cardiol.* 2020. Online ahead of print. doi:10.1001/jamacardio.2020.1282.
80. Zhang H., Penninger J.M., Li Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46(4):586–90. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.

Л.Ю. Ильченко*^{1,2}, И.Г. Никитин^{1,3}, И.Г. Федоров^{1,4}

¹ — Кафедра госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² — Федеральное государственное бюджетное научное «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова» РАН, Москва, Россия

³ — Федеральное государственное автономное учреждение «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

COVID-19 И ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

L.Yu. Ilchenko*^{1,2}, I.G. Nikitin^{1,3}, I.G. Fedorov^{1,4}

¹ — Department of Internal Medicine No. 2, Federal State Autonomous Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

² — Federal State Budgetary Scientific Institution «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russia

³ — Federal State Autonomous Institution «National Medical Research Center of Rehabilitation» of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

⁴ — State Budgetary Healthcare Institution «Buyanov City Clinical Hospital» of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

COVID-19 and Liver Damage

Резюме

В конце декабря 2019 г. в Китайской народной Республике началась вспышка неизвестной пневмонии, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома). Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название SARS-CoV-2-инфекции, — COVID-19 («CoronaVirus Disease 2019» — заболевание, вызванное новым коронавирусом 2019). Пневмония является ведущей клинической формой COVID-19. Однако по мере распространения пандемии COVID-19 и анализа клинических данных у заболевших стали выделять симптомы, не характерные для «аномальной» пневмонии. Описаны неврологические проявления, изменения кожи, поражения глаз и др. Внелегочное присутствие SARS-CoV-2 обнаружено также в холангиоцитах. Среди возможных факторов повреждения печени рассматривается вирус-индуцированное влияние, системное воспаление («цитокиновый шторм»), гипоксия, гиповолемия, гипотония при шоке, лекарственная гепатотоксичность и др. У 14-53% пациентов с COVID-19 могут регистрироваться изменения биохимических показателей, которые, как правило, не требуют медикаментозной коррекции. Весьма редко развивается острый гепатит. Однако особое внимание следует уделять пациентам с COVID-19, относящимся к группе риска — перенесшим трансплантацию печени, получающим иммуносупрессанты, а также в случаях декомпенсации цирроза, развитии острой печеночной недостаточности на фоне хронической, гепатоцеллюлярной карциномы, при проведении противовирусной терапии. Необходим постоянный обмен и открытый доступ к научным данным, новым технологиям, обновляющимся руководствам.

Ключевые слова: *коронавирусы, вызывающие респираторный синдром; заболевание, вызванное новым коронавирусом; поражение печени*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 30.04.2020 г.

Принята к публикации 28.05.2020 г.

Для цитирования: Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 И ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(3): 188-197. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197

*Контакты: Людмила Юрьевна Ильченко, e-mail: ilchenko-med@yandex.ru

*Contacts: Lyudmila Yu. Ilchenko, e-mail: ilchenko-med@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

Abstract

An outbreak of unknown pneumonia, caused by the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2), was reported in China at the end of December 2019. On February 11, 2020, the World Health Organization officially named SARS-CoV-2 infection COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). The most common clinical manifestation of COVID-19 is pneumonia. However, with the spread of the COVID-19 pandemic and analysis of clinical data, symptoms that are not characteristic of "atypical" pneumonia have been identified in patients. Neurological symptoms, skin and eye damage, etc., are described. The extrapulmonary presence of SARS-CoV-2 was also detected in cholangiocytes. Virus-induced effects, systemic inflammation ("cytokine storm"), hypoxia, hypovolemia, hypotension in shock, drug-induced hepatotoxicity, etc., are considered possible factors of liver damage. In 14–53 % of COVID-19 patients, changes in biochemical parameters, which usually do not require drug therapy, can be recorded. Acute hepatitis is very rare. However, special attention should be given to COVID-19 patients at risk: after liver transplantation; receiving immunosuppressants and antiviral drugs; and in cases of decompensated cirrhosis, acute-on-chronic liver failure, and hepatocellular carcinoma. Constant data sharing and open access to research data, new technologies, and up-to-date guidelines are required.

Key words: *Coronaviruses that cause respiratory syndrome, novel coronavirus disease, liver damage*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 30.04.2020

Accepted for publication on 28.05.2020

For citation: Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 and Liver Damage. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(3): 188-197. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197

АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, АПФ2 — ангиотензин-превращающий фермент 2 типа, АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ГГТП — гаммаглутамилтрансфераза, ИЛ — интерлейкин, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, РНК — рибонуклеиновая кислота, СРБ — С-реактивный белок, ХЗП — хронические заболевания печени, ЩФ — щелочная фосфатаза; COVID-2019 — CoronaVirus Disease 2019 — заболевание, вызванное новым коронавирусом 2019, MERS-CoV — Middle East respiratory syndrome coronavirus — коронавирус ближневосточного респираторного синдрома, RBD — receptor-binding domain — рецептор-связывающий домен, SARS-CoV — severe acute respiratory syndrome coronavirus — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома, SARS-CoV-2 — новый коронавирус COVID-19; TMPRSS2 -Transmembrane protease, serine 2 — трансмембранные сериновые протеазы

Введение

Коронавирусы широко распространены в природе и являются причинами различных простудных заболеваний (до 25%). Большинство из них вызывают вирусную инфекцию, не наносящую серьезного вреда здоровью, но некоторые, такие как SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома) и MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus — коронавирус ближневосточного респираторного синдрома) приводят к развитию тяжелого респираторного синдрома с высокой летальностью [1, 2].

В природе естественным хозяином для коронавирусов служат многие виды летучих мышей. Эволюционируя вследствие мутаций, процессов преадаптации они периодически вызывают в человеческих популяциях эпидемии. Так, начавшаяся вспышка неизвестной пневмонии в конце декабря 2019 г. в Китае, стала причиной развития чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, в последующем приведшая к пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома) [2, 3]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название SARS-CoV-2-инфекции, — COVID-19 («CoronaVirus

Disease 2019»)- заболевание, вызванное новым коронавирусом 2019). Летальность от этой инфекции составляет 0,5-3% [4].

SARS-CoV-2 и возможные механизмы патогенеза COVID-19

Новый коронавирус — одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству *Coronaviridae*, рода *Betacoronavirus*. SARS-CoV-2 — зоонозный вирус, что следует из филогенетического анализа, который показал наиболее тесную связь с изолятом SARS-подобного коронавируса летучих мышей BM48-31/BGR/2008 (идентичность — 96%). По-видимому, летучие мыши, являются резервуаром SARS-CoV-2, а другие мелкие млекопитающие (в частности, панголины) — промежуточными хозяевами, возможно заразившими «нулевого пациента» [1]. Кроме того, при филогенетическом анализе SARS-CoV-2 получены данные, свидетельствующие о 88% идентичности последовательностей с SARS-CoV и около 50% — с MERS-CoV [4, 5]. Структура коронавирусов респираторных синдромов весьма похожа (рис. 1).

Среди структурных белков SARS-CoV-2 выделяют S-протеины или «белковые шипы» (от англ. Spike — шип), мембранный белок, белок оболочки

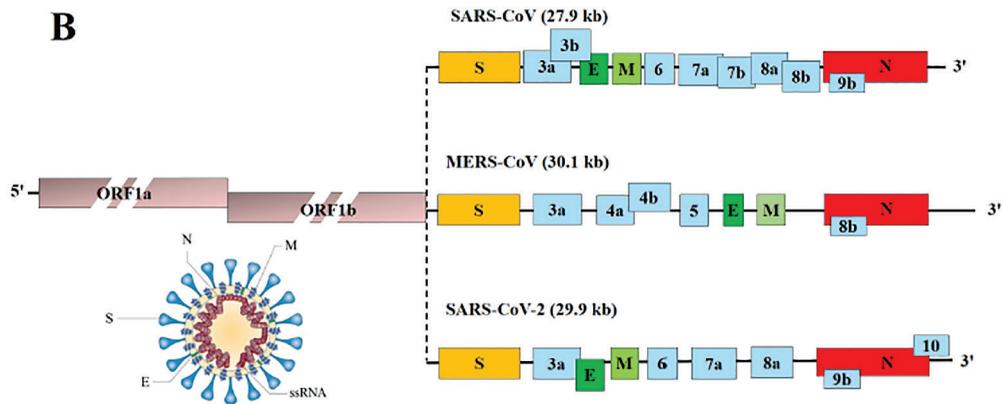


Рисунок 1. Структура SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV (Адаптировано из Li X., et al., 2020)
Figure 1. Structure of SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV (Adapted from Li X., et al., 2020)

и нуклеокапсида. Белок S играет важную роль в прикреплении, слиянии и проникновении вируса в клетки, что позволяет его рассматривать и в качестве возможной мишени для выработки антител и вакцины.

Патогенез новой коронавирусной инфекции изучен недостаточно [6, 7]. Ключевым фактором вирулентности является взаимодействие рецептор-связывающего домена (receptor-binding domain — RBD) белка S, расположенного на внешней мембране SARS-CoV-2, с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2 receptors — ACE2), активируемого трансмембранными сериновыми протеазами (TMPRSS2 -Transmembrane protease, serine 2) человека [8]. ACE2 экспрессируется в сурфактанте, секретиром альвеолоцитами II типа из компонентов плазмы крови. Сурфактант представляет собой поверхностно-активную мономолекулярную пленку, которая расположена на границе раздела фаз воздух — жидкость в альвеолах, альвеолярных ходах и респираторных бронхиолах 1-3-го порядка и препятствует спадению (слипанию) стенок альвеол при дыхании. Экспрессия ACE2 защищает от повреждения легкие, однако она снижается вследствие его связывания со спайковым белком SARS-CoV, что увеличивает риск инфицирования. Вместе с этим, в эксперименте было показано, что усиление экспрессии ACE2 не исключает вероятности увеличения связывания с SARS-CoV. К одной мишени может прикрепиться до трех вирусов. ACE2 и TMPRSS2 неравномерно распределены среди пациентов европейского и азиатского происхождения, что также может влиять на интенсивность заражения.

Высказано предположение, что неструктурные белки SARS-CoV способны видоизменять структуру гемоглобина в эритроците, что приводит к нарушению транспорта кислорода, вызывает диссоциацию железа, образование порфирина, повышение фер-

ритина. Такое воздействие может привести к усилению воспалительных процессов в легких, оксидативному стрессу, гипоксемии, гипоксии, развитию симптомов острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной кислородной недостаточности [9]. Однако основанием для данной гипотезы явилось создание биотрансформационной модели без проведения экспериментальных и клинических исследований

SARS-CoV-2 тропен к бокаловидным клеткам, содержащимся в слизистой оболочке дыхательных путей, кишки, конъюнктиве глаз, протоках поджелудочной и околоушных слюнных желез. Активная репликация вируса, значительно снижает защитные функции бокаловидных клеток (слизееобразование), что также способствует проникновению вируса в организм человека.

В ответ на распространение коронавируса наблюдается развитие гипериммунной реакции — так называемый «цитокиновый шторм», характеризующийся синтезом значительного (аномального) количества провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли и др.) и хемокинов при одновременном снижении содержания Т-лимфоцитов в крови [10].

Кроме того SARS-CoV-2, инфицируя эндотелий кровеносных сосудов, взаимодействует с расположенными там ACE2 и приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, гиперпроницаемости, нарушению микроциркуляции, развитию сосудистой тромбофилии и тромбообразованию [11].

Прогрессирование COVID-19 определяется диффузным альвеолярным повреждением с образованием гиалиновых мембран, развитием отека легких. Гистологическая картина легких при аутопсии характеризуется организацией альвеолярных экссудатов и интерстициальным фиброзом, образованием гиалиновых мембран, наличием интерстициальных мононуклеарных воспалительных инфильтратов, многочисленных микротромбов фибрина, выраженным отеком, гиперплазией и очаговой десквамацией

альвеолоцитов II типа, значительным содержанием макрофагов с вирусными включениями в альвеолярном экссудате. В более пораженных областях наблюдается кровоизлияние, некроз, геморрагический инфаркт [12, 13].

Клиническая картина и диагностика COVID-19

Инфицирование SARS-CoV-2 человека происходит в последние дни инкубационного периода и максимально в первые три дня от начала болезни. У подавляющего большинства заражение возникает вследствие контакта с пациентом COVID-19 в случаях клинически манифестировавшего заболевания (до 75-85% — при контакте с инфицированными родственниками из семейного окружения). Следует подчеркнуть, что выделение вируса, как правило, продолжается до 12 дней в легких/умеренных случаях и более 14 дней — в тяжелых. Однако у выздоровевших от COVID-19 пациентов РНК нового коронавируса может быть положительной и после исчезновения клинических симптомов. Болеющий COVID-19, может заразить 3-5 окружающих его людей, а болеющий гриппом — лишь 1-2 человек [14-16].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, злокачественными опухолями являются наиболее восприимчивыми к SARS-CoV-2.

Инкубационный период составляет 2-14 суток (средний период — 5-6 дней). SARS-CoV-2 передается воздушно-капельным (при кашле, чихании, разговоре), воздушно-пылевым (с пылевыми частицами в воздухе), контактным (через рукопожатия, предметы обихода) и фекально-оральным путями [17].

Клинические формы COVID-19 [18]:

- *легкая* (с поражением только верхних дыхательных путей),
- *среднетяжелая* (пневмония без дыхательной недостаточности),
- *тяжелая* (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, или появлением инфильтратов

в легких в виде «матового стекла», занимающих более 50% легких в течение 24-48 ч);

- *очень тяжелая/критическая форма* (пневмония, ОРДС, сепсис, септический шок, полиорганная недостаточность).

Доля бессимптомного (латентного) COVID-19 не ясна. Однако и при скрытом течении инфекции в отсутствие жалоб и клинических проявлений при проведении компьютерной томографии легких может наблюдаться синдром «матового стекла», более отчетливо регистрируемый на высоте вдоха, позволяющий диагностировать пневмонию.

В отчете о совместной технической миссии ВОЗ и Китайской Народной Республики по проблеме новой коронавирусной инфекции были выделены типичные признаки и симптомы заболевания (таблица 1).

Однако по мере распространения пандемии COVID-19 и анализа клинических данных у заболевших стали выделять симптомы, не характерных для «аномальной» пневмонии [19]. В отсутствие респираторных нарушений диагноз COVID-19 стал устанавливаться врачами различных специальностей на основании выявления «нетипичных» признаков и последующего применения молекулярно-генетических методов.

Так, были описаны клинические наблюдения пациентов с положительным тестом на РНК SARS-CoV-2 и наличием неврологических проявлений в виде anosmia (потеря обоняния), дисгевзии (отсутствие вкуса), что, по-видимому, связано с интраназальным инфицированием и поражением нейровазальных структур [20, 21]. В случаях тяжелого течения инфекция осложнялась развитием преходящей ишемической атаки, эпилепсии, инфаркта головного мозга [22, 23].

В Российской популяции встречались случаи обращения пациентов за медицинской помощью по поводу кровоизлияний и болевых ощущений в глазах, слезотечения, сменяющегося сухостью. В ряде наблюдений положительный тест на SARS-CoV-2 подтверждал вирусную природу заболевания. При отсутствии других клинических проявлений диагностировали скрытую форму COVID-19, проявляющуюся лишь

Таблица 1. Основные симптомы COVID-19 [18]

Table 1. The main symptoms of COVID-19 [18]

Симптомы/ Symptoms	%	Симптомы/ Symptoms	%
Лихорадка/Fever	87,9%	Миалгия или артралгия/ Myalgia or arthralgia	14,8%
Кашель/Cough	67,7%	Озноб/Chills	11,4%
Усталость/Fatigue	38,1%	Тошнота и/или рвота/ Nausea and / or vomiting	5,0%
Образование мокроты/Sputum formation	33,4%	Заложенность носа/Nasal congestion	4,8%
Одышка/ Dyspnea	18,6%	Диарея/ Diarrhea	3,7%
Боль в горле/ Sore throat	13,9%	Кровохарканье/ Hemoptysis	0,9%
Головная боль/Headache	13,6%	Кровоизлияния в конъюнктиву/Conjunctival hemorrhage	0,8%

конъюнктивитом (рис. 2, собственный клинический опыт авторов). Подобные наблюдения описаны зарубежными коллегами [24].

Следует также учитывать другие возможные причины конъюнктивита. В связи с этим представляется важным выявление вирусных и бактериальных антигенов у SARS-CoV-2-положительных пациентов, которые могут влиять на течение инфекции и терапевтическую тактику.

Так, проведенное в 2020 г. в Stanford University (Стэнфордский Университет, США) исследование подтвердило наличие ко-инфицирования при COVID-19. В 20,7% случаев выявляли различные сочетания маркеров вирусов гриппа и парагриппа 1-4, респираторно-синцитиального вируса, аденовируса, риновируса, энтеровируса, Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae [25].

Нетипичные проявления COVID-19 регистрировали также в дерматологической практике. S. Recalcati, 2000 г. [26] у 18 (20,4%) из 88 больных отметил различные кожные изменения (по типу эритематозной или везикулярной сыпи, распространенной крапивницы), причем в 4 случаях — в дебюте инфекции, сопровождающиеся неинтенсивным зудом [26].



Рисунок 2. COVID-19. Конъюнктивит (собственный клинический опыт авторов)
Figure 2. COVID-19. Conjunctivitis (authors own clinical experience)



Рисунок 3. «Красные пальцы»
Figure 3. «Red fingers»

Характер кожных проявлений отличался в разных возрастных группах. В испанском исследовании среди 375 больных COVID-19 у 6% пациентов пожилого возраста наблюдали развитие ливедо и некроза [27]. Кроме того, в сообществе дерматологов обсуждается еще один признак COVID-19, который ранее не был замечен [28]. Он связан с поражением пальцев рук и ног с характерной пурпурной окраской, что послужило основанием для обозначения его как симптома «коронавирусных пальцев» (рис. 3). Жжение и боль в пальцах, по-видимому, обусловлены нарушениями микроциркуляции и/или развитием микротромбозов, что, возможно, является локальным проявлением воздействия SARS-CoV-2.

В целом, по мнению авторов, анализ нетипичных признаков COVID-19 указывает на наличие эндотелиальной дисфункции и, в определенной степени, на возможность развития локального или системного васкулита.

Диагностика COVID-19

Пневмония является ведущей клинической формой COVID-19. Диагностика пневмонии при COVID-19 основывается на данных эпидемиологического анамнеза и клинического обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов. При рентгенологическом исследовании и компьютерной томографии в легких выявляют изменения по типу «матового стекла», инфильтраты в разных долях и интерстициальные изменения [29]. Диагноз COVID-19 подтверждается наличием положительной ПНК SARS-CoV-2 и появлением антител.

Как правило, при данной инфекции регистрируется лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, повышение С-реактивного белка (СРБ), ферритина, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), D-димера. Нарастание содержания D-димера может свидетельствовать о тромбозе глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии и является неблагоприятным прогностическим фактором [30].

Внепочечное присутствие ACE2 и TMPRSS2 обнаружено в железистых клетках эпителия желудка, энтеро- и колоноцитах, подоцитах, клетках проксимальных канальцев почек, холангиоцитах, которые следует рассматривать как вероятные мишени для SARS-CoV-2 [8].

Поражение печени при COVID-19

В ранее проведенных исследованиях было установлено, что SARS-CoV и MERS-CoV вызывают повреждение печени у инфицированных пациентов [31]. При COVID-19 также были обнаружены отклонения в функциональном состоянии печени, которые

ассоциировались с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса [32, 33].

Механизмы повреждения печени при COVID-2019 малоизучены. Среди возможных факторов повреждения рассматривается вирус-индуцированное влияние, системное воспаление («цитокиновый шторм»), гипоксия, гиповолемия, гипотония при шоке, лекарственная гепатотоксичность и др.

Было показано, что экспрессия ACE2 в холангиоцитах намного выше, чем в гепатоцитах и сопоставима с уровнем экспрессии ACE2 в альвеолоцитах 2 типа [33]. Не исключается, что при COVID-19 повреждение печени определяется, прежде всего, повреждением холангиоцитов. В связи с этим можно выделить ряд проблем, которые требуют решения.

1. Оказывает ли SARS-CoV-2 прямое цитопатическое действие на гепатоциты?
2. Влияет ли SARS-CoV-2 на течение и исходы хронических заболеваний печени (ХЗП)?
3. Какова роль лекарственной гепатотоксичности и межлекарственных взаимодействий при COVID-19?

В опубликованных статьях, анализирующих состояние печени у китайских пациентов с COVID-19 из Уханя (Китайская народная республика), было показано, что у 14-53% из них регистрировались изменения биохимических показателей [31, 33, 34], в 2-11% случаев инфекция развивалась на фоне ХЗП [31]. Повышение активности АЛТ/АСТ (аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы), как правило, не превышало 1,5-2 норм от верхней границы нормы и сопровождалось незначительным увеличением содержания общего билирубина.

Сходные данные получены в исследовании Cholankeeril G. с соавторами (2020), выполненными в Калифорнии. Анализируемую группу составили 116 пациентов с COVID-19; преобладали мужчины (53,4%) среднего возраста (50 лет), половина из которых — европеоиды (50,9%). В 2 случаях ранее диагностированы ХЗП. Наиболее распространенными признаками инфекции были кашель (94,8%),

лихорадка (76,7%), одышка (58%), миалгии (52,2%). Средняя продолжительность симптомов составила 5 дней. У 31,9% пациентов в дебюте заболевания наблюдались нетипичные для COVID-19 гастроинтестинальные симптомы: потери аппетита (22,3%), тошнота/рвота (12%) и диарея (12,0%). В 26/65 случаях выявлены изменения биохимических показателей, которые не потребовали лекарственной коррекции (табл. 2).

Доля повреждения печени у пациентов с тяжелой формой COVID-19 была значительно выше, чем у пациентов с легкой степенью тяжести. Однако фатальная печеночная недостаточность не наблюдалась даже при критических состояниях и летальных исходах заболевания [32, 33, 35]. Но в ряде случаев было отмечено нарушение белково-синтетической функции — уровень альбумина снижался до 30,9-26,3 г/л [36].

При аутопсии пациентов с COVID-19 печень темно-красная, увеличена; желчный пузырь больших размеров. При микроскопическом исследовании выявляются микровезикулярный стеатоз, очаговый некроз гепатоцитов, преобладание нейтрофилов в лобулярных и портальных инфильтратах, микротромбы в синусоидах [43]. Между тем описанные гистологические изменения в большей степени могут быть обусловлены лекарственным повреждением печени, а не SARS-CoV-2 [31].

С помощью молекулярно-генетических методов исследования геном SARS-CoV был обнаружен не только в ткани легких, но и в паренхиматозных клетках, эндотелии сосудов других органов, в том числе и в гепатоцитах [33]. РНК SARS-CoV выявляли в фекалиях, что объясняет появление гастроинтестинальных симптомов при передаче вируса фекально-оральным путем [37]. Вместе с тем его длительное обнаружение в фекалиях после клинического выздоровления (до 11 дней) [38] не исключает возможный рецидив заболевания [39, 40]. Остаются неясными причины, а также возможная роль вирулентности и изменчивости вируса в случаях продолжающейся репликации SARS-CoV.

Таблица 2. Биохимические показатели печени у пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией [35]

Table 2. Biochemical parameters of the liver in patients with SARS-CoV-2 infection [35]

Показатели/ Indicators	Пациенты, которым исследовали биохимические показатели/ Patients who have been tested for biochemical parameters (N=65)	Пациенты с измененными биохимическими показателями/ Patients with altered biochemical parameters (N=26)
АСТ/ AST, Е/л	35 (22-58)	64 (24-76)
АЛТ/ ALT, Е/л	32 (22-48)	59 (22-76)
ЩФ/ ALP, Е/л	67 (53-85)	75 (53-89)
Общий билирубин/ Total bilirubin, мг/дл	0,4 (0,3-0,7)	0,5 (0,3-0,7)

Примечание: АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза; АЛТ — аланиновая аминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза. Средние значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25%-75% процентилей)

Note: AST — aspartic aminotransferase; ALT — alanine aminotransferase; ALP — alkaline phosphatase. Average values are presented as the median and interquartile range (25% -75% percentile)

Острый гепатит у пациентов с COVID-19

Описаны редкие случаи острого гепатита. Wander P. et al. (2020) наблюдали 59-летнюю пациентку с ВИЧ-инфекцией и метаболическим синдромом, по поводу которых она получала этиопатогенетическую терапию с хорошим эффектом. Накануне при исследовании биохимических показателей крови отклонений выявлено не было. Эпидемиологический анамнез без особенностей. Госпитализирована для обследования как ВИЧ-инфицированная пациентка с единственной жалобой на темную мочу. Изменений при физикальном обследовании не выявлено. При лабораторном исследовании установлена значительная гиперферментемия (АЛТ — 697 МЕ/л; АСТ — 1230 МЕ/л) при нормальном уровне билирубина, гиперферритинемия (6606 нг/мл), снижение альбумина (до 31 г/л). Маркеры инфицирования вирусами гепатитов А, В, С, Эпштейна-Барр, цитомегаловируса и респираторных вирусов не обнаружены. На второй день госпитализации у пациентки появилась лихорадка (39° С), снижение сатурации (94%) и по данным рентгенологического исследования диагностирована двухсторонняя интерстициальная пневмония. Начата кислородотерапия и с 4-го дня госпитализации назначен 5-дневный курс гидроксихлорохина в дозе 200 мг без прекращения приема ранее принимаемых препаратов. Мазки из носоглотки выявили РНК SARS-CoV. На 8-е сутки в удовлетворительном состоянии пациентка выписана домой (АСТ — 114 МЕ/л, АЛТ — 227 МЕ/л, ЩФ — 259 МЕ/л, альбумин — 28 г/л). Поскольку все другие причины острого безжелтушного гепатита были исключены, представляется весьма вероятным, что он был вызван SARS-CoV (рис. 4).

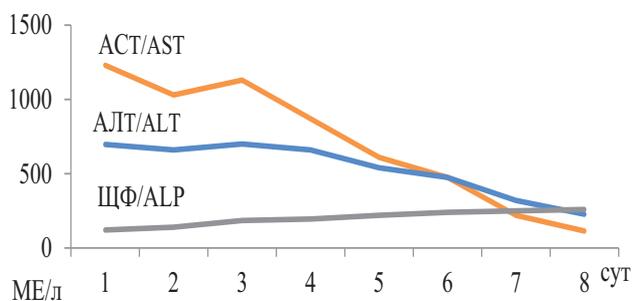


Рисунок 4. Динамика биохимических показателей при остром безжелтушном гепатите у пациентки с COVID-19

АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза; АЛТ — аланиновая аминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза

Figure 4. The dynamics of biochemical parameters in acute anicteric hepatitis of a patient with COVID-19

AST — aspartic aminotransferase; ALT — alanine aminotransferase; ALP — alkaline phosphatase

Хронические заболевания печени и COVID-19

Анализ клинической картины COVID-19 показал отсутствие значимого влияния SARS-CoV на течение ХЗП. Пациенты с вирусной этиологией ХЗП были более склонны к развитию повреждения печени, что, вероятно, связано с усилением репликации вирусов гепатитов В и С во время SARS-CoV-инфекции [42]. Иммуносупрессивные препараты, применяемые при аутоиммунных заболеваниях печени, могут, по видимому, оказывать некоторый защитный эффект от иммунопатологических процессов, которые вызывают повреждение легких в случаях тяжелого течения COVID-19 [43].

Пациенты с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), ассоциированным с сопутствующими заболеваниями (диабетом, артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми нарушениями), подвержены высокому риску заражения SARS-CoV и развитию тяжелой формы COVID-19 [44].

Кроме того, к группе риска относятся больные, перенесшие трансплантацию печени и получающие иммуносупрессанты, пациенты с циррозом печени, наличием острой печеночной недостаточности на фоне хронической, гепатоцеллюлярной карциномы, иммунодефицитным состоянием [42, 45, 46].

Международные и российские научные сообщества разрабатывают постоянно обновляющиеся руководства по лечению COVID-19 [15, 16, 47]. Борьба с глобальной пандемией должна включать обмен и открытый доступ к научным данным и новым технологиям. Недавно Европейское общество по изучению печени активно поддержало проект COVID-Нер, который был запущен Оксфордским университетом и представляет собой создание реестра для сбора данных о пациентах с заболеваниями печени на любой стадии или трансплантации печени с наличием COVID-19 (информацию о регистре можно найти по ссылке: <http://covid-hep.net>).

Лекарственная гепатотоксичность и межлекарственные взаимодействия при COVID-19

Одна из важных функций печени — детоксикация лекарственных средств. А применяемые методы, включающие гидроксихлорохин, антибиотики и противовирусные препараты, могут усилить повреждение печени вследствие потенциальной гепатотоксичности.

Так, в отчете из Бразилии, подготовленном Falcão M.V. et al., (2020), описана пациентка с пневмонией, вызванной SARS-CoV. После приема двух доз (800 мг) гидроксихлорохина отмечено 10-кратное увеличение активности аминотрансфераз и их

снижение до нормального уровня после прекращения приема препарата. Авторы предположили, что применение более высоких доз гидроксихлорохина может приводить к лекарственному повреждению печени при COVID-19.

Гепатотоксичность, вызванная гидроксихлорохином, наблюдается редко. Описаны случаи повреждения печени при приеме терапевтических доз гидроксихлорохина у пациентов с системной красной волчанкой, поздней кожной порфирией, болезнью Стила [49, 50].

Механизмы повреждения печени, связанные с гидроксихлорохином, изучены недостаточно. Гепатотоксичность может быть обусловлена воздействием метаболитов, окислительным стрессом, токсическими или синергетическими эффектами, связанными с воспалительными процессами [51].

Кроме того, у пациентов с COVID-19 под влиянием гидроксихлорохина может наблюдаться удлинение интервала QT вследствие блокады калиевых каналов, усиливающееся при сочетании с приемом антибиотиков (в частности, азитромицина) [52]. Выявленные неблагоприятные признаки требуют мониторинга функций печени и электрокардиографии, особенно среди групп риска — пациентов с ХЗП и нарушениями реполяризации миокарда.

Масштаб в использовании экспериментальных методов лечения для COVID-19 является беспрецедентным. Однако еще предстоит установить доказательств их эффективности. В связи с этим для клинической практики остается очень важным вопрос по межлекарственному взаимодействию. На сайте Ливерпульского университета (Великобритания) (www.covid19-druginteractions.org) представлены основные экспериментальные препараты, которые на сегодня используются в терапии COVID-19 с указанием их механизмов действия; дана оценка совместного применения с другими средствами с учетом рисков и преимуществ, длительности применения, состояния пациента, приема лекарств по поводу ранее установленных заболеваний [53].

Заключение

На момент написания этой статьи в мире зарегистрировано свыше 3,5 млн. случаев заболевания COVID-19, в результате которого погибло более 250 000 человек [54].

К сожалению, в настоящее время не существует эффективных специфических методов лечения COVID-19 [55]. Проводятся многочисленные клинические рандомизированные исследования различных препаратов.

Пока отсутствуют доказательства того, что пациенты, выздоровевшие от COVID-19, защищены от повторной инфекции [56]. Необходим мониторинг лиц с антителами против SARS-CoV-2 в сравнении

с лицами без них с оценкой частоты инфицирования SARS-CoV-2 и развития COVID-19 в течение длительного периода (не менее одного года).

Однако первый экспериментальный опыт применения плазмы, содержащей антитела иммуноглобулинов класса G больных, перенесших COVID-19, продемонстрировал обнадеживающие результаты [57].

Выздоровевшие пациенты от COVID-19 и лица с бессимптомным течением, выделяющие вирус с фекалиями, могут рассматриваться как возможный источник инфекции. Кроме того, поскольку РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в образцах сточных вод, остается нерешенным вопрос о жизнеспособности вируса в условиях окружающей среды, через которую также может быть реализован фекально-оральный путь передачи [58]. Вопрос о возможности развития второй вспышки, реактивации или новой волны SARS-CoV-2-инфекции остается открытым.

Со времени объявления пандемии интенсивно начаты разработки вакцин. Известно о 115 кандидатах в вакцины, 78 из которых находятся на разных стадиях клинических исследований [59].

Для сдерживания распространения SARS-CoV-2 и COVID-19 по-прежнему требуются ограничительные меры. Для всех стран мира пандемия имеет далеко идущие медико-социальные и экономические последствия («коронакризис»). Сегодня профессиональные и личные действия каждого из нас должны быть направлены на борьбу с этой угрозой.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией
Л.Ю. Ильченко (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>): написание и редактирование текста
И.Г. Никитин (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): утверждение финального варианта статьи;
И.Г. Федоров (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-539X>): поиск литературных источников и редактирование текста

Author Contribution

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.
L.Yu. Ilchenko (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>): writing and editing the paper
I.G. Nikitin (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): design and approval of the final version of the article
I.G. Fedorov (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-539X>): search for literature and editing the paper.

Список литературы / References:

1. Corona Resource Centre. [Electronic resource]. URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (date of the application: 15.04.2020)
2. Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades The Story of SARS, MERS, and Now COVID-19. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020; 153: 420-1. doi: 10.1093/AJCP/AQAA029

3. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
4. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10224):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
5. Li X., Geng M., Peng Y. et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J. Pharmaceutical. Analysis*. 2020;10(2):102-8. doi: 10.1016/j.jpaha.2020.03.001.
6. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun*. 2020; 109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
7. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med*. 2020;8(4):420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
8. Tai W., He L., Zhang X. et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell. Mol. Immunol*. 2020; doi: 10.1038/s41423-020-0400-4.
9. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://pan.baidu.com/s/1v8kP0zAynvACXm-vjHWJuQ> (date of the application: 20.04.2020)
10. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
11. Arachchillage D.R. J., Laffan M. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia *J. Thromb. Haemost*. 2020;18(5):1233-4. doi: 10.1111/jth.14820. doi: 10.1111/jth.14768.
12. Xu X., Barth R.F., Buja L.M. A call to action: the need for autopsies to determine the full extent of organ involvement associated with COVID-19 infections. *CHEST*. 2020. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.060.
13. Hanley B., Lucas S.B., Youd E. et al. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J. Clin. Pathol*. 2020;73(5):239-42. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206522.
14. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). *China CDC Weekly*. 2020; 2: 113-22. doi: 10.3760/cma.j.isn.0254-6450.2020.02.003.
15. Sorbello M., El-Boghdady K., Di Giacinto I. et al. The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*. 2020. doi:10.1111/anae.15049.
16. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 6 (28.04.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. 142 с. Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)», version 6 (28.04.20).
17. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. *Med. Res*. 2020;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
18. Отчет о совместной технической миссии ВОЗ и Китайской Народной Республики (КНР) по проблеме новой коронавирусной инфекции COVID-2019. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/03/03/13469-predstavlen-otchet-o-rabote-mezhdunarodnoy-missii-voz-po-probleme-covid-19> (дата обращения: 22.04.2020)
19. Report on the joint technical mission of WHO and the People's Republic of China (PRC) on the problem of the new coronavirus infection COVID-2019. [Electronic resource]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/03/03/13469-predstavlen-otchet-o-rabote-mezhdunarodnoy-missii-voz-po-probleme-covid-19> (date of the application: 22.04.2020). [in Russian].
20. Chow E.J., Schwartz N.G., Tobolowsky F.A. Symptom Screening at Illness Onset of Health Care Personnel With SARS-CoV-2 Infection in King County, Washington. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6637.
21. Eliezer M., Hautefort Ch., Hamel A-L. et al. Sudden and Complete Olfactory Loss Function as a Possible Symptom of COVID-19. *JAMA. Otolaryngol. Head Neck. Surg*. 2020. doi:10.1001/jamaoto.2020.0832
22. Xydakis M.S., Dehghani-Mobaraki P., Holbrook E.H. et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect. Dis*. 2020; 20(4): e50. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0.
23. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *NEJM*. 2020. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
24. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *NEJM*. 2020. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
25. Cheema M., Aghazadeh H., Nazarali S. et al. Keratoconjunctivitis as the Initial Medical Presentation of the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Can. J. Ophthalmol*. 2020. pii: S0008-4182(20)30305-7. doi: 10.1016/j.jcjo.2020.03.003.
26. Kim D., Quinn J., Pinsky B. et al. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA*. 2020. doi: <https://jamanetwork.com/> on 04/15/2020.
27. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2020. doi: 10.1111/JDV.16387.
28. Casas C.G., Català A., Hernández, G.C. et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br.J. Dermatol*. 2020. doi: 10.1111/BJD.19163
29. Cheema M., Aghazadeh H., Solarte C. et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Canadian Journal of Ophthalmology*. DOI: 10.1016/j.jcjo.2020.03.003 Corpus ID: 214758418 [Electronic resource]. URL: [https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182\(20\)30305-7/pdf](https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182(20)30305-7/pdf) (date of issue: 29.04.2020)
30. Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В. и др. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19):

- организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ — 2020 — I. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020; 60 с.
- Morozov S.P., Protsenko D.N., Smetanina S.V. et al. Radiation diagnosis of coronary viral disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results: preprint № ЦДТ — 2020 — I. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020; 60 p. [in Russian].
30. Lippi G., Favaloro E.J. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2020. doi: 10.1055/s-0040-1709650.
 31. Xu L., Liu J., Lu M. et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998-1004. doi: 10.1111/liv.14435.
 32. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
 33. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
 34. Young B.E., Ong S.W. X., Kalimuddin S. et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020; 323(15): 1488-94. doi: 10.1001/jama.2020.3204pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32125362.
 35. Cholankeril G., Podboy A., Aivaliotis V.I. et al. High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients with SARS-CoV-2: Early Experience from California. *Gastroenterology.* 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.008.
 36. Chen N., Zhou N., Dong X. et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
 37. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020; pii: gutjnl-2020-321013. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013
 38. Wu Y., Guo C., Tang L. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5(5): 434-435. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2
 39. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology.* 2020; 158(6): 1518-9. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
 40. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-1833. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
 41. Wander P., Epstein M., Bernstein D. COVID-19 presenting as acute hepatitis. *Am.J. Gastroenterol.* 2020. doi:10.14309/ajg.0000000000000660.
 42. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U. et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper, *JHEP Reports.* 2020. doi: org/10.1016/j.jhepr.2020.100113.
 43. Lleo A., Invernizzi P., Lohse A.W. et al. Highlights for management of patients with Autoimmune Liver Disease during COVID-19 pandemic. *J. Hepat.* 2020. pii: S0168-8278(20)30212-9. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.002.
 44. Ji D., Enqiang Qin E., Xu J. et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *Journal of Hepatology.* 2020. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.044.
 45. Tapper E.B., Asrani S.K. The COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care. *J. Hepatol.* 2020; pii: S0168-8278(20)30217-8. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.005.
 46. Saigal S., Gupta S., Sudhindran S. et al. Guidelines: Liver transplantation and COVID-19 (Coronavirus) infection: guidelines of the liver transplant Society of India (LTSI). *Hepatol. Int.* 2020. doi: 10.1007/s12072-020-10041-1.
 47. Bhimraj A., Morgan R.L., Shumaker A.H. et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* 2020; pii: 5825667. doi: 10.1093/cid/ciaa478.
 48. Falcão M.B., de Góes Cavalcanti L.P., Filho N.M. F. et al. Case Report: Hepatotoxicity Associated With the Use of Hydroxychloroquine in a Patient With Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Am.J. Trop. Med. Hyg.* 2020. doi: 10.4269/ajtmh.20-0276.
 49. Sunkara B., Roofeh D., Silver S. et al. The devil's in the dosing: severe drug-induced liver injury in a hydroxychloroquine-naive patient with subacute cutaneous lupus erythematosus and porphyria cutanea tarda. *Lupus.* 2018;27(8):1383-6. doi: 10.1177/0961203318768884.
 50. Makin A.J., Wendon J., Fitt S. et al. Fulminant hepatic failure secondary to hydroxychloroquine. *Gut.* 1994;35(4):569-70. doi: 10.1136/gut.35.4.569.
 51. Wei C.H., Penunuri A., Karpouzas G. Trolox necrosis, a novel mechanism for drug-induced hepatitis secondary to immunomodulatory therapy. *Exp. Mol. Pathol.* 2015;99(2):341-3. doi: 10.1016/j.yexmp.2015.08.006.
 52. van den Broek M.P. H., Möhlmann J.E., Abeln B.G. S. et al. Chloroquine-induced QTc prolongation in COVID-19 patients. *Neth. Heart. J.* 2020. doi: https://doi.org/10.1007/s12471-020-01429-7.
 53. Evaluating the drug-drug interaction risk of experimental COVID-19 therapies. [Electronic resource]. URL: https://www.covid19-druginteractions.org (date of the application: 30.04.2020)
 54. Коронавирус в России и в мире. [Electronic resource]. URL: https://www.5-tv.ru/news/294861/koronavirus-vrossii-imire-aktualnye-dannye-na4maa/?utm_source=yxnews&utm_medium=desktop&utm_referrer=https%3A%2F%2Fyandex.ru%2Fnews (date of the application: 04.05.2020) [In Russian]
 55. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z. et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA.* 2020. doi: https://jamanetwork.com/ on 05/01/2020.
 56. Petherick A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet.* 2020;395(10230):1101-2. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30788-1.
 57. Roback J.D., Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19 Possibilities and Challenges. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4940.
 58. Lodder W., de Roda Husman A.M. SARS-CoV-2 in wastewater: potential health risk, but also data source. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. doi: https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30087-X.
 59. Разработка вакцин. Медвестник. [Электронный ресурс]. URL: medvestnik.ru>chronicles/Razrabotka-vakcin.html (дата обращения: 01.05.2020)
 - Vaccine development. Medvestnik. [Electronic resource]. URL: medvestnik.ru>chronicles/Razrabotka-vakcin.html (date of the application: 01.05.2020)

**И.Т. Муркамилов*^{1,2}, И.С. Сабиров²,
В.В. Фомин³, Ж.А. Муркамилова², К.А. Айтбаев⁴**

¹— Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

²— ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Кыргызстан

³— ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁴— Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ, МОРФО- ЛОГИЧЕСКИХ, ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ОСТРОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

**I.T. Murkamilov*^{1,2}, I.S. Sabirov², V.V. Fomin³,
Zh.A. Murkamilova², K.A. Aytbaev⁴**

¹— I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

²— Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

³— I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

⁴— Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

Etiopathogenetic, Morphological, Diagnostic and Therapeutic Aspects of Acute Glomerulonephritis: Current Status

Резюме

В обзоре представлены современные сведения об этиологических факторах и патогенетических механизмах развития, морфологических изменениях, клинико-лабораторных проявлениях острого гломерулонефрита, а также терапевтических возможностях его лечения. Представлены эпидемиологические вопросы острого постстрептококкового гломерулонефрита, с указанием особенностей воздействия нефритогенных штаммов стрептококковой инфекции. Показаны иммунопатологические реакции организма при остром гломерулонефрите на возбудителя заболевания и его антигены с развитием дисбаланса субпопуляций Т-лимфоцитов, нефритогенного потенциала стрептококковых белков, маркера активной пролиферации мезангиоцитов, С3 и С4-фракций комплемента, а также ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В статье подчеркивается, что информативность серологических тестов при остром гломерулонефрите повышается при одновременной оценке С3 и С4 фракций комплементов сыворотки крови. Представлены патологические эффекты ангиотензина II и альдостерона на почечную ткань с хронизацией острого гломерулонефрита, развитием протеинурии нефротического уровня и быстрым снижением почечной функции. Показаны данные прямой корреляционной связи между выраженностью гистологических изменений и клиническими проявлениями острого гломерулонефрита и, возможно, прогнозом. Представлены современные данные оценки основных клинических проявлений острого гломерулонефрита (мочевой синдром, отечный синдром и артериальная гипертензия). При обсуждении вопросов терапии острого гломерулонефрита, отмечены спорные вопросы использования антибиотикотерапии, профилактической тонзиллэктомии. Представлены данные литературы о возможностях терапии отечного синдрома и артериальной гипертензии с использова-

*Контакты: Илхом Торобекович Муркамилов, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

*Contacts: Ilkhom T. Murkamilov, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

нием тиазидных и петлевых диуретиков, антагонистов кальция, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II. Обсуждены вопросы иммуносупрессивной терапии с использованием глюкокортикоидов, а также прогностические критерии острого гломерулонефрита.

Ключевые слова: острый гломерулонефрит, нефритогенные штаммы стрептококка, грипп, хантавирус, фракции комплемента, артериальная гипертензия, отечный синдром, макролиды, глюкокортикоиды

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 05.02.2020 г.

Принята к публикации 14.04.2020 г.

Для цитирования: Муркамилев И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ, МОРФОЛОГИЧЕСКИХ, ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ОСТРОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(3): 198-208. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-198-208

Abstract

The review provides up-to-date information on the etiological factors and pathogenic mechanisms of development, morphological changes, clinical and laboratory manifestations of acute glomerulonephritis, as well as therapeutic possibilities for its treatment. The review provides up-to-date information on the etiological factors and pathogenetic mechanisms of development, morphological changes, clinical and laboratory manifestations of acute glomerulonephritis, as well as therapeutic possibilities for its treatment. The epidemiological issues of acute post-streptococcal glomerulonephritis are presented, indicating the characteristics of the effects of nephritogenic strains of Streptococcal infection. The immunopathological reactions of the body in acute glomerulonephritis to the causative agent of the disease and its antigens with the development of an imbalance of subpopulations of T-lymphocytes, the nephritogenic potential of streptococcal proteins, a marker of active proliferation of mesangiocytes, C3 and C4 fractions of complement, and also the renin-angiotensin-aldosterone system are shown. The article emphasizes that the informational content of serological tests in acute glomerulonephritis increases while assessing the C3 and C4 fractions of serum complement. The pathological effects of angiotensin II and aldosterone on the renal tissue with the chronization of acute glomerulonephritis, the development of nephrotic proteinuria and a rapid decrease in renal function are presented. The data of a direct correlation between the severity of histological changes and the clinical manifestations of acute glomerulonephritis, possibly the prognosis, are shown. Presented are modern data on the assessment of the main clinical manifestations of acute glomerulonephritis (urinary syndrome, edema syndrome and arterial hypertension). When discussing the treatment of acute glomerulonephritis, the controversial issues of the use of antibiotic therapy, preventive tonsillectomy are noted. The literature data on the treatment options for edematous syndrome and arterial hypertension using thiazide and loop diuretics, calcium antagonists, beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers are presented. The issues of immunosuppressive therapy using glucocorticoids, as well as prognostic criteria for acute glomerulonephritis are discussed.

Key words: acute glomerulonephritis, nephritogenic streptococcus strains, flu, hantavirus, complement fractions, arterial hypertension, edematous syndrome, antibiotics, macrolides, glucocorticoids

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 05.02.2020

Accepted for publication on 14.04.2020

For citation: Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. Etiopathogenetic, Morphological, Diagnostic and Therapeutic Aspects of Acute Glomerulonephritis: Current Status. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(3): 198-208. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-198-208

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АТ — ангиотензин, ГД — гемодиализ, ГКС — глюкокортикостероиды, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, НОФР — Научное общество нефрологов России, НС — нефротический синдром, ОГН — острый гломерулонефрит, ОПИГН — острый постинфекционный гломерулонефрит, ОПСГН — острый постстрептококковый гломерулонефрит, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ХБП — хроническая болезнь почек

Введение

Термин «гломерулонефрит» является обобщающим, связанным с иммунным воспалением и развитием морфологических изменений с пролиферацией клеточных элементов в почечных клубочках. Прилагательное «острый» (острый гломерулонефрит (ОГН), острый постстрептококковый гломе-

рулонефрит (ОПСГН)) указывает на временные рамки заболевания, которые часто используются в клинической практике, и имеют в большинстве случаев четкие клинико-патологические корреляции. Эти термины также подразумевают наличие ряда характерных черт, касающихся этиологии, патогенеза, течения заболевания и его прогноза. ОГН представляет собой преимущественно иммуноком-

плексное поражение клубочкового аппарата почек, возникающее под действием инфекционных и неинфекционных агентов [1-3]. ОГН является одной из форм гломерулопатий, которая характеризуется внезапным развитием гематурии, протеинурии, артериальной гипертензии (АГ) и отеков, в ряде случаев с преходящим нарушением функции почек, которые сочетаются с морфологической картиной острого диффузного пролиферативного гломерулонефрита. Иммуновоспалительный процесс при ОГН развивается в почечных клубочках, что приводит к характерным морфологическим и клиническим проявлениям.

Этиопатогенез и морфологические изменения

Ведущая роль в развитии ОГН принадлежит стрептококку, что определяет еще одно название этого заболевания — ОПСГН. Острый иммунокомплексный диффузный пролиферативный гломерулонефрит, часто связанный с инфекционными заболеваниями, называют острым постинфекционным гломерулонефритом (ОПИГН). Помимо стрептококка, ОГН может развиваться вследствие и других инфекций (бактериальных, вирусных, паразитарных). Хотя любая вирусная инфекция может привести к развитию иммунокомплексного пролиферативного гломерулонефрита, некоторые группы возбудителей заслуживают обсуждения благодаря особому патогенетическому механизму, приводящему к поражению почек. Кроме общеизвестных возбудителей гриппа, кори, краснухи, гепатита А и В, в последние годы активно изучается роль вируса лихорадки денге, хантавируса, парвовируса-В19, вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса и др. в генезе ОГН [4, 5]. ОГН регистрируется во время эпидемий гриппа и гепатита А. В странах Африки и Азии причиной развития ОГН могут быть паразитарные инфекции (тропическая малярия, шистосомоз) [6-8].

Наиболее часто типичная клиническая картина ОГН наблюдается после перенесенной инфекции, вызванной бета-гемолитическим стрептококком группы А. Актуальность проблемы ОГН связана с трудностями диагностики, несовершенной терапией, плохим прогнозом некоторых вариантов его клинического течения [2]. Как правило, ОГН характеризуются разнообразными клиническими проявлениями в сочетании с морфологической картиной пролиферативного гломерулонефрита. Следует отметить, что заболевают ОГН чаще молодые лица в возрасте до 40 лет [1-3], при этом пик заболеваемости ОГН приходится на юный возраст — от 5 до 12 лет. Однако риск развития заболевания, его осложнений, а также плохого прогноза сохраняется также и у пожилых [9-11].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, высокая заболеваемость ОГН наблюдается в странах с низким уровнем экономического развития, где распространенность стрептококковой инфекции довольно высока [12]. Во всем мире вследствие стрептококковой инфекции ежегодно регистрируется 470 тыс. случаев ОГН, из которых 400 тыс. приходится на детский возраст [13]. По результатам недавно проведенного исследования отмечается увеличение заболеваемости ОГН среди детей с неблагоприятным социальным статусом [14]. В исследовании M. Sharmin, et al. (2020) были изучены социально-демографические особенности клинического профиля и исходов ОГН у госпитализированных детей, живущих в сельской местности [15]. При этом кожная стрептококковая инфекция являлась наиболее частой причиной ОГН [15]. В настоящее время ОГН сравнительно редко заканчивается выздоровлением [1]. По данным Н.А. Мухина, с соавт. (2015) относительно новой чертой современного ОГН является возможность его развития в качестве «второй» почечной болезни на фоне существующей хронической болезни почек (ХБП) с появлением протеинурии нефротического уровня [1]. Имеется сообщение о развитии постстрептококкового ОГН у 45-летнего мужчины с трансплантированной почкой [16]. В некоторых случаях ОГН трансформируется в подострый гломерулонефрит и прогрессирует вплоть до развития терминальной почечной недостаточности [9]. Внедрение метода прижизненной биопсии почки раскрыло сущность ряда морфологических типов поражения клубочкового аппарата при гломерулонефритах [3, 9]. Результаты накопленных клинико-морфологических исследований легли в основу международных рекомендаций по ОГН [17, 18].

В настоящее время расширился спектр инфекционных агентов, которые могут приводить к развитию ОГН [1]. Описан случай развития ОГН у трехлетней девочки с респираторными симптомами, перенесшей хламидийную пневмонию [19]. K.V. Kanodia et al. в 2013г. описали редкий случай малярии *Plasmodium vivax*, осложнившейся ОГН у 28-летней женщины [20]. Гистологическая картина при этом выявила увеличение мезангия, сегментарную эндокапиллярную пролиферацию, а также выраженную инфильтрацию нейтрофилами и лимфоцитами [20]. ОГН может встречаться в виде эпидемических вспышек, вызванных нефритогенными штаммами стрептококка группы А [21, 22]. Подтверждением этого является описание S.Baiter, et al. (2000) 253 случаев ОГН, выявленных с декабря 1997 года по июль 1998 года в штате Нова-Серрана, Бразилия [23], когда заболеваемость данной патологией составила 18 случаев на 1 000 населения. Во время этой вспышки семи пациентам потребовался гемодиализ (ГД), трое — умерли [23]. Стоит отметить, что указанная эпидемия ОГН была вызвана *Streptococcus zooepide-*

micus (стрептококк группы С по Lancefield), который был впервые выделен в 1934 году P.R. Edwards и назван *Animal pyogenes A* [24]. Это условно-патогенный микроорганизм слизистой оболочки, который поражает животных и людей [24]. Проблемы ОГН, ассоциированной со стрептококковой инфекцией, были детально изложены в аналитическом исследовании В. Rodriguez-Iturbe, et al. (2007) [25]. Следует отметить, что у предрасположенных лиц штаммы стрептококка 1-го, 4-го и 12-го типов вызывают развитие ОГН после воспалительных поражений слизистой оболочки и лимфоидной ткани глотки [18], а при первичных и вторичных стрептодермиях, где инкубационный период составляет 7–10 дней, возникновение заболевания объясняется действием нефритогенных штаммов стрептококков 2-го, 49-го, 55-го и 57-го типов [18]. Полагают, что при инфицировании стрептококком штамма 49-го типа риск развития ОГН вследствие кожной инфекции в несколько раз выше, чем при фарингите [26, 27]. По данным отдельных работ, у 60–80% пациентов с ОГН выявляется 12-й штамм стрептококка [3].

В некоторых случаях ОГН возникает в результате вакцинации, отравления химическими веществами или употребления продуктов, содержащих консерванты [1, 3, 28, 29]. Описаны случаи развития ОГН у ребенка после вакцинации, когда при нефритопсии были обнаружены депозиты, состоящие в основном из иммуноглобулина (Ig) А и С3 компонента, которые были расположены в капиллярной стенке клубочков и мезангиуме [44, 30]. Поствакцинальный ОГН в основе развития которого лежат сложные мутации компонента С2, в 70–75% случаев развивается после второй или третьей инъекции вакцины [3, 30, 34].

Обсуждая этиопатогенетические аспекты развития ОГН на примере стрептококка, важно выделить ряд механизмов, опосредованных иммунологическими процессами. Для ОПСГН доказана повреждающая роль иммунных комплексов, в состав которых входят специфические антитела к антигенам стрептококка [18]. Эти иммунные комплексы локализуются в стенке капилляров клубочков почек и активируются системой компонента [6, 7]. Иммунная система может также активироваться стрептококковыми антигенами, которые связываются с различными структурами клубочка и действуют как «внедренные антигены» или путем трансформации в эндогенные антигены. При активации каскада компонента образуются хемотаксический плазмоактивированный С5а-белок и медиаторы воспаления тромбоцитарного происхождения [8]. Различные виды цитокинов и другие иммунные факторы запускают воспалительный ответ, проявляющийся клеточной пролиферацией и отеком сосудистого пучка клубочка [6].

Принимая во внимание то, что при инфекционных заболеваниях регистрируется высокая частота

ОГН, клиницистам необходимо помнить об основных звеньях эпидемического процесса, отраженных в трудах автора теории общей эпидемиологии, академика Льва Васильевича Громашевского, который ввел понятия об источнике инфекции и движущих силах эпидемии [32]. Самым частым серотипом бета-гемолитического стрептококка группы А, ассоциированного с развитием нефрита вследствие носоглоточных инфекций, является 12-й тип, тогда как 49-й тип чаще выявляют во время вспышек ОПСГН, связанного с пиодермией на фоне стрептококкового импетиго (по большей части очаги образуются на туловище, верхних и нижних конечностях, лице), стрептококковой опрелости (поражается паховая область, межъягодичная складка, подмышечная зона и заушные складки), буллезного импетиго (воспаление преимущественно возникает на кистях рук, стопах и голени), стрептококковой эктимы (больше всего поражаются конечности и ягодицы) [33, 34]. Распространению стрептодермии способствует расчесывание зараженных участков и попадание на них воды и других объектов [33, 34]. Кроме того, стрептококки передаются через бытовые предметы, они попадают в человеческий организм через поврежденные участки кожи либо через пищевые продукты [33, 34]. Так, сыр, приготовленный из недоброкачественного молока, стал причиной вспышки ОГН в штате Нова-Серрана (Бразилия), а запрет продажи недоброкачественного сыра способствовал прекращению эпидемии заболевания [23]. Риск хронизации ОГН весьма высок у взрослых при инфицировании атипичными штаммами стрептококка [35]. Эпидемические вспышки тропической малярии также способствовали развитию ОГН [36]. ОГН, вызванный стрептококком, чаще развивается в зимние месяцы, спустя 10–12 дней после перенесенной инфекции (фарингит, ангина, скарлатина), острой вирусной контаминации дыхательных путей [1–3].

В реализации ОГН имеют значение предрасполагающие факторы, такие, как отягощенная наследственность в отношении инфекционно-аллергических заболеваний, повышенная семейная восприимчивость к стрептококковой инфекции, наличие у человека хронических очагов инфекции, гиповитаминоз, гельминтозы и др. [7]. Генетический анализ стрептококков, получаемых во время эпидемических вспышек ОГН, свидетельствует о быстрой и непредсказуемой изменчивости этого микроорганизма, в результате которой нефритогенные свойства приобретают все новые его штаммы [1, 18]. Так, китайскими учеными при анализе типирования 68 изолятов стрептококка группы А, связанных с вспышками ОГН у пациентов от 4-х до 17-ти лет в двух соседних провинциях Китая, было идентифицировано 11 различных emm-типов стрептококка группы А [37]. Анализ распределения emm-типов показал, что вспышки ОГН в этих двух

провинциях были вызваны стрептококком группы А emm 60.1 и emm 63.0 типов. Среди 68 изолятов стрептококка группы А 88,2% и 97,1% были устойчивы к эритромицину и тетрациклину, соответственно [37]. Это исследование, по сути, является первым сообщением о нефритогенном штамме М-63 стрептококка группы А [37].

В исследование Т. Abraham, et al. (2018) было включено 206 изолятов стрептококка группы А, выделенных из различных клинических образцов (стрептодермии, фарингиты, остеомиелит и т.д.) в период с ноября 2013 года по октябрь 2017 года [38]. В исследуемой популяции преобладали мужчины (62%), по сравнению с женщинами (38%). Установлено, что большинство резистентных к эритромицину изолятов (63%) принадлежали фенотипу iMLS, за которым следовал фенотип М (37%) [38]. В работе А. Muhtarova, et al. (2019), где исследовались 102 устойчивых к макролиду штамма стрептококка группы А, собранные в период 2014–2018 гг., наиболее распространенными типами были emm28 (22,55%), emm12 (17,65%) и emm4 (16,66%) [39]. В трансформации ОГН в хронические формы важную роль играет дисбаланс в субпопуляциях Т-лимфоцитов.

По данным С.И. Рябова с соавт. (2013), механизм развития гломерулярной патологии прежде всего должен рассматриваться как следствие генетической неполноценности Т-клеточного звена иммунитета, что в конечном итоге приводит к нарушению процессов репарации отдельных частей нефрона с дальнейшим изменением их антигенной структуры и образованием иммунных комплексов [40]. В настоящее время в качестве основного патогенетического механизма ОГН рассматривается отложение антигенов нефритогенных штаммов стрептококков в клубочках почек и связывание их с антителами с образованием иммунных комплексов *in situ* и активацией системы комплемента [4, 18].

По современным данным, при ОГН нет непосредственного поражения почек инфекционным агентом, заболевание обусловлено иммунопатологической реакцией на возбудителя и его антигены. Именно поэтому при «классическом» течении ОГН первые признаки заболевания возникают через 1–3 нед после перенесенной стрептококковой или вирусной инфекции, в течение которых происходит sensibilization организма к антигенам микроорганизма [1, 3]. Проникнув через слизистую оболочку верхних дыхательных путей, стрептококк вызывает развитие инфекционного процесса в носоглотке. В развитии воспаления и повреждения ткани существенную роль играют также изоферменты стрептококка, обладающие токсическими и антигенными свойствами, в частности, стрептолизины О и S, а также стрептокиназа, протеины, дезоксирибонуклеазы В (ДНКазы В) и др. [3]. В клеточной мембране стрептококка имеется М-протеин, обла-

дающий антигенными свойствами. Именно он повышает устойчивость стрептококка к фагоцитозу. Антигенная структура стрептококка группы А и кардиомиоцитов сходны, благодаря чему возникает иммунологическая реакция направленная как против компонентов стрептококка, так и против сарколеммы миокарда и гликопротеидов клапанного аппарата сердца [3, 6, 18]. Стрептолизины О и S способны лизировать ткань, что обуславливает фиксацию иммунных комплексов в органах. Так, при ОГН, возникающем в результате воздействия нефритогенных штаммов стрептококка группы А, продуцируются белки — эндострептолизины, имеющие выраженное сродство со структурами почечных клубочков [2, 3]. При попадании в кровоток эндострептолизины связываются с участками клубочков, что приводит к активации комплемента и формированию иммунных комплексов с последующим повреждением эндотелия капилляров клубочков [17, 18]. Наряду с этим, при ОГН происходит активация системы гемостаза и развитие локального внутрисосудистого свертывания с образованием микротромбоза в капиллярах клубочков [41]. По мере увеличения сроков заболевания начинает неуклонно увеличиваться число мезангиоцитов, вырабатывающих α -гладкомышечный актин [42]. Мезангий инфильтруется нейтрофилами и моноцитами, одновременно нейтрофилы способствуют продукции цитокинов, что усиливает приток других клеточных элементов в мезангиальную зону [25]. Повреждение клубочков при ОГН также реализуется нейраминидазой стрептококков, которые откладываются в неповрежденных клубочках и связываются с анти-IgG-антигенами, с последующим формированием иммунных комплексов, повреждающих почечную ткань [42]. В патогенезе ОГН при запуске механизмов пролиферации в почечных клубочках и активации С3-фракции комплемента установлена роль мембранных антигенов М-типа, эндотоксина D, эритрогенного экзотоксина В и токсинов β -гемолитического стрептококка [4, 6, 42, 43].

Одновременно происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что приводит, в свою очередь, к задержке натрия и воды и вазоконстрикции почечных артериол [1, 17, 18]. Ангиотензин (АТ) II, оказывая мощное вазоконстрикторное, антинатрийуретическое действие, способствуют активному апоптозу гломерулярных клеток, в первую очередь мезангиоцитов и эндотелиоцитов [6, 8]. Т. Oda, et al. (2007), изучив результаты нефробиопсии, полученной через 1–31 день после начала заболевания, вызванного стрептококковой инфекцией, у 15 пациентов с ОГН выявили активный апоптоз гломерулярных клеток, в первую очередь мезангиоцитов и эндотелиоцитов [42]. С другой стороны, при ОГН активируется также апоптоз подоцитов в результате внутрипочечной гиперпродукции АТ II [1, 17, 18], что в свою оче-

редь приводит к потере подоцитов с последующей активацией механизмов эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировки [44]. Подоциты теряют нормальную структуру цитоскелета, клеточную полярность, межклеточные контакты. Подоциты становятся подвижными, что приводит к их усиленному слущиванию с базальной мембраны и развитию подоцитирии [43, 44]. Подобно фибробластам, трансдифференцированные подоциты приобретают способность продуцировать матриксные белки (фибронектин, коллаген и др.), ускоряя формирование хронизации ОГН и развитие гломерулосклероза [45]. Кроме того, подоциты экспрессируют минералокортикоидные рецепторы, необходимые для связи с еще одним компонентом РААС — альдостероном, в результате чего риск хронизации ОГН увеличивается [46, 47]. Под воздействием АТ II подоциты продуцируют также и провоспалительные цитокины с последующим формированием нефросклероза [46]. Эти данные вполне могут объяснить достижение протеинурии нефротического уровня и быстрое снижение почечной функции при некоторых вариантах течения ОГН [1, 3, 19, 20].

Таким образом, под воздействием вышеуказанных патогенетических механизмов происходит прогрессирующее ухудшение функции почек со снижением клубочковой фильтрации, уменьшением экскреции соли и воды, что приводит к появлению отеков, АГ, анемии и симптомам энцефалопатии [8-10]. Согласно клиническим и практическим рекомендациям Научного общества нефрологов России (НОНР) морфологическая диагностика ОГН базируется на данных световой и электронной микроскопии, а также иммунофлуоресцентного исследования биоптата почек [17, 18, 48]. При световой микроскопии отмечается увеличение клубочков, сужение их просвета за счет пролиферации мезангиальных клеток, увеличение толщины мезангиального матрикса, большое число нейтрофильных лейкоцитов, сужение просвета капилляров клубочков [48, 49]. Для ОПСГН характерна картина эндокапиллярного пролиферативного гломерулонефрита [47, 50]. При электронной микроскопии можно обнаружить субэпителиальные депозиты (иммунные комплексы) по типу «горбов». Формирование полулуний при ОГН считается прогностически неблагоприятным вариантом заболевания [49, 50]. При иммунофлуоресцентном исследовании типичным признаком является обнаружение гранулированных депозитов иммуноглобулина G и C3-комплемента в мезангии и стенках капилляров клубочков [49, 50]. Определена прямая корреляция между тяжестью гистологических изменений и клиническими проявлениями ОГН и, возможно, прогнозом [49, 50]. В целом, морфологическая картина при остром процессе оценивается как эндокапиллярный диффузный пролиферативный гломерулонефрит, при котором прослежива-

ется несколько стадий — экссудативная, экссудативно-пролиферативная, пролиферативная и стадия остаточных явлений, которые могут сохраняться несколько лет [51].

Клиническая картина

Традиционно при ОГН отмечается мочевого синдром, отеки и АГ [1, 3]. Возникновение отеков при ОГН объясняется снижением скорости фильтрации в результате повреждения клубочков и задержкой натрия [52, 53]. Кроме того, развитие отеков при ОГН связано с изменением активности РААС [6, 7, 48] и повышением уровня предсердного натрийуретического пептида [1]. Предполагается, что при ОГН возникает усиление канальцевой реабсорбции воды и натрия в дистальном отделе нефрона вследствие выделения ряда эндотелиальных и мезангиальных факторов [2]. Интересно отметить, что эти сдвиги развиваются независимо от антидиуретического гормона и альдостерона [9]. Нередко при тяжелом течении ОГН наблюдается транзиторная олигурия [1]. Распространённые отеки наблюдаются чаще у детей, тогда как для взрослых они менее характерны [13]. Из-за отека паренхимы почек в 10-50% случаев у пациентов с ОГН отмечаются боли в поясничной области.

Одним из частых проявлений ОГН является подъем артериального давления (АД). Основными причинами развития АГ при ОГН являются увеличение объема циркулирующей крови, связанное с задержкой натрия и жидкости, а также повышение сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления [1, 2, 18]. Значительное повышение АД встречается более чем у 75% пациентов. АГ обычно наиболее выражена в разгар заболевания, а в период увеличения диуреза АД постепенно нормализуется [1, 54].

Клиническая симптоматология ОГН может быть различной, встречаются субклинические формы, протекающие с изолированными изменениями в моче [11, 55]. По современным данным, обнаружение в поле зрения трех и более эритроцитов, т.е. гематурия, считается обязательным признаком ОГН, примерно у 30-50% пациентов наблюдается макрогематурия, а у остальных — микрогематурия [13]. Важно отметить, что выявление более 70% измененных эритроцитов, как правило, указывает на клубочковое происхождение гематурии [3, 48]. Считается, что если вспышка стрептококковой А-инфекции вызвана нефритогенными штаммами, то ОГН заболевают 3–15% инфицированных, хотя среди окружающих заболевшего ОГН примерно у 50% обнаруживают признаки мочевого синдрома, т.е. они, вероятно, переносят малосимптомные (моносимптомные) варианты ОГН [1, 3]. В упомянутом исследовании M.Sharmin, et al. (2020) было показано, что у пациентов с ОГН гематурия и АГ

являются распространенными клиническими проявлениями [15].

Что касается протеинурии при ОГН, то она может быть различной степени выраженности. У взрослых возможно выявление протеинурии нефротического уровня [1]. На ранней стадии ОГН в сыворотке крови выявляется повышенный уровень иммунных комплексов и низкий уровень С3 при нормальных значениях С1, С2, С4 фракций компонентов [18]. Это подтверждает преобладающее влияние альтернативных путей активации системы комплемента, поэтому снижение уровня С3-комплемента происходит на фоне нормальных значений уровня С4 и признается характерным для ОГН, вызванного стрептококками. Снижение содержания С3 при ОГН регистрируется более чем в 90% случаев [56, 57], хотя сниженный уровень его сам по себе не является патогномоничным для ОПИГН [57]. Снижение уровня С3-комплемента возникает даже на несколько дней раньше развития ОГН и сохраняется в течение 4–8 недель [13]. Нужно отметить, что в ряде случаев у пациентов снижаются также уровни С4 и С2 фракции компонентов, что свидетельствует об активации комплемента как по классическому, так и по альтернативному пути [57]. Поэтому именно одновременная оценка уровня С3 и С4 фракций компонентов сыворотки крови повышает их диагностическую ценность [13]. Течение ОГН зависит от особенностей системных иммунопатологических реакций. Установлено, что наличие аутоантител к фракции С1q комплемента в сочетании со снижением уровня фракций С1q и С3 в сыворотке крови ассоциировано с достоверно более высокой протеинурией, азотемией, а также большей частотой олигурии, АГ и затянувшимся течением заболевания [58]. Роль серологических изменений и активности оболочечных антигенов стрептококка при стрептодермиях детально изложены в публикации T.Parks, et al. (2015) [59]. В частности, при ОГН повышение титров антистрептококковых антител в сыворотке является одним из критериев, свидетельствующих о недавно перенесенной инфекции [60]. Между тем, при кожной стрептококковой инфекции титр антистрептолизина-О часто не повышается из-за того, что липиды кожи препятствуют попаданию стрептолизина в системный кровоток [61]. Увеличение концентрации анти-ДНКазы отмечается при ОГН, возникшем в результате стрептококкового фарингита и пиодермии [58]. Уместно отметить, что в различных географических зонах и у различных пациентов за развитие ОГН могут быть ответственны разные антигены стрептококка [25]. Следовательно, информативность серологических тестов при ОГН, вызванным стрептококком, будет различаться в зависимости от региона и степени урбанизации населения [3, 6].

В клинической практике при отсутствии положительной динамики, сохранении гематурии и/или

АГ более четырех недель, отсутствии документального подтверждения предшествующей стрептококковой инфекции необходимо ОГН дифференцировать с IgA связанной нефропатией, мембранопролиферативным гломерулонефритом, вторичными гломерулонефритами, геморрагическими васкулитами и др. [1, 3, 17, 18]. При типичных клинико-лабораторных проявлениях и подтверждении перенесенной стрептококковой инфекции диагноз ОГН в большинстве случаев не вызывает сомнений.

Лечение

Обсуждая вопросы терапии пациентов с ОГН, Н.А. Мухин с соавт. (2015) отмечают, что назначение антибактериальных препаратов при отсутствии очагов активной инфекции, использование пентоксифиллина, а также профилактическая тонзиллэктомия, при отсутствии очевидности полезности их применения, часто сопровождаются большим количеством нежелательных явлений [4]. Поэтому именно учет особенностей течения заболевания и симптомов, преобладающих в клинической картине, должны лежать в основе выбора метода лечения ОГН [1]. Начало антибиотикотерапии ОПСГН способствует улучшению основных последствий заболевания (т.е. отечного синдрома, АГ, гиперкалиемии и нарушений почечного клиренса). Как упоминалось ранее, эти последствия присутствуют на ранних этапах заболевания и имеют тенденцию быть кратковременными, но могут различаться по интенсивности, поэтому пациентам могут потребоваться частые (ежедневные или через день) повторные оценки клинико-лабораторных данных для их мониторинга.

Незамедлительное обращение к нефрологу оправдано у пациентов, у которых уровень креатинина повышен на 50% по сравнению с нормой или продолжает увеличиваться, у которых артериальное давление (АД) выше 99-го перцентиля по возрасту и росту, или у которых есть сопутствующая цереброваскулярная патология. В острый период заболевания необходимы постельный режим, покой. Расширение режима проводят по мере исчезновения отеков, коррекции АГ [60]. Своевременная антибактериальная терапия стрептококковой инфекции может помочь уменьшить развитие нефрита и предотвратить распространение инфекции. В развивающихся странах, где ОПСГН является более распространенным, профилактическое применение антибиотиков у лиц из группы риска эффективно сдерживало распространение нефритогенных штаммов стрептококка в периоды эндемии и эпидемии [60]. Имеются сообщения о случаях успешного лечения ОПИГН только антибактериальными препаратами [62, 63]. Хотя раннее лечение антибиотиками теоретически уменьшает

общее время воздействия стрептококкового антигена, а в последующем и иммунологического ответа, не было доказано, что оно предотвращает развитие ОПСГН. Кокрановский обзор, охвативший 17 исследований, посвященных оценке эффективности лечения стрептококкового тонзиллофарингита и предупреждения осложнений, включая ОПСГН, показал благоприятный эффект антибиотикотерапии, однако количество случаев развития было слишком малым, чтобы эта взаимосвязь была статистически значимой [64]. Аналогичным образом в исследованиях, сравнивающих эффективность различных цефалоспоринов (данные 5-дневного курса) по сравнению с традиционным 10-дневным курсом пенициллина, не было выявлено различий в частоте развития ОПСГН. Таким образом, нет очевидных фактов, свидетельствующих о том, что своевременная антибактериальная терапия стрептококковой инфекции имеет решающее значение для предупреждения развития ОПСГН [60].

Поскольку отеки и АГ при ОПСГН имеют общее происхождение, их начальное лечение должно включать в некоторой степени ограничение потребления жидкости и натрия наряду с усилением диуреза. Тиазидные диуретики могут быть эффективными препаратами первого ряда, тогда как петлевые диуретики следует рассматривать у пациентов с более значительными отеками или, в некоторой степени, снижением почечной функции, чтобы обеспечить эффективность действия, поскольку тиазиды не так эффективны, когда клубочковая фильтрация составляет менее 30 мл/мин, но следует избегать использования калийсберегающих диуретиков из-за существующего риска гиперкалиемии при ОПСГН. Терапия петлевыми диуретиками более эффективно снижает АД, чем другие антигипертензивные средства [17, 48]. Если необходим более жесткий контроль АД, то возможно рассмотреть добавление блокаторов кальциевых каналов или β -блокаторов. Использование блокаторов кальциевых каналов может сопровождаться задержкой жидкости и развитием отеков, следовательно, эти препараты не должны быть единственными используемыми средствами, вероятно, они будут эффективными при использовании в комбинации с диуретиками. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов АТ II часто рассматриваются с осторожностью при ОПСГН. Теоретически, они могут быть не столь эффективны при перегрузке жидкостью, потому что у этих пациентов низкий уровень ренина и альдостерона в сыворотке крови. Однако внутрипочечные уровни ренина, вероятно, будут повышены у пациентов со сниженной клубочковой капиллярной перфузией. Исследования показали, что у пациентов, получавших иАПФ, лучше удавалось контролировать АД и предупреждать развитие кардиальных осложнений, чем при применении других антигипертензивных средств, включая пет-

левые диуретики [48]. Тем не менее, озабоченность возможным ухудшением клубочковой фильтрации и развитием гиперкалиемии при использовании этих препаратов требует тщательного контроля за клинико-лабораторными данными пациентов. Следовательно, тиазидные и/или петлевые диуретики остаются основой для контроля АД при ОПСГН. Гиперкалиемия, как правило, может контролироваться путем ограничения потребления пищи в краткосрочной перспективе, наряду с использованием диуретиков. Можно рассматривать калийсвязывающие обменные смолы, такие как полистирол натрия, но они являются источником повышения натриевой нагрузки в организме пациента. Неконтролируемая гиперкалиемия, объемная перегрузка левого желудочка, быстрое нарастание креатинина крови — всё это является показаниями к проведению ГД.

По рекомендациям НОНР пероральные глюкокортикостероиды (ГКС) показаны при сохраняющемся более двух недель нефротическом синдроме (НС), стабильно повышенном уровне креатинина (без тенденции к дальнейшему нарастанию и нормализации) и при невозможности проведения нефробиопсии [48]. Имеются несколько сообщений об успешном лечении резистентных случаев ОПСГН благодаря ГКС без рецидива инфекции [59, 61]. Для пациентов, у которых симптомы достаточно выражены и имеются показания к нефробиопсии, можно обсуждать назначение высоких доз ГКС внутривенно, особенно если имеются гистологические свидетельства, указывающие на выраженную степень острого воспаления. Проведение терапии с использованием сверхвысоких доз ГКС показано при выявлении более 30% полулуний в нефробиоптате и/или быстро прогрессирующем гломерулонефрите [48]. Тем не менее, нет никаких доказательств того, что иммуносупрессия ГКС полезна при лечении ОГН даже в более тяжелых случаях. Есть несколько сообщений об успешном лечении резистентных случаев ОПСГН ГКС без рецидива инфекции [59, 61]. Роль стероидов у этих пациентов может быть объяснена патогенетическими особенностями ОПСГН, которые включают взаимодействие иммунной системы хозяина с бактериальным антигеном. Преимущества использования ГКС с точки зрения воздействия на качество жизни и снижения риска терапии ГД могут считаться значительными, если у пациента имелись НС и тенденция к снижению почечной функции [48].

Прогноз

Касаясь вопросов прогноза ОПСГН, следует отметить, что, несмотря на ограниченные возможности лечения заболевания, общий прогноз при этом заболевании довольно благоприятный. Перегрузка объемом организма и развитие отеков разреша-

ются быстро, обычно в течение 10 дней, а уровень креатинина в сыворотке возвращается к исходному уровню в течение 3-4 недель. Любая ассоциированная протеинурия часто имеет тенденцию нивелироваться до полного исчезновения вскоре после этого, тогда как микроскопическая гематурия может сохраняться от нескольких месяцев до нескольких лет. Рецидивы ОПСГН встречаются крайне редко, хотя были случаи, когда это происходило, главным образом у лиц с кожной формой стрептококковой инфекции с разными нефритогенными штаммами. Показатели смертности, связанные с ОПСГН, варьируют от 0,02 до 0,4 случаев на 100 тыс. населения по сообщениям из развивающихся стран, в то время как смертельные случаи в развитых странах крайне редки. Причинами смертности у этих пациентов, как правило, являются осложнения, связанные с перегрузкой объемом с развитием сердечной недостаточности [64].

Долгосрочные результаты прогноза ОПСГН первоначально были отмечены как удовлетворительные с очень небольшой долей пациентов с какими-либо постоянными последствиями в течение 5-10 лет. Тем не менее, в течение последнего десятилетия, были изучены результаты десятилетнего прогностического наблюдения с несколько иными результатами. Сохраняющаяся гематурия или протеинурия, были выявлены у 5-20% пациентов с ОПСГН. АГ наблюдалась у 3% пациентов, азотемия отмечалась менее чем в 1% случаев. Считается, что отсутствие динамики уровня фракций С3 и С4 комплемента, признаки НС и результаты биопсии с преобладанием полулуний в нефробиоптате — все это предикторы неблагоприятного долгосрочного прогноза [64].

Заключение

В настоящее время многое в патогенезе ОГН остается не вполне ясным, так как неуклонно увеличивается количество инфекционных возбудителей, расширяется спектр сенсibilизации организма, частота введения вакцин и сывороток, что может приводить к развитию заболевания. Наличие латентного периода между стрептококковой инфекцией и развитием ОГН является отличительной чертой ОПСГН, причем этот период длится от 1 до 2 недель с носоглоточной или от 2 до 6 недель с кожной локализацией нефритогенных штаммов стрептококка. Исследование уровня С3 и С4 фракций комплемента может быть полезным в диагностике стрептококковой этиологии ОГН. Наиболее эффективным средством лечения АГ и отеков при ОПСГН являются петлевые или тиазидные диуретики, которые также могут снижать гиперкалиемию. ИАПФ или блокаторы рецепторов АТ II рассматриваются в качестве эффективных средств в контроле АД, но могут приводить к гиперкалиемии и временно ухудшают восстановление функ-

ции почек. Несмотря на благоприятный прогноз ОГН, его ухудшение наблюдается при снижении С3 комплемента, наличии признаков НС и преобладании полулуний в нефробиоптате.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией
И.Т. Муркамилов (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): интерпретация и критический анализ результатов, формулировка выводов

И.С. Сабиров (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>): разработка концепции и дизайна

В.В. Фомин (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>): разработка концепции и дизайна

Ж.А. Муркамилова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): сбор и анализ первичных клинических данных

К.А. Айтбаев (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>): разработка концепции и дизайна

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

I.T. Murkamilov (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): interpretation and critical analysis of the results, formulation of conclusions

I.S. Sabirov (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>): concept and design development

V.V. Fomin (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>): concept and design development

Zh.A. Murkamilova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): collection and analysis of primary clinical data

K.A. Aitbaev (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>): concept and design development

Список литературы / References:

1. Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов А.А. и др. Острый гломерулонефрит в XXI веке. Терапевтический архив. 2015;87(6): 4-9. doi: 10.17116/terarkh20158764-9.
Mukhin N.A., Glybochko P.V., Svistunov A.A. et al. Acute glomerulonephritis in the XXI century. Therapeutic Archive. 2015;87(6):4-9. doi: 10.17116/terarkh20158764-9 [in Russian].
2. Шулуток Б.И., Макаренко С.В. Острый гломерулонефрит, и не только, в XXI веке. Нефрология. 2015;19(6):14-9. Shulutko B.I., Makarenko S.V. Acute glomerulonephritis, and not only in the XXI century. Nephrology (Saint-Petersburg). 2015;19(6):14-9. [in Russian].
3. Kupin W.L. Viral-Associated GN: Hepatitis B and other viral infections. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(9):1529-33. doi: 10.2215/CJN.09180816.
4. Prasad N., Novak J.E., Patel M.R. Kidney diseases associated with parvovirus B19, hanta, Ebola, and dengue virus infection: a brief review. Adv Chronic Kidney Dis. 2019;26(3):207-19. doi: 10.1053/j.ackd.2019.01.006.
5. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Абу-Асба Н. Этиология острого гломерулонефрита. Нефрология. 1999;3(4):7-16. htt doi: 10.24884/1561-6274-1999-3-4-7-16.
Ryabov S.I., Rakityanskaya I.A., Abo-Asba N. Etiology of acute glomerulonephritis. Nephrology (Saint-Petersburg). 1999;3(4):7-16. doi: 10.24884/1561-6274-1999-3-4-7-16 [in Russian].

6. Нефрология. Учебное пособие для послеузовского образования под ред. Е.М. Шилова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007;688 с. Nephrology. Textbook for postgraduate education, ed. E.M. Shilova. M.: GEOTAR-Media. 2007; 688 p. [in Russian].
7. Хасабов Н.Н., Малкох А.В. Современные представления о гломерулонефритах. В кн.: Нефрология детского возраста (под ред. В.А. Таболина и др.). М.: ИД Медпрактика-М. 2005; 306–90. Khasabov N.N., Malkoch A.V. Modern ideas about glomerulonephritis. In the book: Nephrology of childhood (under the editorship of V.A. Tabolin and others). M.: Publishing House Medpraktika-M. 2005; 306-90. [in Russian].
8. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология. СПб: Сотис. 1997; 712 с. Papayan A.V., Savenkova N.D. Clinical Nephrology. St. Petersburg: Sotis. 1997; 712 p. [in Russian].
9. Floege J., Barbour S.J., Cattran D.C. et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international*. 2019;95(2):268–80. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.018.
10. Volovät C., Căruntu I., Costin C. et al. Changes in the histological spectrum of glomerular diseases in the past 16 years in the North-Eastern region of Romania. *BMC nephrology*. 2013; 14(1):148. doi: 10.1186/1471-2369-14-148.
11. Wetmore J.B., Guo H., Liu J. et al. The incidence, prevalence, and outcomes of glomerulonephritis derived from a large retrospective analysis. *Kidney international*. 2016; 90(4):853–60. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.026.
12. Ralph A.P., Carapetis J.R. Group A streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013; 368: 1–27. doi: 10.1007/82_2012_280.
13. Каган М.Ю. Острый постстрептококковый гломерулонефрит у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(1):25–32. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1497
Kagan M.Yu. Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016;15(1):25–32. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1497 [in Russian].
14. Bhalla K., Gupta A., Nanda S. et al. Epidemiology and clinical outcomes of acute glomerulonephritis in a teaching hospital in North India. *J Family Med Prim Care*. 2019; 8(3): 934–37. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_57_19
15. Sharmin M., Chowdhury A.M., Ali M.A. et al. Clinical Profile and Immediate Outcome of Children Admitted With Acute Glomerulonephritis in Pediatrics Department of A Tertiary Level Hospital. *Mymensingh Med J*. 2020; 29(1): 5–15.
16. Bullen A., Shah M.M. De novo postinfectious glomerulonephritis secondary to nephritogenic streptococci as the cause of transplant acute kidney injury: A case report and review of the literature? *Case Rep Transplant*. 2018;2018:2695178 doi: 10.1155/2018/2695178.
17. Cattran D.C., Feehally J., Cook H.T. et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney International Supplements*. 2012;2(2):139–274. doi: 10.1038/kisup.2012.9
18. Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению быстро прогрессирующего гломерулонефрита (экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями). *Нефрология*. 2015; 19(6): 73–82.
Shilov E.M., Kozlovskaya N.L., Korotchaeva J.V. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of rapidly progressive glomerulonephritis (extracapillary glomerulonephritis with crescent formation). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015; 19(6): 73–82. [in Russian].
19. Vitaliti G., Falsaperla R., Giunta L. et al. Acute glomerulonephritis in a child with Chlamydia pneumoniae infection: a case report. *Case Rep Med*. 2013; 2013:570921. doi: 10.1155/2013/570921.
20. Kanodia K.V., Vanikar A.V., Kute V.B., et al. Plasmodium vivax malaria associated with acute post infectious glomerulonephritis. *Renal failure*. 2013; 35(7):1024–26. doi: 10.3109/0886022X.2013.810119.
21. Stetson C.A., Rammelkamp C.H., Krause R.M. et al. Epidemic acute nephritis: studies on etiology, natural history and prevention. *Medicine (Baltimore)*. 1955; 34(4): 431–50.
22. Anthony B.F., Kaplan E.L., Wannamaker L.W. et al. Attack rates of acute nephritis after type 49 streptococcal infection of the skin and of the respiratory tract. *J Clin Invest*. 1969; 48(9): 1697–1704. doi: 10.1172/JCI106135.
23. Baiter S., Baiter S., Benin A. et al. Epidemic nephritis in Nova Serrana, Brazil. *The Lancet*. 2000; 35(9217): 1776–80. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02265-0.
24. Edwards P.R., Broh-Kahn R. A Note on the Hydrolysis of Sodium Hippurate by the Hemolytic Streptococci. *Journal of bacteriology*. 1934;27(5):535–38. PMID: 16559718.
25. Rodríguez-Iturbe B., Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney Int*. 2007;71(11):1094–1104. doi: 10.1038/sj.ki.5002169.
26. Jankauskiene A., Pundziene B., Vitkevicius R. Postinfectious glomerulonephritis in children in Lithuania during 1995–2004: prevalence and clinical features. *Medicina (Kaunas)*. 2007; 43:16–22. PMID: 17551271.
27. Nasr S.H., Markowitz G.S., Stokes M.B. et al. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87(1):21–32. doi: 10.1097/md.0b013e318161b0fc.
28. Kersnik Levart T. Post-vaccine glomerulonephritis in an infant with hereditary C2 complement deficiency: case study. *Croatian medical journal*. 2013;54(6):569–73. doi: 10.3325/cmj.2013.54.569.
29. Martire B., Azzari C., Badolato R. et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine*. 2018; 36(24): 3541–3554. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.061.
30. Fiorentino M., Bolignano D., Tesar V. et al. ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Renal biopsy in 2015—from epidemiology to evidence-based indications. *American Journal of Nephrology*. 2016; 43(1):1–19. doi: 10.1159/000444026.
31. Goździk M., Płuciennik A., Zawiasa-Bryszewska A. et al. Acute Kidney Injury Following Exposure to Calcineurin Inhibitors in a Patient with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Drug safety—case reports*. 2019;6(1):9. doi: 10.1007/s40800-019-0103-x.
32. Мамедов М.К. Учение об эпидемическом процессе, как идеологическая основа развития эпидемиологии инфекционно-паразитарных болезней. *Биомедицина (Баку)*. 2012;2:25–36.
Mamedov M.K. The doctrine of the epidemic process as an ideological basis for the development of the epidemiology of infectious and parasitic diseases. *Biomedicine (Baku)*. 2012;2:25–36. [in Russian].
33. Stevens D.L., Bryant A.E. Impetigo, erysipelas and cellulitis. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333424> (date of the application: 05.02.2020).
34. Bessa G. Bacterial Infections. *Dermatology in Public Health Environments*. Springer, Cham. 2018; 157–72. doi: 10.1007/978-3-319-33919-1_9.

35. Pinto S.W., Sesso R., Vasconcelos E. et al. Follow-up of patients with epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 2001;38(2):249–55. doi: 10.1053/ajkd.2001.26083.
36. Sesso R., Pinto S.W. Five-year follow-up of patients with epidemic glomerulonephritis due to *Streptococcus zooepidemicus*. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005;20(9):1808–12. doi: 10.1093/ndt/gfh904.
37. Zheng M.H., Jiao Z.Q., Zhang L.J. et al. Genetic analysis of group A streptococcus isolates recovered during acute glomerulonephritis outbreaks in Guizhou Province of China. *J Clin Microbiol.* 2009;47(3):715–20. doi: 10.1128/jcm.00747-08.
38. Abraham T., Sistla S. Trends in antimicrobial resistance patterns of Group A streptococci, molecular basis and implications. *Indian journal of medical microbiology.* 2018;36(2):186. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_18_107.
39. Muhtarova A., Mihova K., Markovska R. et al. Molecular emm typing of Bulgarian macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* isolates. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica.* 2019;1-4. doi: 10.1556/030.66.2019.033.
40. Рябов С.И., Ракитянская И.А. Нефрология: руководство для врачей: в 2 т. СПб.: СпецЛит. 2013; 767 с.
Ryabov S.I., Rakityanskaya I.A. Nephrology: a guide for doctors: in 2 volumes. SPb.: SpetsLit. 2013; 767 p. [in Russian].
41. Малкоч А.В., Николаев А.Ю., Филатова Н.Н. Острый постстрептококковый (постинфекционный) гломеруло-нефрит. *Лечащий врач.* 2017; 1: 44–8. ISSN: 1560-5175.
Malkoch A.V., Nikolaev A.Yu., Filatova N.N. Acute post-streptococcal (post-infectious) glomerulonephritis. *Lechaschii Vrach.* 2017; 1: 44–8. [in Russian]. ISSN: 1560-5175.
42. Oda T., Yoshizawa N., Yamakami K. et al. Significance of glomerular cell apoptosis in the resolution of acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(3): 740–48. doi: 10.1093/ndt/gfl712
43. Yoshizawa N., Oshima S., Sagel I. et al. Role of a streptococcal antigen in the pathogenesis of acute poststreptococcal glomerulonephritis. Characterization of the antigen and a proposed mechanism for the disease. *J. Immunol.* 1992;148(10):3110–6.
44. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А. Диабетическая нефропатия — фокус на повреждение подоцитов. *Нефрология.* 2015;19(2):33–44.
Bobkova I.N., Shestakova M.V., Schukina A.A. Diabetic nephropathy — focus on podocytes damage. *Nephrology.* 2015;19(2):33–44. [in Russian].
45. Gadau J., Peters H., Kastner C. et al. Mechanisms of tubular volume retention in immune-mediated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2009;75(7):699–710. doi: 10.1038/ki.2008.649.
46. Torban E., Braun F., Wanner N. et al. From podocyte biology to novel cures for glomerular disease. *Kidney international.* 2019;96(4):850–61. doi: 10.1016/j.kint.2019.05.015.
47. Viera N., Pedreanez A., Rincon J. et al. Streptococcal zymogen type B induces angiotensin II in mesangial cells and leukocytes. *Pediatr. Nephrol.* 2009;24(5):1005–11. doi: 10.1007/s00467-008-1105-6.
48. Шилов Е.М., Бобкова И.Н., Камышева Е.С. и др. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение острого пост-стрептококкового гломеруло-нефрита» Москва. 2014; 16 с.
Shilov E.M., Bobkova I.N., Kamysheva E.S. et al. Clinical recommendations «Diagnosis and treatment of acute post-streptococcal glomerulonephritis» Moscow. 2014; 16 p. [in Russian].
49. Haider D.G., Friedl A., Peric S. et al. Kidney biopsy in patients with glomerulonephritis: is the earlier the better? *BMC nephrology.* 2012;13(1):34. doi: 10.1186/1471-2369-13-34
50. Gashti C.N., Baxi P.V., Whittier W.L. et al. The Renal Biopsy in Chronic Kidney Disease. *Chronic Renal Disease.* Academic Press. 2020;1207–22. doi: 10.1016/B978-0-12-815876-0.00073-5.
51. Pezeshki Rad M., Taghavi M., Hashemi J. et al. Renal biopsy in glomerulonephritis. *Rev Clin Med.* 2014; 1(2):71–4. doi: 10.17463/RCM.2014.02.007.
52. Sievers L.K., Eckardt K.U. Molecular mechanisms of kidney injury and repair in arterial hypertension. *International journal of molecular sciences.* 2019;20(9):2138. doi: 10.3390/ijms20092138.
53. Eng D.G., Kaverina N.V., Schneider R.R. et al. Detection of renin lineage cell transdifferentiation to podocytes in the kidney glomerulus with dual lineage tracing. *Kidney international.* 2018;93(5):1240–6. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.014.
54. Тирикова О.В., Филатова И.А. Гломеруло-нефриты: учебное пособие. Под ред. Н.М. Козловой; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Кафедра факультетской терапии. Иркутск: ИГМУ. 2017; 44с.
Tirikova O.V., Filatova I.A. Glomerulonephritis: a training manual. Ed.N. M. Kozlova; FSBEI IN IGMU of the Ministry of Health of Russia. Department of Faculty Therapy. Irkutsk: IGMU. 2017; 44 p. [in Russian].
55. Cunningham M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clinical microbiology reviews.* 2000;13(3):470–511. doi: 10.1128/CMR.13.3.470.
56. Sanjad S., Tolaymat A., Whitworth J. et al. Acute glomerulonephritis in children: a review of 153 cases. *South Med J.* 1977;70(10):1202–6. doi: 10.1097/00007611-197710000-00015
57. Lange K., Azadegan A.A., Seligson G. et al. Asymptomatic post streptococcal glomerulonephritis in relatives of patients with symptomatic glomerulonephritis. *Diagnostic value of endostreptococcal antibodies.* *Child Nephrol Urol.* 1988;9(1-2):11–5.
58. Pan C.G., Avner E.D. Acute post streptococcal glomerulonephritis. In: Nelson's textbook of pediatrics. Ed. Kliegman R.M., Stanton B.M., St. Geme J., Schor N., Behrman R.E. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2015;2498–501
59. Parks T., Smeesters P.R., Curtis N. et al. ASO titer or not? When to use streptococcal serology: a guide for clinicians. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(5):845–9. doi: 10.1007/s10096-014-2303-8
60. Blyth C.C., Robertson P.W., Rosenberg A.R. Post-streptococcal glomerulonephritis in Sydney: a 16-year retrospective review. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(6):446–50 doi: 10.1111/j.1440-1754.2007.01109.x
61. Paula J.S., Cruz A.A. V., Akaishi P.M., Burman T. Acute hypocomplementemic post-infectious glomerulonephritis as a complication of sinus-related orbital cellulitis: case report. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(4):579–80. doi: 10.1590/S0004-27492008000400021
62. Eison T.M., Ault B.H., Jones D.P. et al. Poststreptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:165–80. doi: /10.1007/s00467-010-1554-6.
63. René G. Van De Voorde III. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: the most common acute glomerulonephritis. *Pediatrics in review.* 2015;36(1):3–12. doi: 10.1542/ pir.36-1-3
64. Van Driel M.L., De Sutter A.I., Keber N. et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;30(4):CD004406. doi: 10.1002/14651858.CD004406.

Я.М. Вахрушев, М.С. Бусыгина*

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, Ижевск, Россия

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕМ ДУОДЕНОСТАЗЕ

Ya.M. Vakhrushev, M.S. Busygina*

«Izhevsk State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Propaedeutics of Internal Medicine with a nursing course, Izhevsk, Russia

Clinical and Pathogenetic Aspects of the Course of Peptic Ulcer Disease with Concomitant Duodenal Stasis

Резюме

Цель исследования: оценить особенности течения язвенной болезни в сочетании с дуоденостазом по данным клинических, электрофизиологических и морфологических исследований. **Материалы и методы.** В исследование включено 169 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, из которых сформированы две группы: группу наблюдения составили 107 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с сопутствующим дуоденостазом, в группу сравнения вошли 62 пациента с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки без сопутствующего дуоденостаза. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, не имевших жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта. В верификации язвенной болезни и дуоденостаза использованы результаты клинического, объективного исследований, лабораторно-инструментальных данных. Для изучения замыкательной функции привратника использовался коэффициент отношения интрадуоденального давления к интрагастральному. Для изучения кислотообразующей функции желудка использовался прибор «Гастроскан-5М», моторной — гастроэнтеромонитор ГЭМ-01 «Гастроскан-ГЭМ» («Исток-Система», Фрязино). Слизеобразующая функция изучалась с помощью Сиало-Теста (Научно-производственный центр (НПЦ) «Эко-Сервис», Санкт-Петербург). **Результаты.** У пациентов с язвенной болезнью с сопутствующим дуоденостазом продолжительность язвенного анамнеза была больше — 10,2±1,2 года, чем при язвенной болезни без сопутствующего дуоденостаза — 9,6±1,3 года ($p=0,041$). Осложнения выявлены у 33 (30,8%) пациентов при язвенной болезни с сопутствующим дуоденостазом, у 4 (6,4%) пациентов с язвенной болезнью без сопутствующего дуоденостаза ($\chi^2=20,9$, $p=0,017$). У пациентов группы наблюдения чаще отмечались эрозивно-язвенные поражения слизистой, чем в группе сравнения (86 (81,2%) и 23 (37,8%) пациентов соответственно ($\chi^2=33,4$, $p < 0,001$). Коэффициент отношения интрадуоденального давления к интрагастральному у больных группы наблюдения был значимо снижен в отношении контрольной группы ($p=0,0025$). При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с дуоденостазом по данным «Гастроскан-ГЭМ» коэффициент Pi/Ps (желудок) постпрандиально увеличился в 3,5 раза по сравнению с контрольной группой. У пациентов группы наблюдения общий уровень сиаловых кислот значимо преобладал над показателями контрольной группы ($p < 0,001$) и группы сравнения ($p < 0,001$). **Заключение.** Сопутствующий дуоденостаз, воздействуя на основные этиопатогенетические звенья ulcerогенеза, отягощает течение язвенной болезни, увеличивает частоту ее осложнений.

Ключевые слова: язвенная болезнь, моторно-эвакуаторная функция желудка и двенадцатиперстной кишки, дуоденостаз

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 23.03.2020 г.

Принята к публикации 26.05.2020 г.

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕМ ДУОДЕНОСТАЗЕ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(3): 209-216. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-209-216

*Контакты: Марина Сергеевна Бусыгина, e-mail: marina.busygina.login@gmail.com

*Contacts: Marina S. Busygina, e-mail: marina.busygina.login@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1740-2391>

Abstract

Objective: to assess the characteristics of the course of peptic ulcer in combination with duodenostasis (DS) according to clinical, electrophysiological, and morphological studies. **Materials and methods.** The study included 169 patients with duodenal ulcer, of which two groups were formed: the observation group consisted of 107 patients with duodenostasis-associated duodenostasis, the comparison group included 62 patients with duodenal ulcer without concomitant duodenostasis-associated duodenostasis. The control group consisted of 30 practically healthy individuals who did not have complaints from the gastrointestinal tract. The results of clinical, objective studies, and laboratory and instrumental data were used in the verification of YB and duodenostasis-associated duodenostasis. To study the closing function of the gatekeeper, the ratio of intraduodenal pressure to intragastric pressure was used. To study the acid-forming function of the stomach was used device "Gastroscan-5M", engine — gastroenterological GEM-01 "Gastroscan-GEM" ("Istok-System", Fryazino). The mucus-forming function was studied using a Sialo Test (research and production center (RPC) "Eco-Service", Saint Petersburg). **Results.** In patients with ulcer with concomitant DS, the duration of ulcerative history was longer — $10,2 \pm 1,2$ years than in patients with ulcer without concomitant DS — $9,6 \pm 1,3$ years ($p = 0,041$). Complications were revealed in 33 (30.8%) patients with ulcer with concomitant DS, in 4 (6,4%) patients with ulcer without concomitant DS ($\chi^2 = 20,9$, $p = 0,017$). Patients in the observation group were more likely to have erosive-ulcerative lesions of the mucosa than in the comparison group (86 (81,2%) and 23 (37,8%) patients, respectively ($\chi^2 = 33,4$, $p < 0,001$). pressure to intragastric in patients of the observation group was significantly reduced in relation to the control group ($p = 0,001$). In case of YAB with duodenal ulcer with DS according to Gastroscan-HEM, the Pi / Ps coefficient (stomach) postprandially increased by 3,5 times compared with the control. In patients of the observation group, the overall level of sialic acids significantly prevailed over first in the control group ($p < 0,001$) and the comparison group ($p < 0,001$). **Conclusion.** Concomitant duodenostasis, acting on the main etiopathogenetic links of ulcerogenesis, aggravates the course of peptic ulcer disease, increases the frequency of its complications.

Key words: peptic ulcer, motor-evacuation function of the stomach and duodenum, duodenostasis

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 23.03.2020

Accepted for publication on 26.05.2020

For citation: Vakhrushev Ya.M., Busygina M.S. Clinical and Pathogenetic Aspects of the Course of Peptic Ulcer Disease with Concomitant Duodenal Stasis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(3): 209-216. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-209-216

ЯБ — язвенная болезнь, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ДС — дуоденостаз, ФГДС — фиброгастроудоденоскопия

Заболеемость язвенной болезнью (ЯБ) все еще остается высокой, являясь одной из основных причин временной нетрудоспособности и инвалидности среди лиц, страдающих заболеванием органов пищеварения. Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости язвенной болезнью, отмечаемое отечественными и зарубежными авторами, уменьшение частоты осложнений не наблюдается [1, 2]. Возможно, это связано с тем, что при обследовании пациентов не обращается должного внимания на факторы, способствующие развитию ЯБ, и не учитываются все патогенетические механизмы при организации лечебно-профилактических мероприятий.

В патогенезе патологии органов гастрохоледохопанкреатической зоны важное значение имеет функциональное состояние двенадцатиперстной кишки (ДПК) [3]. Помимо важной эндокринной функции, ДПК координирует функции внешней, внутренней секреции поджелудочной железы и желчевыделительного аппарата, регулирует секреторную и моторную функции желудка [4]. В настоящее время в повседневной клинической практике в обследовании пациентов с ЯБ не изучается состояние двигательной функции гастродуоденальной зоны, что связано с ограниченностью методических подходов в ее исследовании. В начальных стадиях функциональные расстройства ДПК трудно диагностировать из-за отсутствия патогномичных клинических симптомов.

Целью исследования явилось изучение особенностей течения язвенной болезни в сочетании с дуоденостазом по данным клинических, электрофизиологических и морфологических исследований.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 169 пациентов с ЯБ ДПК, из них были сформированы 2 группы: группу наблюдения составили 107 пациентов с ЯБ ДПК с сопутствующим дуоденостазом (ДС), в группу сравнения вошли 62 пациента с ЯБ ДПК без сопутствующего ДС. Контрольную группу (к) составили 30 здоровых лиц (средний возраст $40,5 \pm 13,47$ года, 10 (33,3%) женщин, 20 (66,7%) мужчин).

В группе наблюдения (1) средний возраст пациентов составил $37,1 \pm 13,8$ года (52 (48,2%) женщины, 55 (51,8%) мужчин), в группе сравнения (2) — $40,3 \pm 14,5$ года (24 (38,4%) женщины и 38 (61,6%) мужчин). Все пациенты в трех группах сопоставимы по возрасту ($p_{1-2} = 0,104$, $p_{1-к} = 0,198$, $p_{2-к} = 0,889$) и по полу ($\chi^2 = 3,34$, $p_{1-2} = 0,067$, $\chi^2 = 2,59$, $p_{1-к} = 0,114$, $\chi^2 = 0,16$, $p_{2-к} = 0,687$).

В верификации ЯБ и ДС использованы результаты клинических, лабораторно-инструментальных исследований. Основные диагностические эндоскопические критерии ДС: наличие желчи в желудке

натошак, постоянный дуоденогастральный рефлюкс (ДГР), эктазированной и заполненной желчью ДПК, зияние привратника, желто-зеленый цвет слизистого «озерца», желтое окрашивание желудочной слизи с утолщением складок желудка, петехий, эритемы и увеличенного объема желудочного содержимого [5]. Диагнозы устанавливались в соответствии с рекомендациями Российской Гастроэнтерологической Ассоциации Министерства здравоохранения Российской Федерации [6].

Для изучения секреторной функции желудка и ДПК использовался прибор «Гастроскан-5М» («Исток — Система», Фрязино), позволяющий изучить базальный уровень кислотности в антральном, кардиальном отделах и теле желудка [7].

Для оценки слизиобразующей функции определялся уровень сиаловых кислот в субмукозном слое желудка с использованием «Сиало-Теста» (НПЦ «Эко-Сервис», Санкт-Петербург) [8]. Для диагностики инфекции *Helicobacter pylori* (HP) использовались: гистологический метод (с окраской по Романовскому — Гимзе), уреазный тест («ХЕЛПИЛ тест», «Ассоциация Медицины и Аналитики», г. Санкт-Петербург), иммуноферментный анализ (ИФА, «ХеликоБест — антитела», Закрытое Акционерное Общество (ЗАО) «ВЕКТОР-БЕСТ», Новосибирск) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) («ХЕЛИКОПОЛ», «Литех», Москва) [9].

Для определения полостного давления желудка и ДПК использовался аппарат Вальдмана [10]. С помощью коэффициента отношения интрадуоденального давления к интрагастральному оценивали замыкательную функцию привратника [11].

Оценка моторной функции желудка и ДПК проводилась с использованием гастроэнтеромонитора ГЭМ-01 «Гастроскан-ГЭМ» («Исток-Система», Фрязино). Полученные электрогастроэнтерограммы определяли тип кривой электрической активности: нормокINETический, гиперкинетический, гипокINETический. При этом учитывались следующие параметры: P_i , P_i/P_s (%), $P_i/P(i+1)$, коэффициент ритмичности, где P_i — электрическая активность каждого органа желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), параметр (P_i/P_s) — процентный вклад каждого частотного спектра в суммарный спектр, параметр ($P_i/P(i+1)$) — отношение электрической активности вышележащего органа к нижележащему, K_{ritm} — коэффициент ритмичности, который равен отношению длины огибающей спектра обследуемого отдела к ширине его спектрального участка. Все показатели исследовались натощак и постпрандиально. В норме постпрандиально происходит увеличение электрической активности желудка в 1,5 раза, длительностью не менее 5-7 минут, с 10-14 по 16-22 минуту исследования. Реакция ДПК при пищевой стимуляции происходит с 14-16 минуты [12].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением Excel®2016, IBM SPSS v. 17.0. Определение объема выборки проводилось с уровнем статистической мощности исследования

$\rho=0,80$ IBM SPSS. Нормальность распределения признаков определялась критерием Колмогорова-Смирнова. При отличии распределения от нормального данные представлены в виде медианы (Me) и ИКР. При нормальном распределении данные представлены в виде средней арифметической (M), стандартного отклонения (σ). Оценку статистической достоверности различий (ρ) проводили, используя для количественных признаков критерий Манна-Уитни (U); для качественных признаков — непараметрический критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2), при количестве ожидаемых наблюдений до 5 использовался Хи-квадрат с поправкой Йейтса. Различия считались достоверными при уровне значимости $\rho < 0,05$.

Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия больного согласно приказу № 3909н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012г (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012г. под № 240821) с соблюдением этических принципов.

Результаты

У пациентов с ЯБ и сопутствующим ДС продолжительность язвенного анамнеза была больше ($10,2 \pm 1,2$ года), чем при ЯБ без сопутствующего ДС ($9,6 \pm 1,3$ года) ($\rho=0,041$). У 104 (97,2%) пациентов группы наблюдения обострения ЯБ не имели сезонного характера, 61 (98,3%) пациентов группы сравнения отмечали весенне-осеннее обострения ($\chi^2 = 27,9$, $\rho=0,008$). Пациенты с ЯБ и ДС чаще страдали вредными привычками (курение, злоупотребление алкоголем) и имели наследственную отягощенность по сравнению с больными с ЯБ без ДС (табл. 1).

При составлении социального портрета выявлено, что большинство пациентов группы наблюдения (81 (73,9%)) являются служащими и ведут малоподвижный образ жизни, и только 26 (26,1%) пациентов — рабочие. В группе сравнения 44 (70,7%) пациента имели рабочие специальности ($\chi^2 = 28,5$, $\rho=0,0021$). Осложнения ЯБ (кровотечение, перфорация) за десятилетний период выявлены у 33 (30,8%) пациентов с ЯБ и сопутствующим ДС, у 4 (6,4%) пациентов с ЯБ без сопутствующего ДС ($\chi^2 = 20,9$, $\rho=0,017$).

В группе наблюдения боль была постоянная у 40 (37,2%) пациентов в отличие от группы сравнения 8 (12,9%) ($\chi^2=5,15$, $\rho=0,023$), наиболее часто локализуясь в эпигастральной области 48 (44,9%) ($\chi^2=20,63$, $\rho < 0,001$) (табл. 2).

В группе наблюдения 61 (57%) пациент отмечал отрыжку горечью, в группе сравнения — 1 (2%) ($\chi^2=51,8$, $\rho=0,004$) (табл. 3). Чувство горечи во рту предьявляли в группе наблюдения 83 (77,6%) пациента против группы сравнения у 8 (12,9%) пациентов ($\chi^2=66,53$, $\rho < 0,001$). Изжога наблюдалась у 86 (80,4%) пациентов с ЯБ ДПК с сопутствующим ДС, что достоверно чаще, чем при ЯБ ДПК без ДС (23; 37,0%) ($\chi^2=20,2$, $\rho < 0,004$).

Астенический синдром в виде общей слабости, раздражительности, апатии, инсомнии в группе наблюдения встречался у 44 (40,8%) пациентов. В группе сравнения астенический синдром наблюдался реже (17 (27,1%) пациентов) ($\chi^2=34,2$, $p < 0,001$).

По данным фиброгастроудоденоскопии (ФГДС) в группе наблюдения у 95 (88,7%) пациентов язвы локализовывались в луковице ДПК, без значимой разницы с группой сравнения. Средний размер язвенного дефекта в группе наблюдения был меньше,

Таблица 1. Общая характеристика пациентов
Table 1. General characteristics of patients

Параметр	Пациенты с ЯБ ДПК с ДС (группа наблюдения) (n=107) Patients ulcer duodenum and DS, (observation group) n (%)	Пациенты с ЯБ ДПК без ДС (группа сравнения) (n=62) Patients ulcer duodenum without DS, (comparison group) n (%)	χ^2	p
Весенне-осеннее обострение	3 (2,8%)	61 (98,3%)	27,9	0,008
Курение	85 (79,6%)	37 (60,6%)	16,8	0,034
Алкоголь	61 (57,3%)	8 (12,2%)	18,3	<0,001
Наследственная отягощенность	74 (69,4%)	12 (19,2%)	20,1	<0,001

Примечание к таблице 1: ДПК — двенадцатиперстная кишка, ЯБ — язвенная болезнь, ДС — дуоденостаз, χ^2 — критерий Пирсона, p — достоверность, n — число больных
Note to table 1: UD — peptic ulcer disease, DS — duodenostasis, DPK — duodenum, p — reliability, χ^2 — Pearson criterion, n — the number of patients

Таблица 2. Характеристика болевого синдрома у пациентов ЯБ ДПК
Table 2. Characterization of pain in patients with duodenum ulcer

Параметр	Характеристика	Пациенты с ЯБ ДПК с ДС (группа наблюдения) (n=107) Patients ulcer duodenum and DS (observation group) n (%)	Пациенты с ЯБ ДПК без ДС (группа сравнения) (n=62) Patients ulcer duodenum without DS, (comparison group) n (%)	χ^2	p
Локализация	эпигастральная область	48 (44,9)	50 (80,6)	20,63	<0,001
	околопупочная	15 (14,0)	7 (11,3)	0,258	0,611
	правое/левое подреберье	31 (29,0)	10 (16,1)	3,52	0,060
Время возникновения	натощак	18 (16,0)	35 (65,5)	28,63	<0,001
	после еды	49 (45,7)	19 (30,6)	2,52	0,112
	постоянные	40 (37,2)	8 (12,9)	5,15	0,023
Характер	острые	39 (37,2)	23 (37,1)	0,206	0,650
Интенсивность	интенсивные	38 (35,1)	24 (38,7)	0,173	0,678
Безболевого вариант		13 (12,1)	0 (0)	2,37	0,139

Примечание к таблице 2: ДПК — двенадцатиперстная кишка, ЯБ — язвенная болезнь, ДС — дуоденостаз, χ^2 — критерий Пирсона, p — достоверность, n — число больных
Note to table 2: UD — peptic ulcer disease, DS — duodenostasis, DPK — duodenum, p — reliability, χ^2 — Pearson criterion, n — the number of patients

Таблица 3. Характеристика диспепсического синдрома у пациентов ЯБ ДПК
Table 3. Characterization of dyspeptic syndrome in patients with duodenum ulcer

Параметр	Характеристика	Пациенты с ЯБ ДПК с ДС (группа наблюдения) (n=107) Patients ulcer duodenum and DS, observation group n (%)	Пациенты с ЯБ ДПК без ДС (группа сравнения) (n=62) Patients ulcer duodenum without DS, (comparison group) n (%)	χ^2	p
Отрыжка	воздухом	12 (11,2)	20 (32,3)	11,32	0,001
	съеденной пищей	1 (0,9)	20 (32,3)	35,39	<0,001
	горечью	61 (57,0)	1 (1,6)	51,86	<0,001
Изжога		86 (80,4)	23 (37,1)	32,107	<0,001
Горечь во рту		83 (77,6)	8 (12,9)	66,53	<0,001

Примечание к таблице 3: ДПК — двенадцатиперстная кишка, Ж — желудок, ЯБ — язвенная болезнь, ДС — дуоденостаз, χ^2 — критерий Пирсона, p — достоверность, n — число больных
Note to table 3: UD — peptic ulcer disease, DS — duodenostasis, DPK — duodenum, p — reliability, χ^2 — Pearson criterion, n — the number of patients

чем в группе сравнения ($0,56 \pm 0,23$ и $0,81 \pm 0,31$ см соотв., $p=0,001$). У 73 (68,2%) пациентов с ЯБ с ДС в луковице ДПК наблюдались «целующиеся язвы». У 15 (24,2%) пациентов группы сравнения язвы были округлыми, у 30 (47,6%) — «кратерообразными», у 17 (28,2%) — имели неправильную форму. У пациентов группы наблюдения чаще отмечались эрозивно-язвенные поражения слизистой, чем в группе сравнения (86 (81,2%) и 23 (37,8%) пациентов соотв., $\chi^2=33,4$, $p < 0,001$) (рис. 1). При ЯБ с сопутствующим ДС язвы имели небольшой диаметр, но глубокое дно, по сравнению с группой сравнения, у которой обычно наблюдались единичные, более крупные язвы.

По данным гистологического анализа биопсийного материала у пациентов с ЯБ с ДС выявлены атрофия у 45 (42,0%) пациентов, желудочная метаплазия — у 6 (5,6%) пациентов. В группе сравнения отмечена атрофия у 12 (19,3%) пациентов ($\chi^2=35,5$, $p < 0,001$), метаплазия не обнаружена.

Анализ показателей полостной манометрии выявил достоверное повышение интрагастрального давления в группе наблюдения до 119 (ИКР:114-126) мм вод.ст. и интрадуоденального давления до 168 (ИКР:165-172) мм вод.ст. соответственно в сравнении с контрольной группой (70 (ИКР:57-74,8) и 116 (ИКР:114,9-124), $p=0,001$). Коэффициент отношения интрадуоденального давления к интрагастральному, отражающий замыкательную функцию привратника, при ЯБ с сопутствующим ДС был значимо снижен по сравнению с контрольной группой: 1,26 (ИКР:1,19-1,32) и 1,7 (ИКР:1,0-2,4) соотв., $p=0,0025$.

В группе пациентов с ЯБ ДПК без ДС по сравнению с контрольной группой изменений не отмечено ($p=0,9$).

В группе наблюдения коэффициент P_i/P_s (желудок) постпрандиально увеличился в 3,5 раза (табл. 4). Коэффициент ритмичности ДПК после пищевой стимуляции достоверно снизился в 2,9 раз по сравнению с контрольной группой ($0,3 \pm 0,01$ и $0,87 \pm 0,05$,

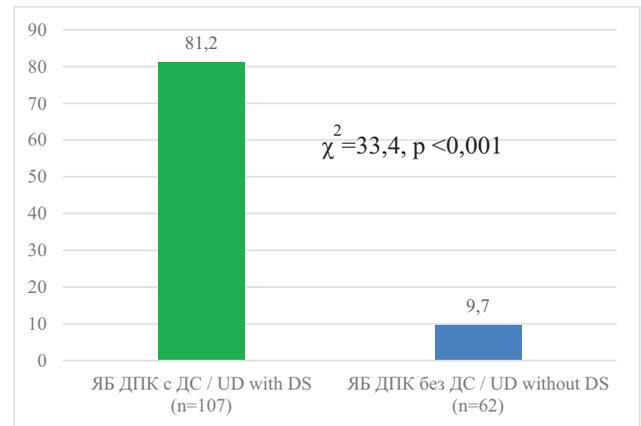


Рисунок 1. Сочетание язвы с эрозиями. p – достоверность различия между группами согласно критерию Хи-квадрат Пирсона (χ^2) ($p < 0,05$)

ДПК — двенадцатиперстная кишка, ЯБ — язвенная болезнь, ДС — дуоденостаз.

Figure 1. Combination of ulcers with erosions. p -confidence of the difference between groups according to the Pearson Chi-square criterion (χ^2) ($p < 0,05$)

UD — peptic ulcer disease, DS — duodenostasis, DPK — duodenum

Таблица 4. Показатели электрической активности желудка и ДПК у пациентов с ЯБ ДПК и ДС
Table 4. Indices of the electrical activity of the stomach and duodenum of patients with duodenum and DS

Показатели Indicators	Гастродуоденальная зона Gastroduodenal zone	Натощак fasting		p	Постпрандиально after meal		p
		Пациенты с ЯБ ДПК и ДС (группа наблюдения) (n=107) Patients ulcer duodenum and DS, observation group (M±σ)	Контрольная группа (n=30) Control group (M±σ)		Пациенты с ЯБ ДПК и ДС (группа наблюдения) (n=107) Patients ulcer duodenum and DS, observation group (M±σ)	Контрольная группа (n=30) Control group (M±σ)	
Pi/Ps (%)	Желудок/ Stomach	13,6±0,58	23,6±9,5	<0,001	46,5±5,8	24,1±4,8	<0,001
	ДПК/ Duodenum	4,4±1,02	2,1±0,68	<0,001	1,7 ±0,07	2,18±0,17	<0,001
Pi/P (i+1)	Отношение Ж/ДПК Relationship Stomach/ Duodenum	6,7±0,38	10,4±5,7	<0,001	17,43 ±2,46	10,2±4,2	<0,001
K ritm	Желудок/ Stomach	4,7±2,42	4,85±2,1	0,883	3,9 ±0,11	4,71±0,18	0,001
	ДПК/ Duodenum	0,72±0,12	0,9±0,5	0,013	0,3±0,01	0,87±0,05	<0,001

Примечание к таблице 4: признаки подчиняются закону нормального распределения (согласно критерию Колмогорова-Смирнова), представлены как M — средняя арифметическая, σ — стандартное отклонение), p — значение достоверности различий между соответствующей и контрольной группами пациентов (согласно T- критерию Стьюдента)

ДПК — двенадцатиперстная кишка, Ж — желудок, ЯБ — язвенная болезнь, ДС — дуоденостаз, n — число больных

Note to table 4: signs subject to the law of normal distribution (according to Kolmogorov-Smirnov's test); p — value of significance of difference between the case and control groups patients (according to T- criterion of student). Bold indicates significant differences ($p < 0,05$). M is the arithmetic mean, σ is the standard deviation

UD — ulcer disease, G — stomach, DS — duodenostasis, DPK — duodenum, n — the number of patients

соотв., $p < 0,001$), что указывает на гипокINETический тип кривой электрической активности ДПК. В группе сравнения координированность работы желудка и ДПК была сохранена ($P_i/P_{(i+1)} = 11,2 \pm 0,9$) и соответствует постпрандиально нормокINETическому типу (табл. 5).

При эндоскопической рН-метрии при ЯБ с ДС интрагастральное рН было статистически выше, чем у здоровых лиц ($5,55 \pm 1,31$ и $4,7 \pm 0,4$ соотв., $p < 0,001$), а в ДПК – ниже контроля ($4,5 \pm 0,99$ и $6,5 \pm 0,28$ соотв., $p < 0,001$), что по-видимому, связано с нарушением замыкательной функции привратника (рис. 2).

Таблица 5. Показатели электрической активности желудка и ДПК при ЯБ ДПК у пациентов с ЯБ ДПК без ДС
Table 5. Indicators of electrical activity of the stomach and duodenum of patients with duodenum ulcer without DS

Показатели Indicators	Гастродуоденальная зона Gastroduodenal zone	Натощак fasting		P	Постпрандиально after meal		P
		Пациенты с ЯБ ДПК без ДС (группа сравнения) (n=62) Patients ulcer duodenum without DS, (comparison group) (M±σ)	Контрольная группа (n=30) Control group (M±σ)		Пациенты с ЯБ ДПК без ДС (группа сравнения) (n=62) Patients ulcer duodenum without DS, (comparison group) (M±σ)	Контрольная группа (n=30) Control group (M±σ)	
Pi/Ps (%)	Желудок/ Stomach	43,6±7,8	23,6±9,5	<0,001	48,05±4,9	24,1±1,8	<0,001
	ДПК/ Duodenum	2,23±0,4	2,1±0,68	0,087	14,32±2,3	2,18±0,17	<0,001
Pi/P (i+1)	Отношение Ж/ДПК Relationship Stomach/ Duodenum	39,6±0,48	10,4±5,7	<0,001	11,2±0,9	10,2±4,2	0,051
K ритм	Желудок/ Stomach	5,7±1,03	4,85±2,1	0,53	5,17±2,11	4,71±2,11	0,171
	ДПК/ Duodenum	0,86±0,11	0,9±0,5	0,723	0,94±0,28	0,87±0,05	0,252

Примечание к таблице 5: признаки подчиняются закону нормального распределения (согласно критерию Колмогорова-Смирнова), представлены как M — средняя арифметическая, σ — стандартное отклонение), p — значение достоверности различий между соответствующей и контрольной группами пациентов (согласно T- критерию Стьюдента)

ДПК — двенадцатиперстная кишка, Ж — желудок, ЯБ — язвенная болезнь, ДС — дуоденостаз, n — число больных

Note to table 5: signs subject to the law of normal distribution (according to Kolmogorov-Smirnov's test); p — value of significance of difference between the case and control groups patients (according to T- criterion of student). Bold indicates significant differences (p < 0.05). M is the arithmetic mean, σ is the standard deviation UD — ulcer disease, G — stomach, DS — duodenostasis, DPK — duodenum, n — the number of patients

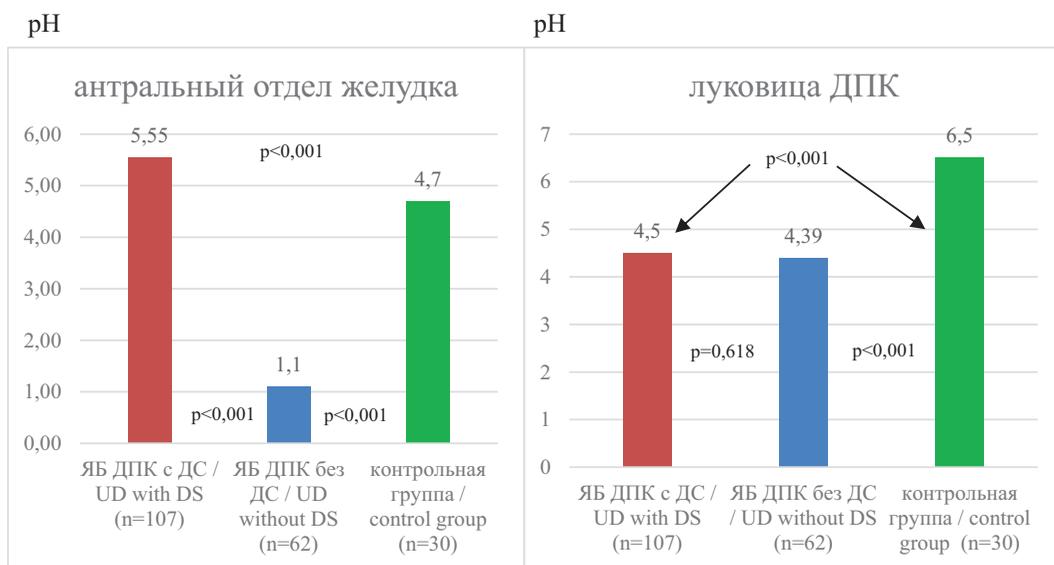


Рисунок 2. Уровни рН в антральном отделе желудка и луковице ДПК. P — достоверность различий между группами согласно коэффициенту Стьюдента (T) ($p < 0,05$)

ЯБ — язвенная болезнь, ДС — дуоденостаз, ДПК — двенадцатиперстная кишка, n — число больных

Figure 2. PH levels in the antral part of the stomach and the bulb of the DPC. P — reliability of differences between groups according to the student's coefficient (T) ($p < 0.05$)

UD — peptic ulcer disease, DS — duodenostasis, DPK — duodenum, n — the number of patients

По сравнению с контрольной группой в группе сравнения у пациентов отмечалось выраженное снижение рН желудка ($4,7 \pm 0,4$ и $1,1 \pm 0,23$ соотв., $p < 0,001$), что, естественно, вызвано увеличением кислотопродуцирующей функцией желудка и закислением рН дуоденальной среды ($6,5 \pm 0,28$ и $4,39 \pm 0,43$ соотв., $p < 0,001$).

В группе наблюдения пациентов, инфицированных НР, было меньше, чем в группе сравнения: 77 (71,9%) и 57 (91,9%) пациентов соотв., $\chi^2=10,0$, $p < 0,001$. Содержание сиаловых кислот у пациентов группы наблюдения было достоверно выше, чем в группе сравнения ($4,1$ (ИКР:3,9-4,3) и $3,1$ (ИКР:2,9;3,3) ммоль/л соотв., $p < 0,001$) и в контрольной группе ($4,1$ (ИКР:3,9-4,3) и $2,3$ (ИКР:1,6;2,7) ммоль/л соотв., $p < 0,001$).

Обсуждение

При ЯБ с сопутствующим ДС сохраняются основные типичные клинические симптомы, характерные для ЯБ, хотя выявлены и некоторые особенности клинического течения заболевания. Так, коморбидные пациенты отмечают преобладание диспепсических симптомов над менее интенсивным эпигастральным болевым синдромом, чем в группе сравнения. ДС может длительно протекать бессимптомно [13, 14], но в сочетании с ЯБ изменение двигательной и эвакуаторной функции гастродуоденальной зоны в большей степени проявляются диспепсическими симптомами. Гастростаз, который наблюдается в той или иной степени при ДС, проявляется «желудочными болями».

Преобладание астенического синдрома, проявляющегося апатией, повышенной раздражительностью и быстрой утомляемостью, у пациентов с ЯБ группы наблюдения объясняется хронической интоксикацией застойным содержимым в ДПК и дуоденальной гормональной недостаточностью [15].

Проведенные исследования у пациентов с ЯБ и сопутствующим ДС показали значительные нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК. Повышение у пациентов с ЯБ ДПК и сопутствующим ДС индекса $Pi/P (i+1)$ постпрандиально указывает на дискоординацию моторно-эвакуаторной функции гастродуоденальной зоны за счет снижения отношения мощности электрической активности между желудком и ДПК, что не создает необходимый градиент давления [16]. На разнонаправленность работы желудка и ДПК также указывает изменение коэффициентов ритмичности.

Предиктором хронического атрофического дуоденита является длительный стаз инфицированного содержимого в ДПК [17]. При ДС дуоденогастральный рефлюкс вызывает повреждение слизистой оболочки желудка желчными кислотами и лизолецитином, приводящее, по нашим данным, к развитию кишечной метаплазии [18]. Завершением порочного круга избыточного закисления ДПК, вызванного снижением

замыкательной функции привратника (гиперсекреторное, билиарное, панкреатическое, энтеральное, смешанное) является прогрессирование ЯБ.

ДС при ЯБ оказывает неблагоприятное влияние на протективные свойства слизистого барьера гастродуоденальной зоны [19], подтвержденного в нашем исследовании увеличением содержания общих сиаловых кислот в слюзи, являющихся индикаторами процесса протеолиза

При ЯБ ДПК в сочетании с ДС снижается этиологическая роль НР. В нашей работе показано, что при ДС возникают новые патогенетические механизмы, способствующие образованию дуоденальных язв, сопровождающимися частыми обострениями и осложнениями.

Выводы

1. Дуоденостаз существенно усугубляет течение язвенной болезни, воздействуя на основные этиопатогенетические звенья ulcerогенеза.
2. Для язвенной болезни в сочетании с дуоденостазом характерно эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, являющегося эквивалентом глубокого патологического процесса в гастродуоденальной зоне.
3. Сопутствующий дуоденостаз является важным фактором, увеличивающим частоту осложнений язвенной болезни.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией
Вахрушев Я.М. — вклад автора в разработку концепции и дизайна, интерпретация и критический анализ результатов, формулировка выводов, редактировании, окончательном утверждении для публикации.
Бусыгина М.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1740-2391>): сбор и обработка материала, написание текста.

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Vakhrushev YM: author's contribution to the development of the concept and design, interpretation and critical analysis of the results, formulation of conclusions, editing, final approval for publication

Busygina M.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1740-2391>): collecting and processing material, writing text

Список литературы/References:

1. Шептулин А.А. Язвенная болезнь: шагаем в ногу со временем. Крымский терапевтический журнал. 2015; 1: 5–10. Sheptulin A.A. Peptic ulcer: keep up with the times. Crimean therapeutic journal. 2015; 1: 5–10. [in Russian].
2. Суковатых Б.С., Гуреев И.И., Новомлинец Ю.П. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной перфорацией. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2017; 3: 30–6. doi: 10.21626/vestnik/2017-3/05.

- Sukovatykh B.S., Gureev I.I., Novomlins Y.P. et al. Long-term results of surgical treatment of peptic ulcer disease complicated by perforation. *Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»*. 2017; 3: 30–36. doi: 10.21626/vestnik/2017-3/05. [in Russian].
3. Boichuk V. The role of pepsinogenes and some intestinal hormones in pathogenesis of duodenogastral reflux. *Eureka: health sciences*. 2018; 1: 3–8. doi:10.21303 / 2504-5679. 2018. 00538.
 4. Маев И.В., Геленченко Ю.С., Андреев Д.Н. и др. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum*. 2014; 16(8): 5–8. Maev I.V., Gelenchenko Yu.S., Andreev D.N. et al. Duodenogastroesophageal reflux: clinical significance and approaches to therapy. *Consilium Medicum*. 2014; 16(8): 5–8. [in Russian].
 5. Самигуллин М.Ф., Муравьев В.Ю., Иванов А.И. Эндоскопическая диагностика моторных нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Медицинский альманах*. 2008; 2: 33–4. Samigullin M.F., Muravev V.Yu., Ivanov A.I. Endoscopic diagnosis of motor disorders of the upper gastrointestinal tract. *Medical Almanac*. 2008; 2: 33–4. [in Russian].
 6. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26(6): 40–54. doi:10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-54. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maev I.V. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of peptic ulcer disease. *ROS journal of gastroenterology hepatol koloproktol*. 2016; 26(6): 40–54. doi:10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-54 [in Russian].
 7. Михеев А.Г., Ракитин Б.В., Трифонов М.М. Современное состояние pH–метрии верхних отделов желудочно–кишечного тракта. *Медико–технические технологии на страже здоровья («МЕДТЕХ–2016»)*. 2016; 175–8. Mikhееv A.G., Rakitin B.V., Trifonov M.M. the Current state of pH-metry of the upper gastrointestinal tract. *Medico-technical technologies on the guard of health («MEDTECH–2016»)*. 2016;175–8. [in Russian].
 8. Меньшиков В.В., Долгов В.В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство в 2 томах. М., Гэотар–Медиа. 2013; 808 с. Menshikov V.V. Clinical laboratory diagnostics: national guide in 2 volumes. М., Geotar — Media. 2013; 808 p. [in Russian].
 9. Бунова С.С., Рыбкина Л.Б., Бакалов И.А. и др. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: современное состояние вопроса. *Молодой ученый*. 2012; 12: 540–3. Bunova S.S., Rybkina L.B., Bakalov I.A. et al. Methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: current status of the issue. *Young scientist*. 2012; 12: 540–3. [in Russian].
 10. Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С., Афанасьева Т.С. Клинико-патогенетический анализ течения язвенной болезни желудка при сопутствующей хронической дуоденальной недостаточности. *Вятский медицинский вестник*. 2018; 1(57): 4–9. Vakhrushev Ya M., Busygina M.S., Afanasieva T.S. Clinical and pathogenetic analysis of the course of gastric ulcer in concomitant chronic duodenal insufficiency. *Vyatka medical Bulletin*. 2018; 1(57): 4–9.
 11. Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С. Особенности клинического течения язвенной болезни с сопутствующей дуоденальной недостаточностью. *Архив внутренней медицины*. 2016; 6(4): 30–6. doi:10.20514/2226-6704-2016-6-4-30-35. Vakhrushev Y.M., Busygina M.S. Features of the clinical course of peptic ulcer with concomitant duodenal insufficiency. *Archive of Internal Medicine*. 2016; 6(4): 30–6. doi:10.20514/2226-6704-2016-6-4-30-35. [in Russian].
 12. Смирнова Г.О., Силуянов С.В., Ступин В.А. Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике: Пособие для врачей. М., РНИМУ им. Н.И. Пирогова. 2009; 19 с. Smirnova G.O., Siluyanov S.V., Stupin V.A. *Peripheral electrogastroenterography in clinical practice: Manual for doctors*. М., Pirogov Medical University. 2009; 19 p. [in Russian].
 13. Михайлузов С.В., Барт Б.Я., Михайлусова М.П. Дуоденогастральный рефлюкс: особенности клинического течения. *Вестник ДГМА*. 2018; 1(26): 32–9. Mikhailusov S.V., Bart B.Ya., Mikhailusova M.P. Duodenogastric reflux: clinical features. *Herald of the DSEA*. 2018; 1(26): 32–9. [in Russian].
 14. Лапина Т.Л., Картавенко И.М., Ивашкин В.Т. Патогенетическое и терапевтическое значение желчных кислот при рефлюкс–гастрите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 25(1): 86–93. Lapina T.L., Kartavenko I.M., Ivashkin V.T. Pathogenic and therapeutic role of bile acids at reflux-gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015; 25(1): 86–93. [in Russian].
 15. Chung C.S., Chiang T.H., Lee Y.C. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. *Korean J Intern Med*. 2015; 30(5): 559–70. doi:10.3904/kjim.2015.30.5.559.
 16. Леушина Е.А., Чичерина Е.Н. Современное представление о моторно–эвакуаторных нарушениях верхнего отдела желудочно–кишечного тракта (обзор литературы). *Лечащий врач*. 2015; 8: 4–9. Leushina E.A., Chicherina E.N. A modern understanding of motor — evacuation disorders of the upper gastrointestinal tract (literature review). *Therapist*. 2015; 8: 4–9. [in Russian].
 17. Мазуренко Н.Н., Заблодский А.Н., Товсташов А.Л. Дуоденогастральный рефлюкс и *Helicobacter pylori*: морфологическая оценка у детей. *Доказательная гастроэнтерология*. 2016; 5(3): 3–9. doi: 10.17116/dokgastro2016533-9 Mazurenko N.N., Zablodsky A.N., Tovstashov A.L. Duodenogastric reflux and *Helicobacter pylori*: morphological assessment in children. *Evidence-based gastroenterology*. 2016; 5(3): 3–9. doi: 10.17116/dokgastro2016533-9 [in Russian].
 18. Степанов Ю.М., Коваленко О.М., Ошмянская Н.Ю. Значение кишечной метаплазии и дисплазии в морфологической диагностике больных хроническим рефлюкс–гастритом. *Гастроэнтерология*. 2017; 51(1): 1–7. doi: 10.22141/2308-2097.51.1.2017.97865 Stepanov Yu.M., Kovalenko O.M., Oshmyanska N.Yu. The importance of intestinal metaplasia and dysplasia in the morphological diagnosis of patients with chronic reflux gastritis. *Gastroenterology*. 2017; 51(1): 1–7. doi: 10.22141/2308-2097.51.1.2017.97865. [in Russian].
 19. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии. *Сучасна гастроентерологія*. 2015; 5(73): 92–103. Aruin L.I. The quality of healing of gastroduodenal ulcers: functional morphology, the role of pathogenetic therapy methods. *Suchas gastroenterology*. 2015; 5(73): 92–103. [in Russian].

К.Д. Дорогойкина*, Д.С. Седов, К.Н. Сафарова, А.П. Ребров

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, Саратов, Россия

ОСТЕОФИТЫ В СУСТАВАХ БОЛЬНЫХ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ: ПРОЯВЛЕНИЕ ОСТЕОАРТРИТА ИЛИ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ?

K.D. Dorogoykina*, D.S. Sedov, K.N. Safarova, A.P. Rebrov

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russian Federation,
Department of the Internal Medicine, Saratov, Russia

Osteophytes in the Joints of Patients with Ankylosing Spondylitis: Manifestation of Osteoarthritis or Underlying Disease?

Резюме

Цель — изучить частоту поражения периферических суставов и встречаемость остеофитов у больных анкилозирующим спондилитом. **Материалы и методы.** Обследовано 124 пациента с анкилозирующим спондилитом, соответствующим международным Нью-Йоркским критериям 1984 года; мужчин — 84 (67,7%). Выделены две группы пациентов: пациенты в возрасте младше 40 лет (n=61, мужчин — 44 (72,1%)) и старше 40 лет (n=63, мужчин — 40 (63,5%)). В первой группе медиана возраста составила 34 [29;38] года, у мужчин — 34,5 [30;37,5] года, у женщин — 31 [27;38] год; во второй группе — 50 [45;56] лет, у мужчин — 51,5 [46;54] год, у женщин — 48 [44;59] лет. Определяли активность заболевания, оценивали результаты рентгенографии пораженных суставов. **Результаты.** Клинико-инструментальные признаки артрита на момент исследования или в анамнезе имелись у 82 (66,1%) из 124 пациентов с анкилозирующим спондилитом. Среди всех обследованных у 111 (89,5%) пациентов в периферических суставах выявлены остеофиты, из них у 72 (64,9%) пациентов имелись признаки артрита. У пациентов с анкилозирующим спондилитом при рентгенографическом исследовании установлено наличие одновременно процессов остеорезорбции и остеопролиферации. **Заключение.** Периферический артрит встречался более чем у половины пациентов с анкилозирующим спондилитом и был ассоциирован с более высокой активностью заболевания. У пациентов моложе 40 лет чаще отмечен асимметричный артрит. У большинства пациентов выявлены признаки остеопролиферации в периферических суставах, с преобладающим поражением крупных суставов нижних конечностей. При этом у пациентов старше 40 лет чаще выявляются остеофиты, в процесс вовлекается больше групп суставов, поражаются суставы кистей, стоп.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, остеоартрит, остеорезорбция, остеопролиферация

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 17.03.2020 г.

Принята к публикации 26.05.2020 г.

Для цитирования: Дорогойкина К.Д., Седов Д.С., Сафарова К.Н. и др. ОСТЕОФИТЫ В СУСТАВАХ БОЛЬНЫХ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ: ПРОЯВЛЕНИЕ ОСТЕОАРТРИТА ИЛИ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ? Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(3): 217-222. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-217-222

Abstract

Aim — to study the frequency of peripheral joint damage and the incidence of osteophytes in patients with ankylosing spondylitis. **Materials and methods.** 124 patients with ankylosing spondylitis corresponding to the international New York criteria of 1984 were examined; 84 men (67,7%). There are two groups of patients: patients aged under 40 years (n=61, men — 44 (72,1%) and over 40 years (n=63, men — 40 (63,5%)). In the first

*Контакты: Ксения Дмитриевна Дорогойкина, e-mail: dorogoykinakd@mail.ru

*Contacts: K.D. Dorogoykina, e-mail: dorogoykinakd@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-2737>

group, the median age was 34 [29;38] years, in men — 34,5 [30;37,5] years, in women — 31 [27;38] year; in the second group — 50 [45;56] years, in men — 51,5 [46;54] year, in women — 48 [44;59] years. The activity of the disease was determined, and the results of radiography of the affected joints were evaluated. **Results.** Clinical and instrumental symptoms of arthritis at the time of study or in history had 82 (66,1%) of the 124 patients with ankylosing spondylitis. Among all patients 111 (89,5%) revealed osteophytes in the peripheral joints, of whom 72 (64,9%) patients had signs of arthritis. Patients with ankylosing spondylitis have both osteoresorption and osteoproliferation on the x-ray. **Conclusion.** Peripheral arthritis occurred in more than half of patients with ankylosing spondylitis and was associated with higher disease activity. Patients younger than 40 years of age are more likely to have asymmetric arthritis. Most patients had signs of osteoproliferation in the peripheral joints, and the defeat of large joints of the lower extremities prevails. In patients older than 40 years osteophytes are more often detected, more groups of joints are involved in the process, the joints of the hands and feet are affected.

Key words: *ankylosing spondylitis, osteoarthritis, osteoresorption, osteoproliferation*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 17.03.2020

Accepted for publication on 26.05.2020

For citation: Dorogoykina K.D., Sedov D.S., Safarova K.N. et al. Osteophytes in the Joints of Patients with Ankylosing Spondylitis: Manifestation of Osteoarthritis or Underlying Disease? The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(3): 217-222. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-217-222

ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI — the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, df — степени свободы, HLA-B27 — human leukocyte antigen-B27, AC — анкилозирующий спондилит, ИЛ — интерлейкин, ОА — остеоартрит, РА — ревматоидный артрит, СИ — сакроилиит

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) (M45.0) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Артрит является частым проявлением АС, в частности коксит развивается у трети пациентов. [2] При наличии у пациентов артрита рентгенологически выявляются околосуставной остеопороз, сужение суставной щели, эрозии. Наряду с этими изменениями или изолированно выявляются остеофиты, которые в рутинной клинической практике обычно трактуются как проявления вторичного остеоартрита (ОА). В литературе имеются данные о частоте встречаемости и патогенезе вторичного ОА при некоторых аутоиммунных и иммуно-воспалительных заболеваниях, прежде всего при ревматоидном артрите (РА). Считается, что ОА при РА развивается через 1-5 лет от начала заболевания с частотой до 70,1% [3]. В тоже время практически нет данных об особенностях и сроках развития ОА у больных с АС. Пик заболеваемости РА приходится на возраст 40-55 лет, АС — на возраст 25-35 лет, а ОА — на более старший возраст. Представляет интерес наличие, характер, частота встречаемости поражения суставов у больных АС, особенно в молодом возрасте, особенности и выраженность процессов остеоэрозивной и остеопролиферации.

Цель — изучить частоту поражения периферических суставов и встречаемость остеофитов у больных анкилозирующим спондилитом.

Материалы и методы

Обследовано 124 пациента с АС, соответствующим международным Нью-Йоркским критериям 1984 года; мужчин — 84 (67,7%). Выделены две группы пациентов: пациенты в возрасте младше 40 лет (n=64, мужчин — 44 (72,1%)) и старше 40 лет (n=63, мужчин — 40 (63,5%)). В первой группе медиана возраста составила 34 [29;38] года, у мужчин — 34,5 [30;37,5] года, у женщин — 31 [27;38] год; во второй группе — 50 [45;56] лет, у мужчин — 51,5 [46;54] год, у женщин — 48 [44;59] лет. Пациенты двух групп были сопоставимы по полу и активности заболевания. Пациентам был определен human leukocyte antigen-B27 (HLA-B27). Для оценки активности заболевания использовались индексы BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Всем пациентам выполнялась рентгенография пораженных суставов. Стадия сакроилиита (СИ) оценивалась по Kellgren (1966 г.). Учитывался артрит периферических суставов в настоящее время или в анамнезе (боль воспалительного характера и припухлость суставов с нарушением их функции, околосуставной остеопороз, сужение суставной щели, эрозии на рентгенограммах, синовит при ультразвуковом исследовании вовлеченных суставов).

Статистический анализ проводили с использованием программы «STATISTICA 8.0». Характер распределения данных оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка; нормальным считали распределение при $p > 0,05$. Описание количественных признаков с ненормальным распределением проводили с указанием медианы, нижнего и верхнего квартилей. Для определения статистической значимости различий исследуемых показателей использовали критерий

Манна-Уитни. Для оценки различий частоты встречаемости признака в двух независимых группах использовали критерий χ^2 Пирсона с указанием числа степеней свободы (df). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Высокая активность заболевания отмечена у 87 (70,2%) пациентов. Из 82 обследованных пациентов HLA-B27 был выявлен у 59 (72%). Не установлено существенных различий частоты обнаружения HLA-B27 у пациентов разного пола. Возраст дебюта заболевания и активность АС не зависели от наличия HLA-B27. Частота развития признаков остеопротиферации и периферического артрита не зависела от носительства HLA-B27.

Клиническая характеристика пациентов с АС представлена в таблице 1.

У женщин по сравнению с мужчинами АС достоверно чаще диагностирован в более старшем возрасте ($p=0,006$), и отмечена более высокая активность по индексу BASDAI ($p=0,02$). У всех пациентов выявлены различные стадии сакроилиита (СИ): чаще выявлялись 3-я стадия (справа — у 41 (41,1%), слева — у 44 (35,5%) больных) и 4-я стадия (справа у 54 (43,5%), слева у 51 (40%) больного). Структура поражения периферических структур опорно-двигательного аппарата у пациентов с АС представлена в таблице 2.

Клинические и/или рентгенологические признаки периферического артрита и коксита обнаружены у 82 (66,1%) пациентов, медиана BASDAI у них составила 5,7 [4,2;6,8]. Медиана BASDAI у пациентов без артрита — 4,3 [2,6;5,8]. Активность АС у пациентов с артритом оказалась существенно выше ($p=0,005$). Частота развития артрита в разных группах суставов представлена в табл. 3. Остеопротиферация в суставах чаще определялась у пациентов с большей продолжительностью заболевания АС ($p=0,02$), связи с активностью процесса не выявлено ($p=0,8$).

Таблица 1. Половозрастная структура, длительность симптомов и активность заболевания
Table 1. Gender and age structure, duration of symptoms and activity of the disease

Характеристика/ Characteristic	Всего/ All patients (n=124)	Женщины/ Women (n=40)	Мужчины/ Men (n=84)	Значение p / p -value
Возраст на момент исследования, лет Age at the time of the study, years	41 [34;50]	42,5 [34,5;53]	40 [34;50]	0,43
Возраст дебюта заболевания, лет Age of disease onset, years	25 [19;32]	29 [22,5;39,5]	23 [18,5;30]	0,006*
Длительность АС, лет The duration of AS, years	15 [11;20]	13,5 [9,5;17]	16 [11;22]	0,04*
BASDAI	5,35 [3,72;6,6]	5,65 [4,65;7,0]	4,85 [3,35;6,25]	0,02*
ASDAS	3,41 [2,8;4,0]	3,33 [2,7;4,07]	3,46 [2,86;3,93]	0,95

Примечание: АС — анкилозирующий спондилит, ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI — the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. Приводится точная значимость критерия p . * $p < 0,05$.

Note: AS — ankylosing spondylitis, ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI — the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. The exact significance of the p -value is given. * $p < 0,05$.

Таблица 2. Структура поражения периферических структур опорно-двигательного аппарата у пациентов с АС
Table 2. Structure of damage of peripheral structures of the musculoskeletal system in patients with AS

Признак/ Feature	Всего/ All patients (n=124)	Группа 1 пациенты ≤ 40 лет/ Group 1 patients ≤ 40 years, (n=61)	Группа 2 пациенты >40 лет/ Group 2 patients >40 years, (n=63)	Критерий χ^2 Пирсона/ Pearson's chi-squared test	df	Значение p / p -value
Артрит/ Arthritis	82 (66,1%)	43 (70,5%)	39 (61,9%)	1,02	1	0,3
Синовит/ Synovitis	7 (5,6%)	5 (8,2%)	2 (3,2%)	-	-	-
Дактилит/ Dactylitis	40 (8,1%)	7 (11,5%)	3 (4,8%)	-	-	-
Бурсит/ Bursitis	8 (6,5%)	5 (8,2%)	3 (4,8%)	-	-	-
Симфизит/ Symphysis	5 (4%)	4 (6,6%)	1 (1,6%)	-	-	-
Тендинит/ Tendinitis	12 (9,7%)	4 (6,6%)	8 (12,7%)	-	-	-
Энтезит/энтезопатия Enthesitis/enthesopathy	25 (20,2%)	14 (23%)	11 (17,5%)	0,6	1	0,4

Примечание: приводится точная значимость критерия p . Если ожидаемая частота меньше 5, критерий χ^2 Пирсона не применялся
Note: The exact significance of the p -value is given. If the expected frequency is less than 5, the Pearson's chi-squared test was not applied

Таблица 3. Периферический артрит и коксит у пациентов с АС
Table 3. Peripheral arthritis and coxitis in patients with AS

Группы пораженных суставов/ Groups of affected joints	Всего/ All patients (n=124)	Группа 1 пациенты ≤40 лет Group 1 patients ≤40 years, (n=64)	Группа 2 пациенты >40 лет Group 2 patients >40 years, (n=63)	Критерий χ ² Пирсона/ Pearson's chi-squared test	df	Значение p/ p-value
Асимметричный артрит/ Asymmetric arthritis	31 (25,0%)	22 (36,1%)	9 (14,3%)	7,8	1	0,005*
Тазобедренные суставы/ Hip joints	32 (25,8%)	15 (24,6%)	17 (27,0%)	0,09	1	0,7
Коленные суставы/ Knee joints	50 (40,3%)	25 (41,0%)	25 (39,7%)	0,02	1	0,9
Голеностопные суставы/ Talocrural joints	35 (28,2%)	18 (29,5%)	17 (27,0%)	0,1	1	0,8
Суставы стоп/ Joints of the feet	34 (27,4%)	16 (26,2%)	18 (28,6%)	0,09	1	0,8
Суставы кистей и луче- запястные суставы/ Joints of the hands and wrist joints	41 (33,1%)	19 (31,1%)	22 (34,9%)	0,2	1	0,7
Локтевые суставы/ Elbow joints	12 (9,7%)	6 (9,8%)	6 (9,5%)	0,003	1	0,95
Плечевые суставы/ Humeral joints	10 (8,1%)	4 (6,6%)	6 (9,5%)	-	-	-
Височно- нижнечелюстные суставы/ Temporomandibular joints	4 (3,2%)	2 (3,3%)	2 (3,2%)	-	-	-

Примечание: приводится точная значимость критерия p. *p < 0,05. Если ожидаемая частота меньше 5, критерий χ² Пирсона не применялся
Note: The exact significance of the p-value is given. If the expected frequency is less than 5, the Pearson's chi-squared test was not applied. *p < 0,05

Таблица 4. Признаки остеопролиферации, асептический некроз и тотальное эндопротезирование у пациентов с АС
Table 4. Signs of osteoproliferation, aseptic necrosis and total arthroplasty in patients with AS

Группы пораженных суставов/ Groups of affected joints	Всего/ All patients (n=124)	Группа 1 пациенты ≤40 лет Group 1 patients ≤40 years, (n=64)	Группа 2 пациенты >40 лет Group 2 patients >40 years, (n=63)	Критерий χ ² Пирсона/ Pearson's chi-squared test	df	Значение p/ p-value
Остеофиты хотя бы в 1 группе суставов/ Osteophytes in at least 1 group of joints	111 (89,5%)	49 (80,3%)	62 (98,4%)	10,8	1	0,001*
Тазобедренные суставы/ Hip joints	92 (74,2%)	40 (65,6%)	52 (82,5%)	4,7	1	0,03*
Коленные суставы/ Knee joints	72 (58,1%)	32 (52,5%)	40 (63,5%)	1,5	1	0,21
Голеностопные суставы/ Talocrural joints	9 (7,3%)	2 (3,3%)	7 (11,1%)	-	-	-
Суставы стоп/ Joints of the feet	16 (12,9%)	3 (4,9%)	13 (20,6%)	6,8	1	0,01*
Суставы кистей/ Joints of the hands	20 (16,1%)	5 (8,2%)	15 (23,8%)	5,6	1	0,02*
Локтевые суставы/ Elbow joints	7 (5,6%)	2 (3,3%)	5 (7,9%)	-	-	-
Плечевые суставы/ Humeral joints	16 (12,9%)	6 (9,8%)	10 (15,9%)	1,0	1	0,3
Плечелопаточный периартрит/ Periarthritis of the shoulder	9 (7,3%)	4 (6,6%)	5 (7,9%)	-	-	-
Височно-нижнечелюстные суставы/ Temporomandibular joints	2 (1,6%)	0	2 (3,2%)	-	-	-
Тотальное эндопротезирование/ Total arthroplasty	11 (8,9%)	6 (9,8%)	5 (7,9%)	1,4	1	0,7
Асептический некроз/ Aseptic necrosis	17 (13,7%)	8 (13,4%)	9 (14,3%)	0,04	1	0,9

Примечание: приводится точная значимость критерия p. *p < 0,05. Если ожидаемая частота меньше 5, критерий χ² Пирсона не применялся
Note: The exact significance of the p-value is given. If the expected frequency is less than 5, the Pearson's chi-squared test was not applied. *p < 0,05

Длительность заболевания у пациентов моложе 40 лет составила 12 [8;16] лет; BASDAI — 4,9 [3,4;6,2], ASDAS — 3,4 [2,5;4,0]. СИ 3-й стадии выявлен у 22 (36,1%) пациентов, 4-й стадии — у 23 (37,7%) больных. Признаки периферического артрита отмечены у 43 (70,5%) пациентов. В этой группе асимметричное поражение суставов наблюдалось чаще по сравнению с пациентами старше 40 лет ($\chi^2=7,8$, $p=0,005$). Длительность заболевания у пациентов старше 40 лет составила 18 [13;24] лет; BASDAI — 5,4 [3,9;6,7], ASDAS — 3,42 [2,9;4,0]. Наиболее часто встречался СИ 3-й (22;35% больных) и 4-й (31;49,2% больной) рентгенологических стадий. Артрит периферических суставов выявлен у 39 (61,9%) пациентов. Статистически достоверно выявлено, что у пациентов этой группы на рентгенограммах периферических суставов чаще выявлялись остеофиты, поражено больше групп суставов и чаще отмечено поражение тазобедренных суставов, кистей и стоп по сравнению с пациентами моложе 40 лет (табл. 4). Остеопротиферация в периферических суставах по данным рентгенографии выявлена у 111 (89,5%) обследованных пациентов, из них у 72 (64,9%) на рентгенограммах имелись признаки остеоэрезорбции. У пациентов обеих возрастных групп преимущественно были поражены тазобедренные (92;74,2% больных) и коленные (72;58,1% больных) суставы. У 17 (13,7%) пациентов отмечено развитие асептического некроза различных костных структур (крыша вертлужной впадины, головки бедренных или плечевых костей, большеберцовой, таранной костей). Одиннадцати (8,9%) пациентам выполнено тотальное эндопротезирование (ТЭП) суставов: у 3 осуществлена замена обоих суставов, у 7 — одного тазобедренного сустава, у 1 пациентки выполнено ТЭП тазобедренного, плечевого и обоих коленных суставов. В большинстве случаев (8;72,7%) причиной оперативного вмешательства послужил остеоартрит, в 2 (18,2%) случаях — переломы, в 1 (9,1%) — асептический некроз.

Обсуждение

АС во всем многообразии клинических проявлений и осложнений может приводить к ранней инвалидизации пациентов (часто в молодом возрасте), снижению качества жизни и необходимости оперативного вмешательства, в том числе вследствие развития вторичного ОА [4-8]. Полученные нами данные согласуются с результатами когортного популяционного исследования Lu M.C. с соавт. (2017), которые продемонстрировали раннее развитие ОА у пациентов младше 40 лет, что потребовало необходимости проведения ТЭП [9].

Увеличение частоты встречаемости остеопротиферации у пациентов с АС старше 40 лет может быть связано с развитием ОА на фоне имеющегося поражения периферических суставов. При рентгено-

графии периферических суставов пациентов с АС наряду с эрозиями часто выявляются и остеофиты. Имеющиеся у пациентов признаки остеопротиферации в суставах часто трактуются как остеоартрит, а не проявление основного заболевания [8]. Полученные данные свидетельствуют, что процессы остеоэрезорбции и остеопротиферации, по-видимому, являются проявлением основного заболевания, его активностями. В пользу такого предположения свидетельствуют высокая активность АС у пациентов данной группы и развитие артритов крупных суставов у пациентов молодого возраста, в то время как ранний ОА у лиц младше 45 лет в популяции встречается крайне редко, а АС, напротив, дебютирует в молодом возрасте [10].

Известно, что для АС характерна как резорбция, так и избыточная протиферация костной ткани под действием провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина-17 (ИЛ17) [11-13]. Доказано, что данный цитокин приводит к развитию остеофитов между позвонками. Возможно, что высокая частота развития остеофитов у больных с АС связана с уровнем ИЛ17, причем не только в системном кровотоке, но прежде всего локально — в местах прикрепления сухожилий. Коо B.S. с соавт. (2020) показали сопоставимое содержание ИЛ17, ИЛ23 и более низкий уровень фактора некроза опухоли- α в синовиальной оболочке суставов пациентов с АС по сравнению с РА [14].

Таким образом, нельзя исключить, что остеофиты в периферических суставах и позвоночнике являются единым проявлением основного заболевания. Для подтверждения этой гипотезы требуется проведение специальных проспективных исследований.

Заключение

Большинство включенных в исследование пациентов имели высокую активность заболевания, 3-ю и 4-ю рентгенологические стадии сакроилиита. Периферический артрит встречался более чем у половины пациентов с АС и был ассоциирован с более высокой активностью заболевания. У пациентов моложе 40 лет чаще отмечен асимметричный артрит с преобладающим поражением крупных суставов нижних конечностей. При АС в периферических суставах наряду с признаками остеоэрезорбции часто обнаруживаются признаки остеопротиферации. Полученные данные демонстрируют необходимость дальнейшего изучения особенностей поражения периферических суставов при АС.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

К.Д. Дорогойкина (ORCID: 0000-0003-1765-2737): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи.

Д.С. Седов (ORCID: 0000-0003-2260-0958): анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи.

К.Н. Сафарова (ORCID: 0000-0002-8989-8405): концепция и дизайн исследования, получение данных.

А.П. Ребров (ORCID: 0000-0002-3463-7734): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, утверждение итогового варианта текста рукописи.

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

K.D. Dorogoykina (ORCID: 0000-0003-1765-2737): Research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication.

D.S. Sedov (ORCID: 0000-0003-2260-0958): Analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication.

K.N. Safarova (ORCID: 0000-0002-8989-8405): Research concept and design, obtaining data.

A.P. Rebrov (ORCID: 0000-0002-3463-7734): Research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, approving the final version of the publication.

Список литературы / References

1. Эрдес Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В. и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019; 91(5): 84–8. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000208. Erdes Sh.F., Rebrov A.P., Dubinina T.V., et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Therapeutic Archive*. 2019; 91(5): 84–8. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000208 [in Russian].
2. Агафонова Е.М., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Диагностика и лечение коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56(4): 500–5. doi: 10.14412/1995-4484-2018-500-505. Agafonova E.M., Dubinina T.V., Erdes Sh.F. Diagnosis and treatment of coxitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018; 56(4): 500–5. doi: 10.14412/1995-4484-2018-500-505 [in Russian].
3. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А. и др. Вопросы ранней диагностики и лечения остеоартрита, развившегося у больных ревматоидным артритом. Эффективная фармакотерапия. 2018; (33): 64–9. Belyayeva I.B., Mazurov V.I., Trofimov Ye.A. et al. Problems of Early Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis, Developed in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Effective Pharmacotherapy*. 2018; (33): 64–9 [in Russian].
4. Taser B., Ayhan F.F., Borman P. The importance of quality of life for work outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Acta Reumatol Port*. 2017; 42(4): 300–9.
5. Putnis S.E., Wartemberg G.K., Khan W.S. et al. Literature Review of Total Hip Arthroplasty in Patients with Ankylosing Spondylitis: Perioperative Considerations and Outcome. *The Open Orthopaedics Journal*. 2015; 9: 483–8. doi: 10.2174/1874325001509010483.
6. Волнухин Е.В., Галушко Е.А., Бочкова А.Г. и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). *Научно-практическая ревматология*. 2012; 51(2): 44–9. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272. Volnukhin E.V., Galushko E.A., Bochkova A.G. et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1) *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2012; 51(2): 44–9. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272 [in Russian].
7. Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Абдулганиева Д.Э. и др. Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной практике в России: результаты одномоментного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА2. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54(15): 10–4. doi: 10.14412/1995-4484-2016-15-10-14. Erdes Sh.F., Dubinina T.V., Abdulganieva D.E., et al. Clinical characteristics of ankylosing spondylitis in real practice in Russia: Results of the cross-sectional non-interventional trial EPICA2. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016; 54(15): 10–4. doi: 10.14412/1995-4484-2016-15-10-14 [in Russian].
8. Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике — значимость обзорного снимка таза. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53(2): 175–81. doi: 10.14412/1995-4484-2015-175-181. Smirnov A.V., Erdes Sh.F. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: Importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015; 53(2): 175–81. doi: 10.14412/1995-4484-2015-175-181 [in Russian].
9. Lu M.C., Tung C.H., Yang C.C. et al. Incident osteoarthritis and osteoarthritis-related joint replacement surgery in patients with ankylosing spondylitis: A secondary cohort analysis of a nationwide, population-based health claims database. *PLoS ONE*. 2017; 12(11): e0187594. doi: 10.1371/journal.pone.0187594.
10. Страхов М.А., Загородний Н.В., Скороглядов А.В. и др. Особенности лечения и профилактики остеоартрита в молодом возрасте. *РМЖ*. 2016; 24(8): 498–504. Strakhov M.A., Zagorodny N.V., Skoroglyadov A.V. et al. Features of treatment and prevention of osteoarthritis at a young age. *RMJ*. 2016; 24(8): 498–504 [in Russian].
11. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуноспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55(1): 68–86. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86. Nasonov E.L. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17 *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2017; 55(1): 68–86. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86 [in Russian].
12. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Апаркина А.В. и др. Концентрация интерлейкина-17А остается стабильно высокой у больных анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α в течение года. *Терапевтический архив*. 2017; 4: 80–5. doi: 10.17116/terarkh201789480-85. Gaydukova I.Z., Rebrov A.P., Aparkina A.V. et al. Stable high interleukin-17A concentration in patients with ankylosing spondylitis treated with tumor necrosis factor- α inhibitors during a year. *Therapeutic archive*. 2017; 89(4): 80–5. doi: 10.17116/terarkh201789480-85 [in Russian].
13. Ruiz de Morales JMG., Puig L., Daudén E. et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies *Autoimmun Rev*. 2020; 19(1): 102429. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102429.
14. Koo B.S., Jo S., Kwon E. et al. Effect of biologics in the level of cytokines in the synovial fluid of patients with ankylosing spondylitis. *Korean J Intern Med*. 2020; 35(2): 465–73. doi: 10.3904/kjim.2018.364.

Н.Ф. Плавунов^{1,2}, В.А. Кадышев*^{1,2}, А.М. Сидоров^{1,2},
Л.Н. Проскурина¹, Н.А. Гончарова¹

¹— ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова», Москва, Россия

²— ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ПРАКТИКЕ СКОРОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

N.F. Plavunov^{1,2}, V.A. Kadyshev*^{1,2}, A.M. Sidorov^{1,2},
L.N. Proskurina¹, N.A. Goncharova¹

¹— First aid station named after A.S. Puchkov, Moscow, Russia

²— Federal State budget institution of higher education «A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Moscow, Russia

Cutaneous Manifestations in Patients with Covid-19 in the Practice of Emergency Medical Care

Резюме

В настоящее время сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), постоянно дополняются и обновляются. Наиболее распространенными клиническими проявлениями COVID-19 являются повышение температуры тела, симптомы интоксикации, кашель, одышка, утомляемость, ощущение заложенности в грудной клетке, снижение обоняния и вкуса, реже — боли в животе, рвота, диарея. На текущий период имеются данные клинических наблюдений, описывающих поражения кожи при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Одним из первых описание кожных проявлений при COVID-19 опубликовал итальянский дерматолог Recalcati S. (2020), который привел данные о возможных разновидностях поражения кожи, как варианте манифестации новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В настоящей статье представлены случаи подтвержденной COVID-19 инфекции с поражениями кожи, из практики специалистов выездных бригад скорой и неотложной медицинской помощи ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова» г. Москвы, при осмотре пациентов в дебюте заболевания. В начальном периоде COVID-19 при осмотре пациентов наблюдались разнообразие по характеру морфологические элементы: папуло-везикулезные, папуло-сквамозные, эритематозные, уртикарные и другие, локализация их также была различной. Связаны ли описанные изменения на коже с непосредственным воздействием возбудителя COVID-19 или являются проявлением вторичных патогенетических факторов (инфекционно-аллергического, аллергического, токсического и др.) в настоящее время неизвестно. Необходимо дальнейшее накопление клинических наблюдений кожных проявлений при этом заболевании для возможности анализа и оценки их диагностической и прогностической ценности.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, кожные проявления, скорая медицинская помощь

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 22.05.2020 г.

Принята к публикации 28.05.2020 г.

Для цитирования: Плавунов Н.Ф., Кадышев В.А., Сидоров А.М. и др. КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ПРАКТИКЕ СКОРОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(3): 223-229. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-223-229

*Контакты: Кадышев Валерий Александрович, e-mail: damask51@rambler.ru

*Contacts: Valery A. Kadyshev, e-mail: damask51@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4414-5337>

Abstract

Currently, information about the epidemiology, clinical features, prevention and treatment of coronavirus infection affected by SARS-CoV-2 (COVID-19) is constantly updated and updated. The most common clinical manifestations of COVID-19 are fever, symptoms of intoxication, cough, shortness of breath, fatigue, chest congestion, decreased sense of smell and taste, less often — abdominal pain, vomiting, diarrhea, and others. For the current period, there are data from clinical observations describing skin lesions in the new COVID-19 coronavirus infection. One of the first descriptions of skin manifestations in COVID-19 was published by the Italian dermatologist Recalcati S. (2020), who provided data on possible types of skin lesions as a variant of the manifestation of a new COVID-19 coronavirus infection.

This paper presents the confirmed cases COVID-19 infection with skin lesions, from the practice of specialists of mobile teams of emergency medical care state budgetary institution «Station of emergency medical care to them. A.S. Puchkov» in Moscow, at survey of the patients at disease onset. In the initial period of the disease, when examining patients, various morphological elements were observed: papulo-vesicular, papulo-squamous, erythematous, urticary, and others, their localization was also different. Whether the described changes on the skin are associated with direct exposure to the pathogen COVID-19 or are a manifestation of secondary pathogenetic factors (infectious-allergic, allergic, toxic, etc.) is not currently known. Further accumulation of clinical observations of skin manifestations in this disease is necessary in order to analyze and evaluate their diagnostic and prognostic value.

Key words: *Coronavirus disease — COVID-19, cutaneous reactions, emergency medical services*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 22.05.2020

Accepted for publication on 28.05.2020

For citation: Plavunov N.F., Kadyshev V.A., Sidorov A.M. et al. Cutaneous Manifestations in Patients with Covid-19 in the Practice of Emergency Medical Care. 2020; 10(3): 223-229. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-223-229

Введение

Кожа представляет собой индикатор общего состояния человека и отражает многие физиологические и патологические процессы, протекающие в различных органах и системах организма. Поражение кожи является частым клиническим симптомом заболеваний различной природы в качестве обязательного, как при кори, краснухе, ветряной оспе, или сопутствующего компонента [1, 2].

В декабре 2019 г. были зарегистрированы первые случаи заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (COVID-19), вызванного новым вирусом из группы коронавирусов — SARS-CoV-2. В последующие месяцы инфекция распространилась по всему земному шару и приняла характер пандемии [3].

Первоначально клиническая картина описывалась как острое лихорадочное заболевание с преимущественным поражением нижних отделов легких, кашлем, ощущением заложенности в груди и одышкой, резкой слабостью, нарушением обоняния и вкуса. Несколько реже регистрировались миалгии, тошнота, рвота, диарея, головные боли, спутанность сознания, кровохарканье, чувство сердцебиения. Наиболее типичным клиническим проявлением COVID-19 в настоящее время считается двусторонняя полисегментарная пневмония с характерными изменениями при компьютерной томографии легких, у 3-4% пациентов развивается острый респираторный дистресс-синдром [3, 4].

Информация об эпидемиологических и клинических особенностях COVID-19 постоянно обновляется, дополняется и анализируется. По мере распро-

странения инфекции и увеличения объёма клинических наблюдений все чаще стали поступать сообщения о новых симптомах в клинической картине данного заболевания, в том числе о кожных проявлениях и изменении слизистых оболочек у пациентов с COVID-19 [5]. Так, по данным различных авторов, их частота колеблется от 0,2% (Китай) до 20,4% (Италия) случаев [6].

Высыпания на коже могут появляться в различные сроки заболевания: от первых часов до середины 2-ой недели болезни. Причина и патогенез кожных проявлений при COVID-19 инфекции пока не установлены, но, наиболее вероятно, они обусловлены инфекционно-аллергическим поражением сосудов, а также высоким уровнем провоспалительных цитокинов. Кроме того, на фоне комбинированной медикаментозной терапии возрастает риск возникновения лекарственных аллергических реакций.

Исходя из традиционных представлений о патогенезе как экзантемы, так и энантемы сыпь представляет собой очаговую реакцию кожи на воздействие возбудителя или его токсинов, метаболитов, возникающую под влиянием гистаминоподобных веществ и реализуется в ряде механизмов, к которым относятся:

- расширение капилляров;
- стаз крови и повышение сосудистой проницаемости с развитием отека и геморрагий;
- некроз эпидермиса и более глубоких слоев кожи;
- дистрофические изменения клеток (баллонная дистрофия);
- формирование воспаления (серозного, гнойного, серозно-геморрагического) [7].

В настоящее время имеются данные клинических исследований, описывающих поражения кожи при COVID-19. По данным испанских исследователей, при инфекции COVID-19 можно выделить 7 типов поражения кожи [8].

В данной статье представлены различные типы поражения кожи, наблюдаемые медицинскими работниками ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова» ДЗ г. Москвы (Станция) у пациентов COVID-19 в условиях оказания скорой и неотложной медицинской помощи в период пандемии.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ 1 (АКРОДЕРМАТИТ)

У пациента 59 лет, получающего терапию по поводу подтвержденной COVID-19 инфекции, включающую препарат хинолонового ряда — (гидроксихлорохин) внутрь и интраназально интерферон альфа-2b на 9-й день заболевания появилось крупное пятно ярко-розового цвета, формирующийся в эритематозный очаг, напоминающий пролежень в области I пальца левой стопы, болезненный при пальпации (рис. 1).



Рисунок 1. Эритематозный очаг
Figure 1. Erythematous focus

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ 2 (ПАПУЛО-ВЕЗИКУЛЕЗНЫЕ ВЫСЫПАНИЯ, НАПОМИНАЮЩИЕ ВЕТРЯНУЮ ОСПУ)

У пациента 64-х лет с подтвержденной COVID-19 инфекцией, на фоне симптомов заболевания (кашель, температура тела 37,4°C) и приема комбинированной антибактериальной терапии (азитромицин, левофлоксацин) на 6-е сутки заболевания появилась сыпь, не сопровождающаяся субъективными ощущениями. При осмотре наблюдалась обильная папулезная сыпь в области шеи и грудной клетки (рис. 2). В дальнейшем, по мере развития, везикулы вскрылись, образовались мелкие эрозии и корочки, отмечалась рефрактерность к проведенной антигистаминной терапии.



Рисунок 2. Папулезная сыпь
Figure 2. Papular rash

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ 3 (ПАПУЛО-ВЕЗИКУЛЕЗНЫЕ ВЫСЫПАНИЯ)

Наблюдаемый пациент 35 лет на фоне фебрильной лихорадки с обильным потоотделением, интенсивной миалгией мышц спины, сильной слабостью и приема противовирусной терапии («Ингавирин» внутрь и интерферон альфа-2b интраназально) на 5-е сутки заболевания отметил появление сыпи на груди, животе, спине и конечностях сопровождающейся зудом. При осмотре на коже спины наблюдается сыпь, представленная крупными папулами и вскрывшимися единичными везикулами с корочками и следами от расчесов (рис. 3).



Рисунок 3. Папуло-везикулярная сыпь
Figure 3. Papulo-vesicular rash

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ 4 (ПАПУЛО-ВЕЗИКУЛЕЗНЫЕ ВЫСЫПАНИЯ)

У пациентки 43 лет с подтвержденной COVID-19 инфекцией и двусторонней пневмонией, приемом парацетамола в сочетании с внутримышечным введением цефтриаксона, за 2 дня до первых симптомов заболевания в области груди появились высыпания, сопровождающиеся зудом. При осмотре наблюдались небольшие папуло-везикулезные элементы, располагающиеся в области грудной клетки (рис. 4).



Рисунок 4. Папуло-везикулезная сыпь
Figure 4. Papulo-vesicular rash



Рисунок 5. Папуло-сквамозная сыпь
Figure 5. Papulo-squamous rash

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ 5 (ПАПУЛО-СКВАМОЗНЫЕ ВЫСЫПАНИЯ, НАПОМИНАЮЩИЕ РОЗОВЫЙ ЛИШАЙ)

Пациентка 50 лет с артериальной гипертензией на 10 день течения коронавирусной инфекции с фебрильной лихорадкой в течение недели, приема препаратов (гидроксихлорохин и азитромицин) и многократными обтираниями кожи спиртовым раствором, отметила появление зудящих элементов в виде крупных пятен красного цвета. На коже боковой поверхности грудной клетки и спины наблюдались эритематозные бляшки разных размеров диаметром от 0,5 до 1,5 см с венчиком шелушения эксцентрично по периферическому контуру элементов (рис. 5).

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ 6 (КОРЕПОДОБНАЯ СЫПЬ)

У пациентки 44 лет с ожирением на фоне астении, аносмии, миалгии и лихорадки в течение недели на 7-й день заболевания на туловище, верхних и нижних конечностях появилась одновременно макуло-папулезная сыпь без ощущения зуда (кореподобная). Больная принимала внутрь противовирусные и жаропонижающие препараты в течение недели (рис. 6).

Кореподобная сыпь представляет собой довольно крупные пятнисто-папулезные элементы с выраженной склонностью к слиянию, не сопровождающиеся зудом и локализирующиеся на туловище и конечностях. В отличие от кори, отсутствует этапность высыпаний, элементы могут располагаться также на ладонях, подошвах и волосистой части головы [2].



Рисунок 6. Макуло-папулезная сыпь
Figure 6. Maculo-papular rash

Описание случая 7 (токсикодермическая сыпь)

Пациент 26 лет с длительностью высокой фебрильной лихорадки в течение недели, отмечал головную боль, миалгии ягодичных мышц и задних групп мышц бедер. Принимал анальгин, парацетамол, гидроксихлорохин и осельтамивир в терапевтических дозировках. При осмотре наблюдалась пятнисто-папулезная сливная, местами кольцевидной формы сыпь, а в области живота с образованием сплошного эритематозного поля (рис.7).

Обильные сливные пятнистые и точечные высыпания, часть элементов которых имеет кольцевидную форму, напоминающие полиморфную экссудативную эритему встречаются при токсикодермии [2].



Рисунок 7. Полиморфная эритематозная сыпь
Figure 7. Polymorphic erythematous rash

Описание случая 8 (разновидность токсикодермической сыпи)

Пациент 68 лет с подтвержденной коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, и пневмонией на фоне субфебрилитета, редкого сухого кашля, выраженной астении и приема азитромицина в сочетании с гидроксихлорохином на 12-й день заболевания внезапно возникла сыпь в подмышечных областях с ощущением боли и жжения. При осмотре сыпь представлена обширными эритематозными очагами с формированием фолликулярных папул, выступающих над поверхностью кожи и болезненных при пальпации (рис. 8).

Разновидность токсикодермической сыпи в виде подмышечной пурпурозной сыпи описывалась в наблюдениях кожных проявлений подтвержденной инфекции COVID-19 другими авторами [4].



Рисунок 8. Пурпурозная сыпь
Figure 8. Purple rash

Описание случая 9 (крупнопятнистая сыпь по типу крапивницы)

Пациентка 30 лет с подтвержденной COVID-19 инфекцией на фоне нормальной температуры тела на 3 сутки заболевания отметила внезапное одномоментное появление зудящей сыпи на теле, лекарственная терапия не проводилась. При объективном осмотре на лице, туловище, верхних и нижних конечностях отмечается множественная крупнопятнистая сыпь, сливающаяся в области предплечий и голеней на фоне общей бледности кожного покрова (рис. 9).



Рисунок 9. Крупнопятнистая сыпь
Figure 9. Large spotted rash

Описание случая 10 (папулезная сыпь с мацерацией)

У пациентки 56 лет не страдающей аллергическими заболеваниями и отсутствием клинических симптомов COVID-19 инфекции возникла зудящая сыпь на тыльных поверхностях кистей. Из анамнеза известно о местном применении антисептических средств.



Рисунок 10. Папулезная сыпь с мацерацией
Figure 10. Papular rash with maceration

Через двое суток из-за наличия контакта с больным коронавирусной инфекцией пациентке проведено лабораторное исследование и выявлена COVID-19 инфекция. На 4-е сутки заболевания на коже тыльных поверхностей кистей отмечались очаги мацерации, сочетающиеся с элементами папулезной сыпи на фоне сухости кожи (рис. 10).

Наблюдаемые изменения кожного покрова возможны при атопическом дерматите, экземе, розацеа в результате частого применения антисептических средств для профилактики передачи инфекции, а также длительного ношения масок, перчаток, респираторов. Возможно, обострение хронических процессов в коже обусловлено системной воспалительной реакцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Обсуждение

В работе продемонстрированы клинические случаи подтвержденной COVID-19, встречающиеся в практике работы бригад скорой и неотложной медицинской помощи.

Новый коронавирус SARS-CoV-2 относится к семейству РНК-содержащих вирусов. Входными воротами возбудителя — эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. В начале инфицирования SARS-CoV-2 повреждает клетки с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Эти рецепторы имеются на клетках респираторного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы. Поражение этих органов обуславливает клинические проявления в дебюте заболевания, такие как сухой кашель или кашель с небольшим количеством мокроты, кровохарканье, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, снижение обоняния, вкуса, утомляемость, головные боли, диарея, рвота, сердцебиение. Патогенез новой

коронавирусной инфекции изучен недостаточно, сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении COVID-19 постоянно дополняются и обновляются. По мере увеличения объема клинических наблюдений стали поступать сообщения о появлении кожных высыпаний у пациентов с COVID-19 [6, 11]. На текущий период имеются данные клинических исследований, описывающих поражения кожи при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Итальянский дерматолог Recalcati S. (2020) одним из первых опубликовал клинические данные о поражениях кожного покрова, как варианте манифестации новой инфекции COVID-19 [6]. У 18 (20,4%) из 88 пациентов, госпитализированных с подтвержденным COVID-19, имелись кожные проявления: — у 8 в дебюте заболевания, — у 10 после госпитализации. Эритематозная сыпь отмечалась у 14 пациентов, генерализованная крапивница у 3, варицеллоподобные везикулы у 1 пациента. Туловище было поражено в наибольшей степени, зуд отсутствовал или был легким, высыпания исчезли в течение нескольких дней, и не коррелировали с тяжестью заболевания. В Таиланде у одного пациента была описана петехиальная сыпь, первоначально расцененная как проявление лихорадки Денге (очень распространенная в этом районе); впоследствии у него начались проблемы с дыханием, и в конечном итоге была подтверждена COVID-19 инфекция [10]. Аналогичная информация появления экзантем у пациентов с COVID-19 опубликована специалистами США, Китая, Голландии и других стран [5, 9, 11, 12]. Известно, что корь, краснуха и лихорадка Денге характеризуются типичными кожными высыпаниями с вирусными экзантемами. Без всесторонних исследований нельзя исключить, что кожные высыпания могут быть одними из первых проявлений COVID-19 инфекции. С другой стороны, иммуносупрессивное состояние пациента способствует развитию оппортунистических бактериальных и микотических инфекций с поражением кожи.

Заключение

Описанные клинические случаи кожных проявлений COVID-19 инфекции в условиях оказания скорой и неотложной медицинской помощи свидетельствуют об актуальности изучения данного заболевания на современном этапе. В заключение следует отметить, что хотя кожные высыпания могут быть одними из первых проявлений инфекции COVID-19, они несут весьма разнообразный морфологический и патогенетический характер, поэтому не могут служить в полной мере доказательной основой для клинической диагностики. Необходимы дальнейшие динамические наблюдения за течением кожных проявлений при COVID-19, накопление клинических случаев и опыта с целью анализа их диагностической и прогностической значимости.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Плавун Н.Ф. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1296-1760>): общее организационное руководство по структуризации литературного материала, рисунков и выбор направления концепции и дизайна статьи, редакционная коррекция

Кадышев В.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1414-5337>): литературная обработка материала, рисунков с описанием клинических случаев пациентов с COVID-19 инфекцией. Подготовка библиографического шифра классификации статьи для публикации. Библиографическая работа со списком литературы (перевод на английский язык) и общая подготовка материала и рисунков к публикации

Гончарова Н.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8275-230X>): поиск литературных данных: отечественных и зарубежных источников для подготовки статьи, общее редактирование материала

Проскурина Л.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8696-4788>): систематизация материала кожных проявлений у пациентов с COVID-19, литературная обработка и написание статьи

Сидоров А.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1350-1264>): изучение и анализ отечественных и зарубежных литературных источников по случаям кожных проявлений в течении новой коронавирусной инфекции, написание разделов статьи и корректировка литературных источников в тексте

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Plavunov N.F. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1296-1760>): general organizational guidance for the structuring of literary material, drawings and the choice of direction of the concept and design of the article, editorial correction

Kadyshev V.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1414-5337>): literary processing of material, drawings describing the clinical cases of patients with COVID-19 infection. Preparation of bibliographic code for classification of articles for publication. Bibliographic work with a list of references (translation into English) and general preparation of material and drawings for publication

Goncharova N.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8275-230X>): literature data search: domestic and foreign sources for article preparation, general editing of material

Proskurina L.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8696-4788>): systematization of the material of skin manifestations in patients with COVID-19, literary processing and writing of an article

Sidorov A.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1350-1264>): study and analysis of domestic and foreign literary sources on cases of skin manifestations during a new coronavirus infection, writing sections of the article and adjusting literary sources in the text

Список литературы /References:

1. Плавун Н.Ф., Кадышев В.А., Нагибина М.В. и др. Заболевания, протекающие с кожными проявлениями, в практике врача-инфекциониста на этапе оказания скорой медицинской помощи. Скорая медицинская помощь. 2015; 16(4): 22 — 27.
Plavunov N.F., Kadyshev V.A., Nagibina M.V. et al. Pregospital emergency diseases with cutaneous reactions in the practice of infectiologist. Journal of Emergency medical services. 2015; 16(4): 22-27. [in Russian].
2. Плавун Н.Ф., Кадышев В.А., Чернобровкина Т.Я. и др. Диагностическое значение экзантем при инфекционных заболеваниях на догоспитальном этапе. Архивъ внутренней медицины. 2016; 6(6): 48-55. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-6-48-55>
Plavunov N.F., Kadyshev V.A., Chernobrovkina T.Y. et al. Influenza and Acute Viral Respiratory Infections in the Practice of the Emergency Crews of Moscow. The Russian Archives of Internal Medicine. 2016;6(6):48-55. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-6-48-55>. [in Russian].
3. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации (версия 6 от 28.04.2020) [Электронный ресурс]. URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19. (дата обращения: 22.05.2020)
Temporary methodical recommendations prevention. diagnostics and treatment of a new coronavirus infections (COVID-19) of the Ministry of health of the Russian Federation (version 6 of 28.04.2020) [Electronic resource]. URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19. (date of the application: 22.05.2020). [in Russian].
4. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Москва, Департамент здравоохранения г. Москвы, учебно-методическое пособие № 21. 2020; 64 с.
New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Moscow, Department of health of Moscow, educational and methodical manual N. 21. 2020; 64 p. [in Russian].
5. Huang C, Wang Y, Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15; 395(10223): 497-506.
6. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020; doi:10.1111/jdv.16387
7. Потеекаев Н.Н., Жукова О.В., Прощенко Д.Н. и др. Клиническая характеристика кожных проявлений при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. Дерматология и венерология. 2020; 21(3): 42 с.
Potekaev N.N., Zhukova O.V., Protsenko D.N. et al. Clinical characteristics of skin manifestations in a new coronavirus infection (COVID-19) caused by SARS-CoV-2. Dermatology and venereology. 2020; 21(3): 42 p. [in Russian].
8. Sanchez A, Sohler P, Benghane S et al. Digitate Pappulosquamous Eruption Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. JAMA Dermatol. Published online April 30, 2020. doi:10.1001/jamadermatol. 2020. 1704.
9. Estebanez A, Perez-Santiago L, Silva E et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020. doi:10.1111/jdv.16474
10. Joob B, Wiwanitkit V, COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue, Journal of the American Academy of Dermatology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.036>.
11. Casas C.G., Català A., Hernández, G.C. et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol 2020 Apr 29. Epub 2020 Apr 29. doi: 10.1111/BJD.19163
12. Mahe A, Birkel E, Krieger S et al. A distinctive skin rash associated with Coronavirus Disease 2019. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020. DOI: 10.1111/jdv.16471

**М.А. Тяпкина*¹, Е.В. Яковлева¹, А.А. Рощина¹,
Г.А. Хальметова¹, И.В. Басов²**

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии лечебного факультет, Саратов, Россия

² — Государственное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница» города Саратов, отделение кардиологии № 3, Саратов, Россия

РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ТАКОЦУБО У МУЖЧИНЫ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

**М.А. Tyapkina*¹, E.V. Yakovleva¹, A.A. Roshchina¹,
G.A. Halmetova¹, I.V. Basov²**

¹ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Hospital Therapy Department of Medical Faculty, Saratov, Russia

² — State Health Institution «Regional Clinical Hospital» of Saratov, Cardiology Department № 3, Saratov, Russia

Takotsubo Syndrome in a Young Man

Резюме

Синдром такоцубо — это транзиторная дисфункция миокарда левого желудочка, представляющая собой баллоноподобное расширение средней части и верхушки сердца, сопровождающееся одновременной гиперкинезией базальных сегментов левого желудочка при отсутствии гемодинамически значимого стеноза венечных артерий. Предполагается, что в развитии синдрома такоцубо центральная роль принадлежит катехоламинам, вызывающим спазм коронарных артерий, оглушение миокарда, оказывающим дополнительное кардиотоксическое действие. Первое описание синдрома такоцубо было опубликовано 30 лет назад японским кардиологом Н. Sato с соавторами и получило название стресс-индуцированной кардиомиопатии. В последующем оказалось, что не только психоэмоциональные, но и физические факторы приводят к развитию синдрома такоцубо, что повышает значимость этой патологии. Клинические проявления синдрома такоцубо похожи на острый коронарный синдром, но ангиографически венечные артерии не изменены, отмечается быстрая положительная эхокардиографическая динамика. Известно, что до 90% пациентов с синдромом такоцубо составляют женщины в постменопаузальном периоде. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует развитие этого заболевания у мужчины молодого возраста. У пациента 40 лет после психоэмоционального стресса появилась типичная клиническая картина острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, осложнившегося острой левожелудочковой недостаточностью. При обследовании установлено отсутствие ангиографических признаков поражения коронарных артерий, нормальный уровень тропонинов, значительное повышение N-концевого пропептида натрийуретического гормона. Обращало внимание, что распространенность нарушения локальной сократимости по данным эхокардиографии превышает зоны кровоснабжения одной коронарной артерии, а также наличие циркулярного поражения верхушечных и средних сегментов левого желудочка. По данным эхокардиографического исследования, выполненного в динамике на 3-и сутки от начала заболевания, зоны гипокинезии не выявлялись, нормализовалась фракция выброса левого желудочка. В обсуждении данного клинического случая проводится оценка соответствия проявлений заболевания диагностическим критериям синдрома такоцубо, принятым экспертами Европейского общества кардиологов в 2018 году. Представлен анализ данных электрокардиографического обследования пациента, позволяющих на раннем этапе дифференцировать синдром такоцубо от переднего инфаркта миокарда.

Ключевые слова: синдром такоцубо, клинический случай

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Мария Александровна Тяпкина, e-mail: mariya-tyapkina@yandex.ru

*Contacts: Maria A. Tyapkina, e-mail: mariya-tyapkina@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1860-3171>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 17.03.2020 г.

Принята к публикации 20.05.2020 г.

Для цитирования: Тяпкина М.А., Яковлева Е.В., Рощина А.А. и др. РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ТАКОЦУБО У МУЖЧИНЫ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(3): 230-236. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-230-236

Abstract

Takotsubo syndrome is transient left ventricles dysfunction presenting as apical ballooning or midventricular enlargement with basal hyperkinesia of the left ventricle, while hemodynamically significant coronary artery stenosis is not found. There is considerable evidence that sympathetic catecholamine stimulation is central to takotsubo syndrome pathogenesis and causes coronary arteries constrictions, additional cardiotoxic effect and myocardial stress. First report about takotsubo syndrome was published 30 years ago by Japanese H. Sato and al and was called 'stress cardiomyopathy'. However, not only psychoemotional, but also physical stressors lead to the development of takotsubo syndrome, which increases the pathology significance. Clinical manifestations of takotsubo syndrome are indistinguishable from acute coronary syndrome, but the coronary arteries are not affected by angiography, there is a rapid positive echocardiographic dynamic. Postmenopausal women are predominantly affected (up to 90% patients). This case demonstrates the possible developing of takotsubo syndrome in a young man. The patient, 40 years old was hospitalized with typical clinical symptoms of ST segment elevation acute coronary syndrome after psycho-emotional stress, complicated by acute left ventricle insufficiency. The coronary artery angiography didn't reveal of any damage and stenosis, there was normal level of troponins, significant increase of N-terminal propeptide of natriuretic hormone. According to echocardiography it was revealed that regional wall motion abnormality extended beyond a single epicardial vascular distribution and circular lesion of the apical and mid segments. After 3-th day from onset of disease we didn't reveal left ventricle hypokinesia motion abnormalities by echocardiography, left ventricle ejection fraction became normal. This clinical case discuss includes the compliance of the disease manifestations with the diagnostic criteria of takotsubo syndrome, adopted by experts of the European Society of Cardiologists in 2018. Analysis of patient's electrocardiograms allows to reveal early stage difference between takotsubo syndrome and anterior myocardial infarction.

Key words: *Takotsubo syndrome, clinical case*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 10.03.2020

Accepted for publication on 20.05.2020

For citation: Тяпкина М.А., Яковлева Е.В., Рощина А.А. et al. Takotsubo Syndrome in a Young Man. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(3): 230-236. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-230-236

ОКС — острый коронарный синдром, СТ — синдром такоцубо, ЭКГ — электрокардиография, Эхо-КГ — эхокардиография

Введение

Синдром такоцубо (СТ) — это транзиторная дисфункция миокарда левого желудочка, представляющая собой баллоноподобное расширение средней части и верхушки сердца, сопровождающееся одновременной гиперкинезией базальных сегментов левого желудочка при отсутствии гемодинамически значимого стеноза венечных артерий. В переводе с японского «такоцубо» — это ловушка для ловли осьминогов, представляющая собой керамический горшок с круглым основанием и узким горлышком («тако» — осьминог, «цубо» — горшок). Именно такую форму приобретает левый желудочек в период систолы в связи с транзиторным шарообразным расширением верхушечных и средних сегментов и гиперкинезом базальных сегментов (рис. 1).

Предполагается, что в развитии СТ центральная роль принадлежит катехоламинам, вызывающим спазм коронарных артерий и оглушение миокарда, оказывающим дополнительное кардиотоксическое

действие [1, 2]. Первое описание СТ было опубликовано 30 лет назад японским кардиологом Н. Sato с соавторами и получило название стресс-индуцированной кардиомиопатии. В последующих описаниях синдрома, как правило, подчеркивалась связь с негативными психоэмоциональными факторами, что нашло отражение в обозначении СТ как «синдрома разбитого сердца». Среди провоцирующих развитие СТ описаны такие события, как смерть или тяжелое заболевание близких, чрезвычайные ситуации (землетрясение), финансовые потери, судебный процесс, смена места жительства, ссора, публичные выступления, суицидальные попытки. Счастливым событием болезнь провоцируется гораздо реже (так называемый «синдром счастливого сердца»). Результаты изучения этой патологии в течение последних лет демонстрируют, что физические факторы приводят к развитию СТ даже чаще, чем психоэмоциональные. Среди физических триггеров отмечены такие как желудочно-кишечное кровотечение, употребление

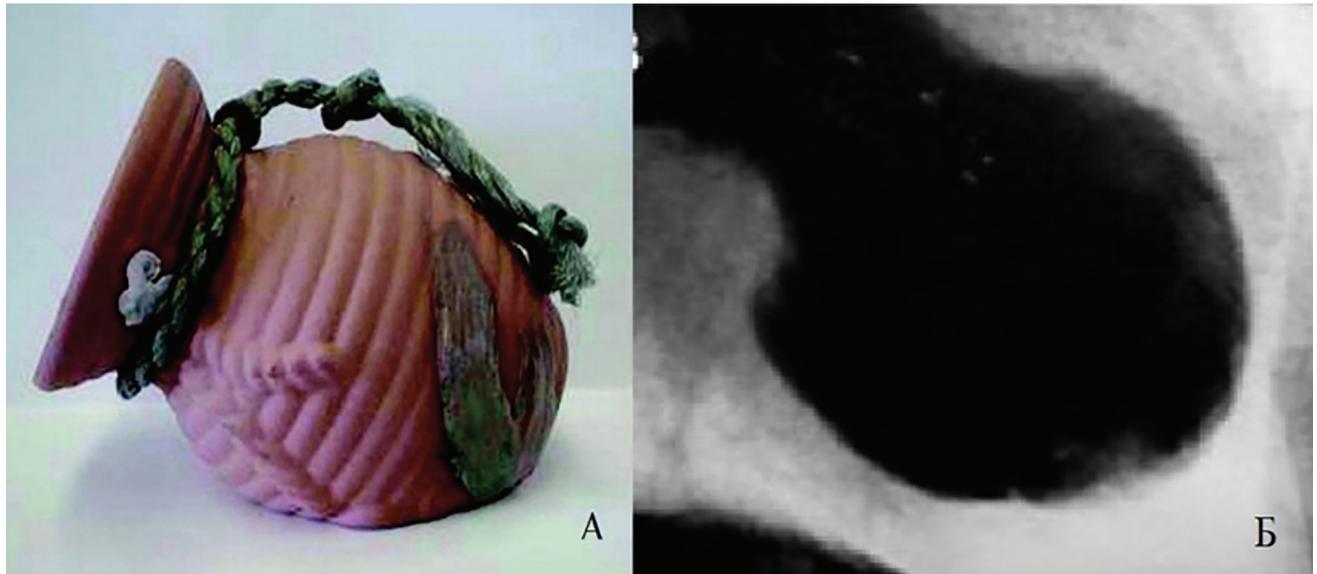


Рисунок 1. А – горшок для ловли осьминогов (такотсубо); Б – левосторонняя вентрикулография: баллонообразное расширение верхушечных и средних сегментов левого желудочка в систолу (адаптировано из [2]).

Figure 1. А – Octopus trap (takotsubo); В – Left ventriculogram: apical and midventricular ballooning enlargement during systole (adapted from [2]).

кокаина, электроимпульсная терапия, передозировка инсулина и бета-адреномиметиков, оперативное вмешательство, общий наркоз, субарахноидальное кровоизлияние, тиреотоксикоз, хроническая обструктивная болезнь легких, острый холецистит, сильная боль (пневмоторакс, почечная или печеночная колика), нагрузочный тест (проба с добутамином), абстинентный синдром (алкоголь, опиаты). В связи с большим количеством физических факторов, которые могут приводить к развитию острого баллонирования участков миокарда, предложено определить все варианты СТ, развившегося под воздействием физических факторов, как вторичный СТ, тогда как классическое развитие заболевания под воздействием психоэмоционального стресса решено обозначить как первичный СТ [3].

Распространенность СТ в Российской Федерации точно неизвестна. Экспертами международного консенсуса по СТ, опубликованного в 2018 году, отмечено, что распространенность синдрома составляет 1-3% от всех госпитализаций пациентов с подозрением на острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, а среди женщин доля СТ может достигать 5-6%. В 90% случаев СТ развивается у женщин в постменопаузальном периоде [2]. Клинические проявления СТ схожи с симптомами острого коронарного синдрома (ОКС), но при этом коронароангиография не выявляет гемодинамически значимых стенозов венечных артерий, отмечается быстрая положительная эхокардиографическая динамика. В клинической картине могут преобладать признаки острой сердечной недостаточности, реже развиваются синкопальные состояния и жизнеугрожающие нарушения сердечного

ритма. Представление о благоприятном прогнозе СТ на сегодняшний день не является таким однозначным, как раньше. Оказалось, что летальность при СТ в острый период может достигать 4-5%, что сопоставимо с летальностью при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST при успешной реваскуляризации [2, 3].

Клинический случай

Приводим клиническое наблюдение развития СТ у мужчины молодого возраста. Пациент Г., 40 лет, заболел остро 01.10.19г, когда в ранние утренние часы внезапно в покое появились интенсивные раздирающие боли за грудиной (ощущение «кола, вбитого в грудь»), иррадиирующие в правое плечо и сопровождающиеся чувством страха смерти, тревогой, дрожью, холодным липким потом. Одновременно с болью возникло ощущение удушья, усиливающееся в положении лежа. Накануне вечером перенес психоэмоциональный стресс (ссора с женой). В связи с сохраняющимся болевым синдромом и одышкой в покое через 5 часов от начала симптомов пациент обратился за медицинской помощью. На электрокардиограмме (ЭКГ) зарегистрирован подъем сегмента ST в отведениях I, II, AVL, V2-V6 с максимальным подъемом в V2-V3, и высокие остроконечные зубцы T в V2-V3 (рис. 2).

При объективном осмотре кожа обычной окраски, влажная, положение ортопноэ, частота дыхательных движений 25 в минуту, артериальное давление 150 и 90 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 80 в минуту. С учетом типичного приступа

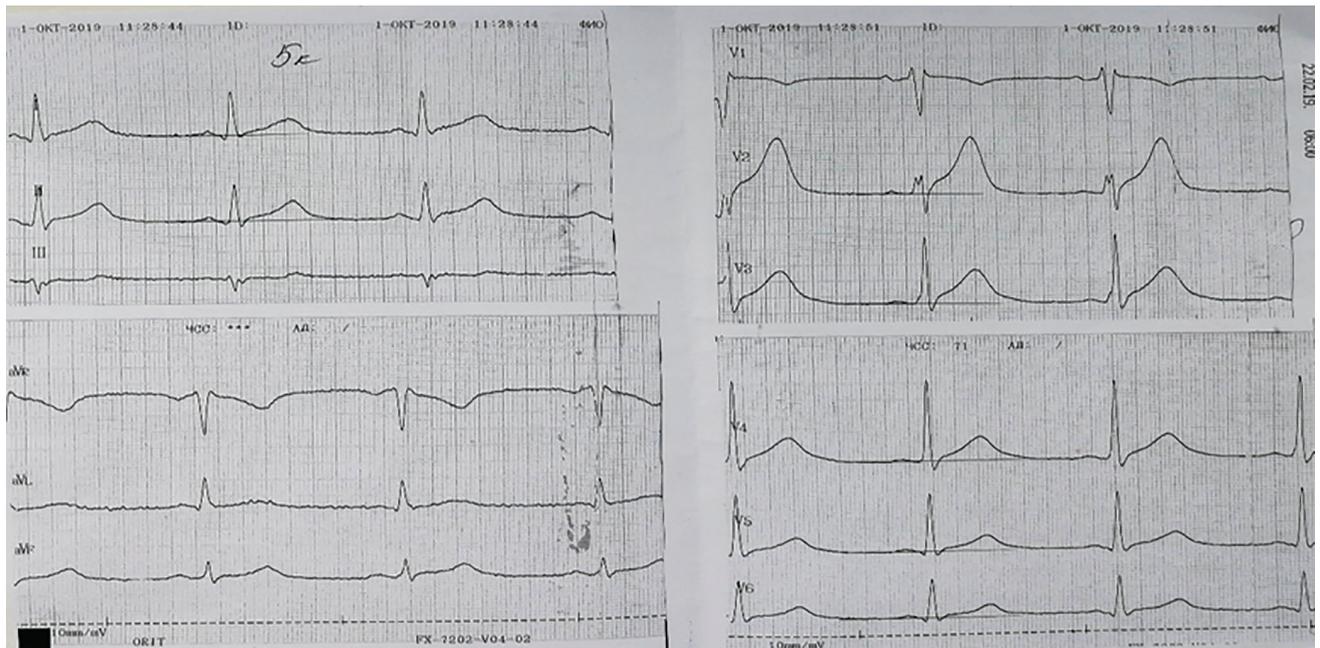


Рисунок 2. На ЭКГ элевация сегмента ST в отведениях I, II, AVL, V2-V6 с максимальным подъемом в V2-V3, депрессия сегмента ST в AVR, высокие остроконечные зубцы T в V2-V3, неполная блокада правой ножки пучка Гиса (QRS 0,10 сек), QTc 0,42 сек

Figure 2. ST segment elevation in I, II, AVL, V2-V6 leads with maximal increasing in V2-V3; ST segment depression in AVR; high pointed T wave in V2-V3; incomplete right bundle branch block (QRS 0.10 sec); QTc 0.42 sec

ангинозных болей и данных ЭКГ врачом скорой помощи выставлен диагноз «ОКС с подъемом сегмента ST», пациент был госпитализирован в центральную районную больницу. Сублингвальное повторное применение нитроглицерина не было эффективным. Боль и одышка купированы внутривенным введением наркотических анальгетиков. Проведена тромболитическая терапия препаратом альтеплаза в дозе 100 мг (15 мг внутривенно струйно, затем 50 мг капельно в течение 30 минут и 35 мг в течение последующего часа). Назначены антикоагулянтная терапия эноксапарином (внутривенная болюсная инъекция 30 мг), двойная дезагрегантная терапия (нагрузочные дозы ацетилсалициловой кислоты (250 мг) и тикагрелора (180 мг)), β -блокаторы (метопролола сукцинат 25 мг в сутки), статины (аторвастатин 80 мг в сутки), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (зофеноприл 15 мг в сутки). Несмотря на положительную клиническую динамику, после проведенного тромболитизиса на ЭКГ сохранялись подъем сегмента ST и высокий зубец T; в течение двух часов не отмечено ЭКГ-динамики, характерной для эффективного тромболитизиса. Для проведения коронароангиографии и чрескожного коронарного вмешательства пациент через 13 часов от начала заболевания был доставлен в ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов).

При поступлении пациент предъявлял жалобы на общую слабость. При сборе анамнеза установлено, что физические нагрузки ранее пациент переносил

удовлетворительно, болей за грудиной и одышки никогда не отмечал. Среди факторов сердечно-сосудистого риска у пациента выявлен длительный стаж курения: в течение 20 лет выкуривал по 10 сигарет в день (индекс курения — 10 пачка/лет). Артериальное давление не превышало 120 и 80 мм рт.ст. Наследственность по раннему развитию сердечно-сосудистой патологии не отягощена. Уровень глюкозы и холестерина сыворотки крови ранее не контролировал. При поступлении состояние пациента средней степени тяжести. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Индекс массы тела 23 кг/м², объем талии 70 см. Артериальное давление 105 и 70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 75 в 1 минуту. При аускультации ритм сердца правильный, отмечено ослабление I тона на верхушке (соотношение I и II тонов — 1:1), патологических шумов не выявлено. Частота дыхательных движений 18 в минуту, в легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Сатурация гемоглобина кислородом 98%. По другим органам и системам патологии не выявлено.

На ЭКГ, зарегистрированной через 13 часов от начала заболевания, сохранялись вышеописанные изменения прежней степени выраженности. По данным эхокардиографии (Эхо-КГ) выявлено распространенное нарушение локальной сократимости, значительно превышающее зону кровоснабжения какой-либо одной коронарной артерии. Выявлены гипокинезия верхушки, циркулярное поражение апикальных (переднего, перегородочного, нижнего,

бокового) и средних (переднего, передне-перегородочного, ниже-перегородочного, нижнего, ниже-бокового, передне-бокового) сегментов, трех базальных (переднего, передне-перегородочного, ниже-перегородочного) сегментов левого желудочка. Таким образом, нарушения локальной сократимости выявлены в 14 сегментах левого желудочка из 17, гипокинезия отсутствовала только в 3 базальных сегментах — нижнем, нижебоковом и переднебоковом. Также отмечено снижение глобальной сократимости левого желудочка (фракция выброса 39% (метод Симпсона)), незначительное повышение систолического давления в легочной артерии (35 мм рт.ст.), повышение конечного систолического размера левого желудочка (4,0 мм при норме до 3,7 мм). При экстренной селективной право- и левосторонней коронароангиографии (01.10.2019г), выполненной через 14 часов от начала заболевания, визуализированы ангиографически неизменные коронарные артерии (рис. 3).

Трехкратное исследование биохимических маркеров некроза миокарда отклонений от нормы не выявило: креатинфосфокиназа (КФК) 57,1 — 58,7 — 57,2 Ед/л (норма 26-174 Ед/л); КФК МВ 11,7 — 10,7 — 11,2 Ед/л (норма до 24 Ед/л); тропонин I 0,004 — 0,003 — 0,004 нг/мл (норма до 0,05 нг/мл). По данным биохимического анализа крови обращало внимание значительное повышение уровня С-реактивного белка до 99 мг/мл (норма до 5 мг/мл) и N-концевого пропептида натрийуретического гормона до 536 пкг/мл (норма до 125 пкг/мл). Нарушений липидного и углеводного обмена не выявлено: уровень общего холестерина составил

4,5 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности 2,8 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности 1,5 ммоль/л, индекс атерогенности 2,2, уровень глюкозы крови 5,2 ммоль/л.

В стационаре продолжена терапия: двойная дезагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота и тикагрелор), антикоагулянтная терапия (эноксапарин подкожно), β -блокаторы (метопролола сулцинат), ингибиторы АПФ, статины.

Таким образом, у пациента после перенесенного психоэмоционального стресса развилась типичная клиническая картина ОКС, сопровождающегося острой левожелудочковой недостаточностью и выраженными вегетативными проявлениями. Однако отсутствие повышения маркеров некроза миокарда, ангиографически неизменные коронарные артерии в сочетании с нормальным липидным профилем и отсутствием отягощенной наследственности по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний заставили усомниться в наличии острой коронарной патологии.

Распространенность нарушения локальной сократимости по данным Эхо-КГ, превышающая зоны кровоснабжения одной коронарной артерии, циркулярное поражение верхушечных и средних сегментов левого желудочка, ангиографически неизменные коронарные артерии, связь развития симптомов с психоэмоциональным стрессом позволили предположить наличие у пациента СТ. Данному предположению соответствовала быстрая положительная динамика Эхо-КГ-параметров: на 3-и сутки не обнаружено зон нарушения локальной сократимости миокарда, фракция выброса левого

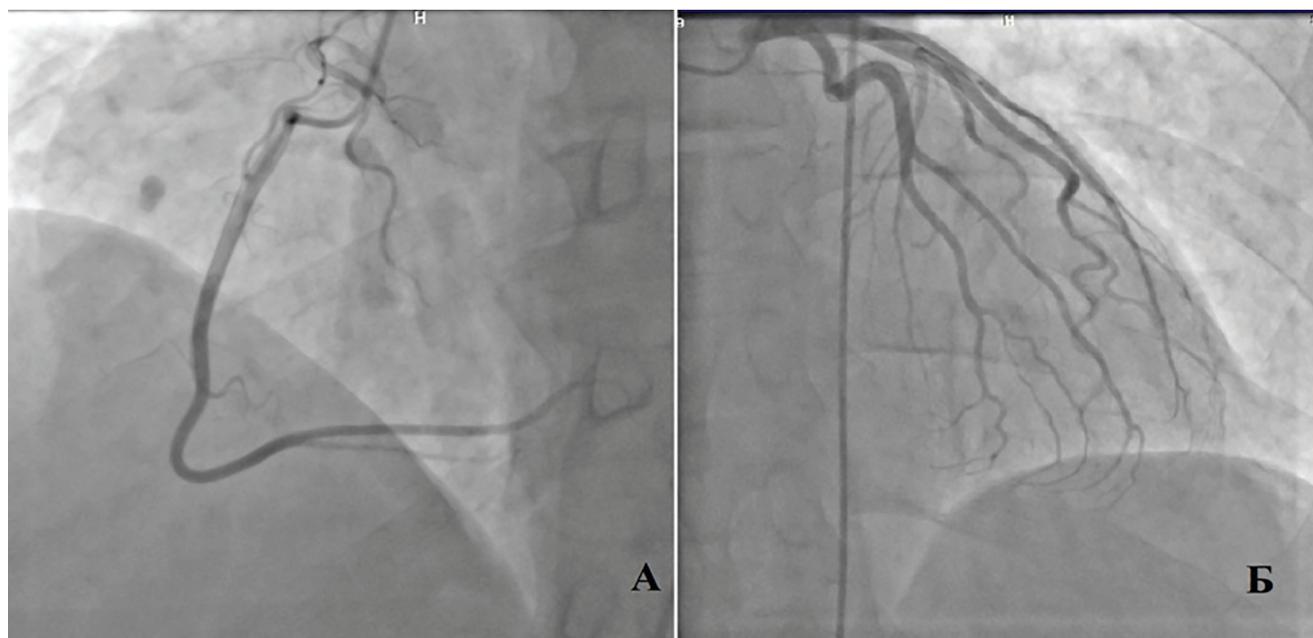


Рисунок 3. Селективная правосторонняя (А) и левосторонняя (Б) коронароангиография: ангиографически неизменные коронарные артерии

Figure 3. Coronary angiogram showing normal right (A) and left (B) coronary arteries

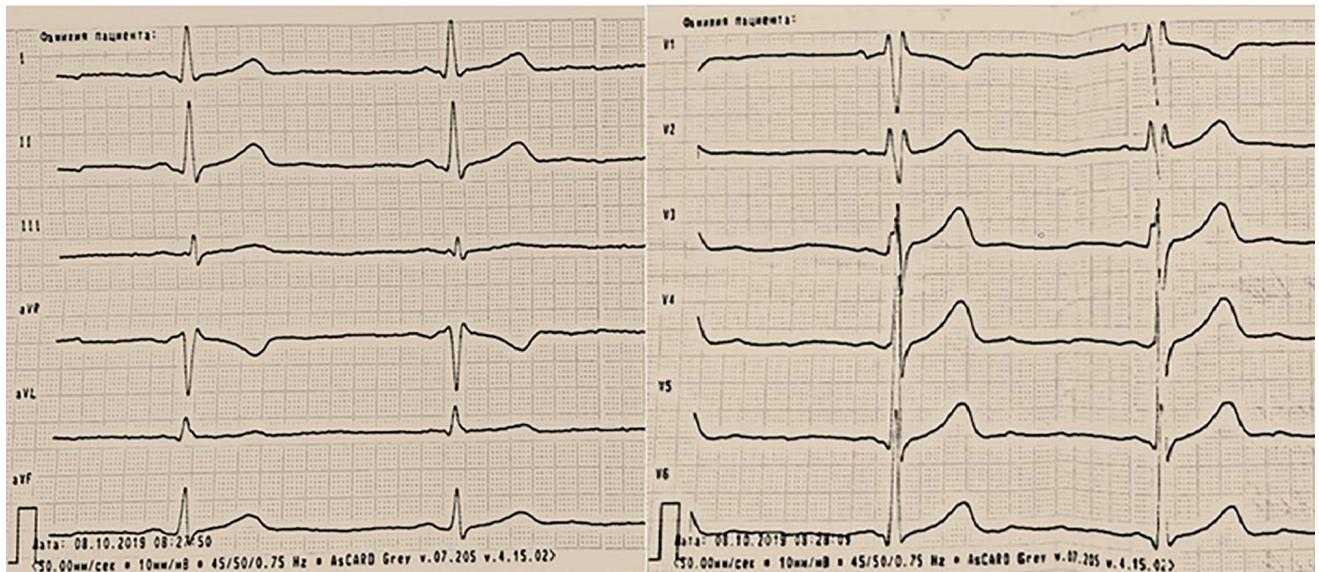


Рисунок 4. ЭКГ, зарегистрированная на 7 сутки. Сегмент ST на изолинии, амплитуда зубца T в норме, неполная блокада правой ножки пучка Гиса (QRS 0,10 сек), QTc 0,40 сек

Figure 4. 7-th day ECG. The ST segment is on the isoline; the amplitude of the T wave is normal; incomplete right bundle branch block (QRS 0.10 sec); QTc 0.40 sec

желудочка (метод Симпсона) возросла до 58%, отмечалось восстановление нормальных размеров полостей сердца, нормализация систолического давления в легочной артерии (25 мм рт.ст.). По данным ЭКГ наблюдения на 7-е сутки отмечено снижение сегмента ST до изолинии и нормализация формы и высоты зубца T (рис. 4).

На основании представленных данных пациенту был диагностирован первичный синдром такоцубо, осложненный острой левожелудочковой недостаточностью. Проведена коррекция терапии: отменены дезагреганты, антикоагулянты, статины, продолжена терапия ингибиторами АПФ (зофеноприл 15 мг в сутки) и β -блокаторами (метопролола сукцинат 25 мг в сутки). Пациент выписан на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить прием вышеуказанных препаратов в прежних дозах. В дальнейшем при осмотрах через месяц и через три месяца после выписки пациент жалоб не предъявлял, болей за грудиной и одышки не отмечал, вернулся к привычным физическим нагрузкам.

Обсуждение

С момента публикации первых диагностических критериев в 2003г. было предложено более десяти различных версий критериев диагноза СТ, основанных на локальных регистрах. Наиболее известными и распространенными являлись модифицированные критерии клиники Мэйо (США), 2011г. По мере накопления информации о СТ, менялись и подходы к диагностике. Экспертами Европей-

ского общества кардиологов в 2018 году разработан и опубликован консенсусный документ по СТ, в котором были предложены международные диагностические критерии СТ, основанные на последних, наиболее актуальных представлениях об этой патологии [2]. У представленного в клиническом наблюдении пациента выявлены следующие критерии: преходящее нарушение локальной сократимости миокарда левого желудочка, соответствующее участкам миокарда, кровоснабжаемым более одной коронарной артерией, и часто приводящее к циркулярной дисфункции сегментов левого желудочка; предшествующий стрессорный фактор (эмоциональный или физический); впервые развившиеся и обратимые патологические изменения на ЭКГ (подъем или депрессия сегмента ST от изоэлектрической линии, инверсия зубцов T и/или увеличение продолжительности интервала Q-Tc); клинически значимое увеличение концентрации натрийуретических пептидов в течении острой фазы заболевания. У пациента выявлены ангиографически неизмененные венечные артерии, однако согласно европейскому консенсусному документу, в настоящее время это не является обязательным критерием диагноза СТ.

Изменения на ЭКГ, зарегистрированные в дебюте заболевания у данного пациента, напоминают таковые при переднем инфаркте миокарда, вызванном окклюзией левой передней нисходящей коронарной артерии: подъем сегмента ST в отведениях I, II, AVL, V2-V6 и высокие остроконечные зубцы T в V2-V3. Однако были выявлены и некоторые особенности, которые не типичны для инфаркта миокарда данной локализации: наибольшие изменения

в V2-V3 при отсутствии подъема ST в V1, депрессия ST в AVR, отсутствие реципрокных изменений во II, III, AVF отведениях. Данные изменения на ЭКГ считаются критериями, позволяющими отличать передний инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST от ST [4]. Существующие различия ЭКГ-картины при ST и переднем инфаркте миокарда позволяют предполагать ST в дебюте заболевания при особенностях клинической картины и характерных данных Эхо-КГ. Однако для надежной дифференциальной диагностики данных состояний необходимо проведение неотложной коронароангиографии [2].

Представленное в клиническом наблюдении развитие ST у мужчины молодого возраста не является типичным для данной патологии, поскольку заболеванию более подвержены пожилые женщины [2]. В литературе имеются данные о том, что у мужчин развитию ST чаще предшествует физический стресс, выявляются более высокие уровни повышения маркеров повреждения миокарда, чаще наблюдаются удлинение интервала QT и желудочковые аритмии, с которыми связана более высокая смертность [5]. Однако у нашего пациента эти особенности отсутствовали: развитию заболевания предшествовал эмоциональный стресс, повышения маркеров некроза миокарда не выявлено, нарушение сердечного ритма и удлинения интервала Q-Tc не зарегистрировано.

Заключение

В заключение следует отметить, что если раньше интерес клиницистов к ST был обусловлен прежде всего необходимостью дифференциальной диагностики с ОКС, то сегодня существует понимание того, что ST является самостоятельным заболеванием и имеет специфические признаки, подтвержденные при проведении магнитной резонансной томографии миокарда в T2 режиме (гибернация миокарда, признаки воспаления и отека миокарда) [3]. Возрастающая доступность проведения коронароангиографии при ОКС, расширение представлений о разнообразии факторов, провоцирующих развитие ST, неоднозначность данных о прогнозе заболевания определяют необходимость повышения информированности практикующих врачей о данной патологии.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией **М.А. Тяпкина** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1860-3171>): определение тактики ведения больного, сбор, анализ, интерпретация данных, разработка общей концепции и дизайна статьи, написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы

Е.В. Яковлева (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6700-8531>): определение тактики ведения больного, разработка общей концепции и дизайна статьи, написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания

А.А. Рощина (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6312-0427>): сбор, анализ, интерпретация данных, разработка общей концепции и дизайна статьи, написание рукописи

Г.А. Хальметова: сбор, анализ, интерпретация данных, разработка общей концепции и дизайна статьи, написание рукописи

И.В. Басов: определение тактики ведения больного, сбор, анализ, интерпретация данных, разработка общей концепции и дизайна статьи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

M.A. Tyapkina (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1860-3171>): patient management definition, examination, evaluation, diagnosis, data's analysis, development of general concept and article design, writing of the manuscript, verification of critical important intellectual content, making a final determination regarding the publication readiness of the manuscript, responsibility for all work aspects

E.V. Yakovleva (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6700-8531>): patient management definition, development of general concept and article design, writing of the manuscript, verification of critical important intellectual content

A.A. Roshchina (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6312-0427>): patient management definition, examination, evaluation, data's analysis, development of general concept and article design, writing of the manuscript

G.A. Halmetova: patient management definition, examination, evaluation, data's analysis, development of general concept and article design, writing of the manuscript

I.V. Basov: patient management definition, examination, evaluation, data's analysis, development of general concept and article design

Список литературы / References:

1. Akashi Y.J., Nef H.M., Lyon A.R. Epidemiology and pathophysiology of takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2015; 12(7):387-97. doi: 10.1038/nrcardio.2015.39.
2. Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A. et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018; 39(22):2032-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076.
3. Шилова А.С., Шмоткина А.О., Яфарова А.А. и др. Синдром такоцубо: современные представления о патогенезе, распространенности и прогнозе. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018; 14(4):598-604. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604. Shilova A.S., Shmotkina A.O., Yafarova A.A. et al. Takotsubo Syndrome: Contemporary Views on the Pathogenesis, Prevalence and Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018; 14(4):598-604. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604 [in Russian].
4. Kosuge M, Kimura K. Electrocardiographic findings of takotsubo cardiomyopathy as compared with those of anterior acute myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2014; 47(5):684-9. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.03.004.
5. Schneider B., Athanasiadis A., Sechtem U. Gender-related differences in takotsubo cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2013; 9(2):137-46. doi: 10.1016/j.hfc.2012.12.005.

Н.А. Кароли*¹, Е.Е. Архангельская², О.Т. Зарманбетова³

¹— ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

²— ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8», Саратов, Россия

³— ГУЗ «Саратовская городская поликлиника № 6», Саратов, Россия

ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

N.A. Karoli*¹, E.E. Arhangel'skaja², O.T. Zarmanbetova³

¹— Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

²— Saratov City Hospital № 8, Saratov, Russia

³— Saratov City Polyclinic № 6, Saratov, Russia

Pulmonary Alveolar Proteinosis: Case Report

Резюме

Легочный альвеолярный протеиноз является редким заболеванием, основу которого составляет нарушение клиренса сурфактанта, и как следствие, накопление в альвеолах белково-липидного вещества. В приведенном клиническом наблюдении продемонстрирована особенность заболевания — скудная клиническая картина, не соответствующая обширным изменениям в легочной ткани, выявляемым на рентгенограмме и компьютерной томографии, что привело к поздней диагностике заболевания. Диагноз легочного альвеолярного протеиноза был подтвержден морфологическим исследованием.

Ключевые слова: легочный альвеолярный протеиноз; диагностика

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 17.03.2020 г.

Принята к публикации 20.05.2020 г.

Для цитирования: Кароли Н.А., Архангельская Е.Е., Зарманбетова О.Т. ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(3): 237-242. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-237-242

Abstract

Pulmonary alveolar proteinosis is a rare disease of the lungs due to abnormal surfactant metabolism with accumulation of pathological protein lipid substance in the lumen of alveoli.

Presented case of idiopathic alveolar proteinosis is characterized by minimal clinical manifestations of disease at severe changes in pulmonary tissue at radiological investigation of the chest. Diagnosis of AP has been confirmed by results of pulmonary tissue morphology.

Key words: pulmonary alveolar proteinosis; diagnostics

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 1703.2020

Accepted for publication on 20.05.2020

For citation: Karoli N.A., Arhangel'skaja E.E., Zarmanbetova O.T. Pulmonary Alveolar Proteinosis: Case Report. 2020; 10(3): 237-242. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-237-242

*Контакты: Нина Анатольевна Кароли, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com

*Contacts: Nina A. Karoli, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>

DLCO — оценка диффузионной способности легких по оксиду углерода (II), PaO_2 — парциальное давление кислорода, SaO_2 — сатурация кислорода, ВТС — видеоторакоскопия, ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ЖБАЛ — жидкость бронхоальвеолярного лаважа, КТ — компьютерная томография, ЛАП — легочный альвеолярный протеиноз, ОГК — органы грудной клетки, ТБАЛ — тотальный бронхоальвеолярный лаваж, ФВД — функция внешнего дыхания

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) является заболеванием, основу которого составляет нарушение клиренса сурфактанта, и как следствие, накопление в альвеолах белково-липидного вещества, приводящее к нарушению диффузии газов и развитию прогрессирующей дыхательной недостаточности [1]. Заболевание впервые было описано Rosen S.H., et al. (1958). Встречаемость ЛАП 1-4 на 1 млн. населения. Типичный возраст дебюта заболевания 30-50 лет, реже заболевание встречается у детей и пожилых, соотношение мужчин и женщин составляет 2-3:1 [4]. Выделяют три формы ЛАП: врожденная (генетическая), аутоиммунная (идиопатическая) и вторичная. Генетическая форма обусловлена мутациями генов, кодирующих структуру белков сурфактанта В и С или цепи рецептора гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Вторичная форма развивается на фоне опухолевых процессов различной локализации, тяжелых иммунодефицитных состояний или вследствие ингаляционного повреждения легочной паренхимы неорганической пылью, токсическими парами. В большинстве случаев (90%) ЛАП имеет аутоиммунную форму и характеризуется образованием антител к ГМ-КСФ.

В основе патогенеза альвеолярного протеиноза лежит нарушение обмена сурфактанта, который является ключевым компонентом в альвеолах, предотвращая коллапс альвеол в конце выдоха за счет уменьшения поверхностного натяжения. Процесс инактивации сурфактанта путем перехода его в поверхностные неактивные субстанции осуществляется альвеолоцитами II порядка и альвеолярными макрофагами, а контролируется ГМ-КСФ, являющимся полипептидным цитокином. Антитела к ГМ-КСФ связывают и блокируют его биологический потенциал сурфактанта, нарушая взаимодействие ГМ-КСФ с клеточными рецепторами. Это приводит к тому, что клетки-мишени не получают сигнала для расщепления сурфактанта, в результате чего происходит избыточная его продукция и накопление внутри альвеол, что уменьшает поверхность газообмена [1].

Заболевание характеризуется медленным развитием, длительное время возможно бессимптомное течение, случайное выявляющееся при рентгенографии органов грудной клетки. Главный клинический признак ЛАП медленно прогрессирующая одышка, сопровождающаяся кашлем с выделением скудного количества мокроты, болью в области грудной клетки, быстрой утомляемостью, потливостью и похуданием. Большинство пациентов с ЛАП (53–85%) курят, многие из них сообщают о профессиональной вредности [2].

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) в большинстве случаев регистрируется рестриктивный тип вентиляционных расстройств, у 30% больных нарушений ФВД не наблюдается. У всех пациентов отмечаются нарушения диффузионной способности легких, уменьшение показателя DLCO (оценка диффузионной способности легких по оксиду углерода) достигает 40-50% [2].

На рентгенограммах органов грудной клетки (ОГК) у больных ЛАП определяются симметричные билатеральные затемнения, расположенные преимущественно в прикорневых и базальных легочных полях. Отсутствует корреляция между рентгенологическими данными и клиническими проявлениями — выраженные рентгенологические изменения могут сопровождаться скудной клинической симптоматикой [3].

Компьютерная томография (КТ) является основным методом диагностики ЛАП, выявляются зоны «матового стекла» в обоих легких, четко отграниченные от неизменной паренхимы, диффузные затемнения имеют типичное географическое распространение с чередованием здоровой и измененной зон. Утолщение междольковых перегородок в зонах «матового стекла» приводит к виду «бульжной мостовой» («crazy paving»), характерной для ЛАП, но не обладающей высокой специфичностью и чувствительностью. [4].

При исследовании бронхоальвеолярных смывов они имеют молочно-непрозрачный вид, цитологически определяются аморфные массы с макрофагами, имеющими в цитоплазме множественные ШИК-положительные вакуоли [5].

При трансбронхиальной и открытой биопсии легких полости альвеол заполнены ШИК-положительным гранулярным материалом, встречаются игольчатые холестериновые структуры, пенные макрофаги, более интенсивно окрашенные овальные тельца; межальвеолярные перегородки, как правило, тонкие, обычного строения, в некоторых случаях описывают их умеренно выраженный фиброз [5].

Ниже приведен случай клинического наблюдения легочного альвеолярного протеиноза.

Клинический случай

Больной М., 37 лет в октябре 2019 года обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на кашель с отделением скудного количества мокроты, чувство заложенности, стеснения в грудной клетке, одышку при умеренной физической нагрузке, общую слабость.

Со слов больного с 2016 года периодически беспокоят кашель с отделением мокроты слизистого характера, заложенность в грудной клетке, слабость, субфебрильная температура. Впервые за медицинской помощью обратился с данными жалобами в сентябре 2016 года; при выполнении рентгенографии ОГК установлена внебольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония. Пациент был госпитализирован, проводилась антибактериальная терапия с положительным клинико-рентгенологическим эффектом (со слов больного и по данным медицинской документации).

В феврале-марте 2017 года жалобы возобновились: появились кашель, чувство заложенности в грудной клетке. По данным рентгенографии ОГК вновь выявлена двусторонняя инфильтрация в нижних отделах легких. Пациент госпитализирован в терапевтическое отделение, проведена антибактериальная терапия. Со слов пациента выписан с положительной клинической и рентгенологической динамикой.

В течение 2017 года пациент чувствовал себя хорошо, периодически беспокоили редкий кашель с отделением слизистой мокроты.

В мае 2018 года пациент обратился к пульмонологу частной клиники с жалобами на одышку при подъеме на 4-5-й этаж, чувство заложенности и стеснения в грудной клетке. Пациенту установлен предварительный диагноз «бронхиальная астма», назначены комбинированные ингаляционные препараты, однако пациент не отметил эффекта от их использования и отменил терапию самостоятельно.

В феврале 2019 года усилились кашель с отделением мокроты, одышка и заложенность в грудной клетке, появились слабость, недомогание. При выполнении рентгенографии вновь выявлены двусторонние изменения по типу инфильтрации в легочной ткани. Находился на лечении в частной клинике по поводу внебольничной пневмонии. Ввиду отсутствия значимой клинической и рентгенологической динамики пациенту впервые выполнено КТ ОГК, при которой отмечено утолщение междольковых перегородок легких с обеих сторон, множественные участки консолидации легочной ткани по типу «матового стекла». Пациенту при выписке была рекомендована консультация пульмонолога, однако рекомендации выполнены не были.

Из анамнеза жизни: пациент курит в течение 15 лет по 15-18 сигарет в день, индекс курения 12 пачка/лет, работает 18 лет на подшипниковом заводе, присутствуют профессиональные вредности в виде контакта с углеводородами. Аллергологический анамнез не отягощен.

При объективном осмотре: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы бледно-розовой окраски, чистые. Грудная клетка гиперстенической формы, симметричная, обе половины равномерно участвуют в акте дыхания. Частота дыхания 18 в минуту. Грудная клетка безболезненная при пальпации, резистентная, голосовое дрожание одинаково прово-

дится над всей поверхностью легких. Перкуторный звук над легкими не изменен, при аускультации дыхание ослабленное везикулярное, хрипов нет. Ритм сердца правильный, тоны ясные. Пульс 78 ударов в мин. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. на обеих руках. Исследование эндокринной системы, систем пищеварения и мочевыделения без особенностей. В общем анализе крови, мочи, биохимическом анализе крови патологии не выявлено. При обследовании данных за ВИЧ-инфекцию, туберкулез, аутоиммунные заболевания, неопластические процессы не получено.

На рентгенограмме ОГК (рис. 1) на фоне усиленного легочного рисунка с обеих сторон отмечались участки инфильтрации легочной ткани. При КТ ОГК, выполненной в ноябре 2019 года (рис. 2), во всех долях легких отмечены интерстициальные изменения в виде диффузного уплотнения по типу «матового стекла», утолщенные междольковые септы, изменения расположены по типу рисунка «географической карты». Лимфатические узлы средостения и корней легких не увеличены, отмечается отрицательная динамика по сравнению со снимками, выполненными в марте 2019 года.

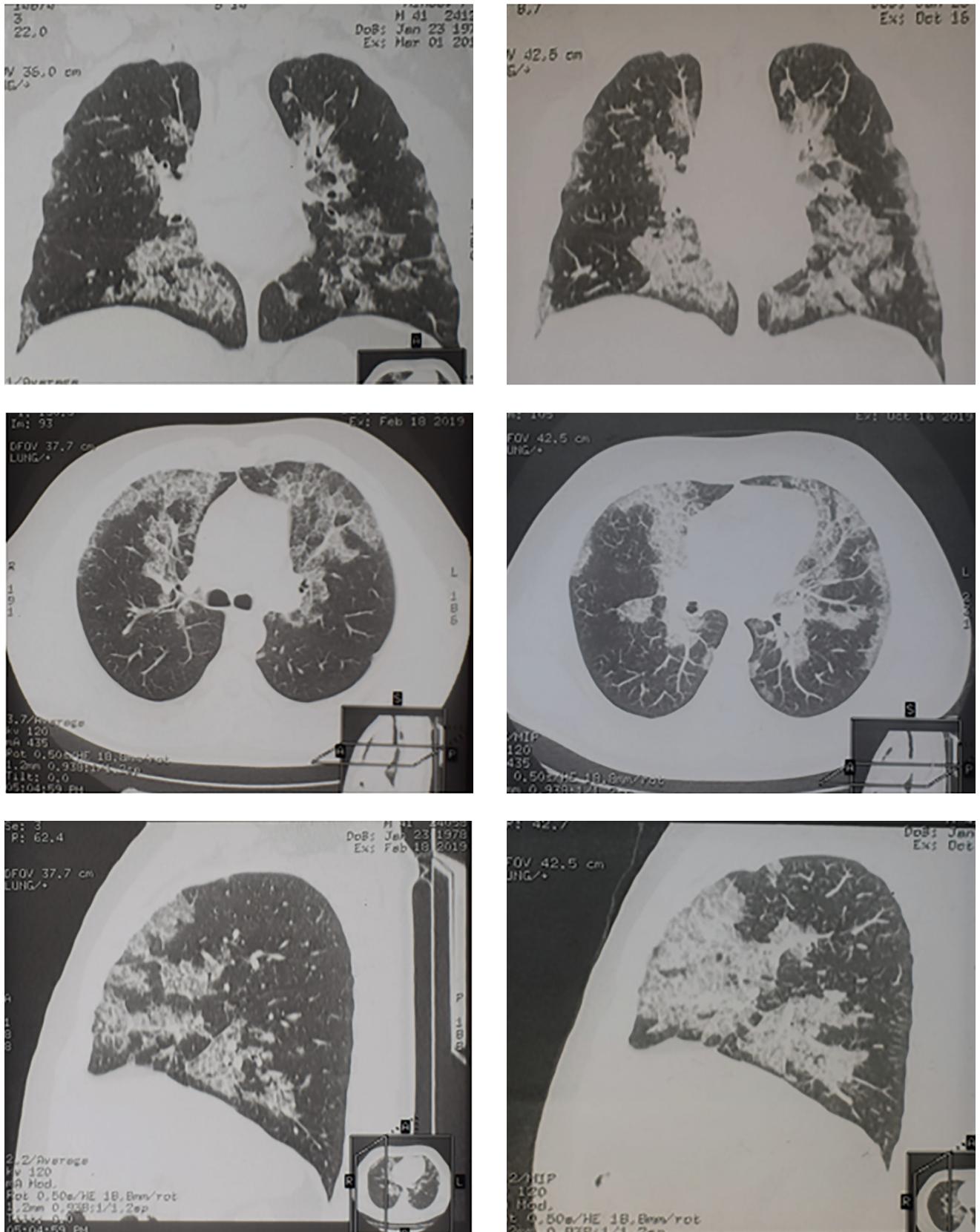
Динамика ФВД, сатурации кислорода (SaO_2) указана в табл. 1. При проведении фибробронхоскопии патологии не выявлено.

При совместном осмотре с торакальным хирургом, принято решение о проведении видеоторакоскопии (ВТС). В ноябре 2019 года проведена ВТС с атипичной резекцией верхней доли левого легкого, биопсией лимфатического узла средостения. Результаты гистологического исследования: «участок легкого с очаговым скоплением в просвете альвеол эозинофильного грануляционного вещества»; по данным цитологического исследования — «в соскобе массы бесструктурного вещества, макрофаги».



Рисунок 1. На рентгенограмме ОГК определяются симметричные билатеральные затемнения, расположенные преимущественно в прикорневых и базальных легочных полях

Figure 1. Chest radiograph show bilateral air-space opacities at the base of the right and left lower lobe



А

Б

Рисунок 2. Компьютерная томография ОГК, март, февраль 2019 (А), октябрь 2019 (Б). Во всех долях легких интерстициальные изменения в виде диффузного уплотнения по типу «матового стекла» по типу рисунка «географической карты»

Figure 2. Computed tomography sections of the chest: a-march, February of 2019, b-October of 2019. In the right and left lungs interstitial diffuse ground glass changes in the form of pattern “geographical map”

Таблица 1. Динамика клинических и инструментальных данных
Table 1. Dynamics of clinical and instrumental data

	Сентябрь/ September 2016	Март/ March 2017	Май/ May 2018	Февраль/ February 2019	Октябрь/ October 2019	Январь/ January 2020
Температура тела, °C / Temperature, °C	37,3	37,5	36,8	37,2	37,1	36,7
ЧДД, мин/ Respiratory move- ments in min.					18	20
SaO ₂ , %					95	93
ФВД/ Respiratory function test, %	ФЖЕЛ 96% ОФV ₁ 98%				ФЖЕЛ 89% ОФV ₁ 88%	ФЖЕЛ 79% ОФV ₁ 83%
Диагноз/ Diagnosis	Внебольничная двусторонняя полисегментар- ная пневмония	Внебольничная двусторонняя полисегментар- ная пневмония	Бронхиальная астма	Внебольничная двусторонняя полисегментар- ная пневмония	Интерстициаль- ное заболевание легких	Легочный аль- веолярный про- теиноз

Примечание: ЧДД — частота дыхательных движений, SaO₂ — сатурация кислорода, ФВД — функция внешнего дыхания, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФV₁ — объем форсированного выдоха за 1 сек.

Материалы были пересмотрены в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России) профессором, д.м.н. Черняевым А.А., д.м.н. Самсоновой М.В. Получено следующее описание: в просветах альвеол зернистый, эозинофильный материал, межальвеолярные перегородки тонкие, обычного строения, встречаются крахмальные тельца; заключение: легочный альвеолярный протеиноз.

В январе 2020 года пациент госпитализирован в пульмонологическое отделение с целью дообследования: по данным эхокардиографии сердца патологии не выявлено; в динамике снизились показатели ФВД (табл. 1). Проведен тест с 6-минутной ходьбой: до нагрузки пульс составлял 72 удара в минуту, SaO₂ 95%; после нагрузки — 82 ударов в минуту, SaO₂ 92%, пройденная дистанция 356 метров. Учитывая выраженную одышку, ограничение физической активности пациенту показано выполнение лечебного тотального бронхоальвеолярного лаважа (ТБАЛ), для чего он направлен в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России.

Обсуждение

Альвеолярный протеиноз является редким интерстициальным заболеванием легких, по данным Ioachimescu O.C., et al. (2006) в литературе описаны около 500 случаев заболевания. Заболевание в основном выявляют у мужчин в возрасте 30-50 лет (в представленном клиническом случае — мужчина 37 лет). Клиническая картина весьма варьирует: от бессимптомного до быстро прогрессирующего течения. Часто заболевание описывают как самостоятельную нозологическую форму, в некоторых случаях

оно обусловлено генетической мутацией в сурфактантных белках, что приводит к нарушению продукции сурфактанта альвеолоцитами II порядка. Вторичный ЛАП возникает в результате воздействия нескольких повреждающих факторов, приводящих к дисфункции и снижению числа альвеолярных макрофагов. К этиологическим факторам вторичного ЛАП относят вирусные и бактериальные инфекции (микобактерии, грибы, пневмоцисты), лейкозы, лимфомы, иммуносупрессивные состояния, в том числе лекарственно обусловленные и др. По данным литературы 39-48% пациентов с ЛАП имеют профессиональные вредности, описаны случаи развития вторичного ЛАП у работников предприятий по добыче и переработке металла индия, угольной пыли и вредных газов [4]. В приведенном клиническом случае пациент также имел профессиональные вредности (контакт с углеводородами). В 70% случаев альвеолярный протеиноз обнаруживают у курильщиков (описанный пациент является активным курильщиком).

Особенностью данного клинического наблюдения явилось волнообразное течение заболевания со скудной клинической симптоматикой в виде кашля, недомогания, слабости, одышки и чувства заложенности в грудной клетке. Выявляемые неоднократно двусторонние инфильтрации на рентгенографии ОГК совместно с вышеизложенными жалобами расценивались как двусторонняя пневмония, в результате чего пациент трижды был госпитализирован в стационар, где проводилась антибактериальная терапия. Впервые КТ ОГК была выполнена через 3 года от появления первых респираторных симптомов — в феврале 2019 года. В результате исследования описаны двусторонние интерстициальные изменения, однако пациент не был дообследован и был допущен к работе, где имелись профессиональные вредности.

При выполнении КТ ОГК в ноябре 2019 года описаны изменения, характерные для ЛАП: ретикулярные изменения, затемнения по типу «матового стекла», географическое распределение зон затемнения и здоровых зон, однако, учитывая скудную клиническую картину, отсутствие возможности исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), пациенту выполнена ВТС с биопсией. По данным литературы при исследовании гистологического материала в 20-30% выдается ошибочное заключение [4]. В нашем наблюдении патоморфолог заподозрил альвеолярный протеиноз, а при консультировании материала в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России диагноз был подтвержден.

В настоящее время стандартным методом терапии ЛАП является проведение лечебного тотального бронхоальвеолярного лаважа, который показан пациентам с одышкой в покое, с парциальным давлением кислорода (PaO_2) менее 65 мм рт.ст., десатурацией кислорода при выполнении теста с 6-минутной ходьбой [4]. После проведенного ТБАЛ улучшение симптомов наступает в 85% случаев. Результаты ретроспективного анализа данных свидетельствуют об улучшении прогноза пациентов: выживаемость через 5 лет составляет 94% в группе с проведением ТБАЛ по сравнению с 85% в группе без ТБАЛ [4]. Прогноз при ЛАП не предсказуем, спонтанная ремиссия возникает менее чем у 10% пациентов. По данным исследования, включавшем 39 бессимптомных пациентов с ЛАП, у 64% больных состояние оставалось стабильным, в то время как в 7% случаев болезнь прогрессировала [5]. Для улучшения прогноза важна ранняя диагностика заболевания и своевременное направление на ТБАЛ.

Заключение

В практике врача ЛАП встречается редко и представляет значительные трудности в диагностике вследствие отсутствия патогномичных клинических проявлений. При диагностическом поиске необходимо учитывать множество этиологических факторов, неспецифическую симптоматику при отсутствии значимых патогномичных проявлений болезни. В этих условиях важным представляется детальное изучение анамнеза, лабораторно-инструментального, морфологического, рентгенологического методов исследования, в том числе своевременное проведение компьютерной томографии органов грудной клетки с целью дифференциальной диагностики с пневмоцистной пневмонией, туберкулезом легких, фиброзирующим альвеолитом, злокачественными новообразованиями и др. В приведенном клиническом наблюдении от начала заболевания до установления диагноза прошло около 3-х лет, неоднократно выставлялся диагноз «двусторонняя полисегментарная пневмония» с назначением антибактериальной терапии. Клинические проявления

заболевания были неспецифичны, однако волнообразное течение заболевания, несоответствие минимальных клинических проявлений выраженным рентгенологическим изменениям в легочной ткани, могли бы насторожить клиницистов и избежать диагностических ошибок.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией **Н.А. Кароли** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>): концепция статьи, анализ, интерпретация данных, написание рукописи, проверка интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации.

Е.Е. Архангельская: анализ, интерпретация данных, написание рукописи.

О.Т. Зарманбетова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0201-7757>): сбор, анализ данных, интерпретация результатов.

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

N.A. Karoli (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>): article concept, analysis, data interpretation, manuscript writing, intellectual content verification, manuscript approval for publication.

E.E. Arhangelskaja: analysis, data interpretation, manuscript writing.

O.T. Zarmanbetova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0201-7757>): data collection, analysis, interpretation of results.

Список литературы / References:

1. Анаев Э.Х. Легочный альвеолярный протеиноз: диагностика и лечение. Практическая пульмонология. 2019;(2):34-42. Анаев Е.Н. Pulmonary alveolar proteinosis: diagnostics and treatment. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2019; (2): 34-42. [in Russian].
2. Хабибуллина Д.Ф., Черняев А.Л., Папышев И.П. и др. Легочный альвеолярный протеиноз со смертельным исходом. Пульмонология. 2013; (1): 110-2. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-1-112-115 Khabibullina D.F., Chernyaev A.L., Palyshev I.P. et al. Pulmonary alveolar proteinosis leading to death. *Russian Pulmonology*. 2013; (1): 110-2. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-1-112-115 [in Russian].
3. Ильинский В.И., Шамсутдинова Н.Г., Нуруллина Г.И. и др. Альвеолярный протеиноз как редкий случай в практике врача-пульмонолога. Практическая медицина. 2018; 16(7): 133-5. doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-8-133-135 Ilinskiy V.I., Shamsutdinova N.G., Nurullina G.I. et al. Alveolar proteinosis as a rare case of in the practice of a pulmonologist. *Practical Medicine*. 2018; 16(7): 133-5. doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-8-133-135 [in Russian].
4. Леншин А.В., Ильин А.В., Киняйкин М.Ф. и др. Альвеолярный легочный протеиноз (обзор литературы, клинико-рентгенологические наблюдения, оценка динамики течения процесса). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015; 55: 118-31. Lenshin A.V., Il'in A.V., Kinyaykin M.F. et al. Alveolar pulmonary proteinosis (literature review, clinical-radiologic observance, assessment of the course dynamics). *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya*. 2015; 55: 118-31. [in Russian].
5. Suzuki T., Trapnell B.C. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. *Clin Chest*. 2016; 37(3): 431-40. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.006.