

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

2023 год

Архивъ  
• внутренней •  
медицины

The Russian Archives  
of Internal Medicine

ТOM 13

№ 2



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» (Астана, Казахстан)  
**Ватутин Николай Тихонович** — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, ДНР)  
**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 (Минск, Беларусь)  
**Малавин Андрей Георгиевич** — д.м.н., проф., МГМСУ им. 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)  
**Супонева Наталья Александровна** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, 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, ДНР)  
**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)  
**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, д.м.н., доцент кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)  
 Кочетков Андрей Валерьевич, к.м.н. (Москва, 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

Бабяк Алина  
 reklama@medarhive.ru

Подписано в печать 22.02.2023 года  
 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 «Урал-Пресс Округ» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-2



THE RUSSIAN ARCHIVES  
 OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

АПРЕЛЬ 2023 (№ 2(70))

## 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 (Astana, Kazakhstan)

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

**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)

**Nataliya A. Suponeva** — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, 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, DPR)

**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)

**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.



## 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, Dr. 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)  
Andrey V. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), (Moscow, 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

Babiak Alina  
reklama@medarhive.ru

Signed for printing on 22.02.2023  
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 «Ural-Press Okrug» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-2

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*Н.В. Фомина, А.Ю. Яковлев, Е.В. Уткина*

Современные представления о клинике и диагностике первичного васкулита центральной нервной системы ..... 85

*Е.В. Шукина, О.А. Приколота, В.А. Багрий, А.Ю. Андрусак,  
Г.С. Рыбалко, Ю.Б. Шестерина, Е.А. Стефано*

Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа ..... 97

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Масомех Баяни, Махса Асади, Насер Гхаемян, Мана Базиборон*

Сравнение результатов КТ органов грудной клетки при пневмонии, вызванной COVID-19, и гриппозной пневмонии ..... 110

*М.М. Батюшин, М.А. Трубникова, Е.И. Тарловская,  
Г.П. Арутюнов, Т.И. Батлук, Р.А. Баишкинов,  
Е.С. Мельников, А.Г. Арутюнов*

Влияние поражения почек на течение и прогноз при инфекции COVID-19 по данным международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» ..... 116

*Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, О.А. Приколота,  
А.В. Приколота, К.Э. Могилевская*

Сахароснижающая терапия и течение постковидного синдрома, есть ли связь? ..... 129

*Я.Д. Янковская, Т.А. Чеканова, М.В. Кутателадзе,  
К. Петремгвдлишвили, Т.Я. Чернобровкина*

Сложности верификации диагноза лихорадки Ку при отрицательных результатах ПЦР-тестирования ..... 136

## РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

*Е.В. Резник, В.А. Годило-Годлевский, Ю.И. Зайнуллина,  
Л.М. Михалёва, И.В. Смирнова, О.А. Васюкова, Г.Н. Голухов*

Драматический исход поздней диагностики хронического аутоиммунного тиреоидита с первичным гипотиреозом тяжелой степени ..... 144

*Е.В. Резник, А.С. Смирнова, Ю.Ю. Гудилова,  
И.Е. Байкова, Г.Н. Голухов*

Микроскопический колит: клинический случай ..... 155

С 2021 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ  
ТОЛЬКО ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2022):

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

# CONTENT

## REVIEW ARTICLES

*N.V. Fomina, A.Yu. Yakovlev, E.V. Utkina*

Modern Concepts on the Clinic and Diagnosis of Primary Vasculitis of the Central Nervous System ..... 85

*E.V. Shchukina, O.A. Prikolota, V.A. Bagrij, A.Ju. Andrusjak,  
G.S. Rybalko, Yu.B. Shesterina, E.A. Stefano*

Treatment of Patients Chronic Coronary Heart Disease and Type 2 Diabetes Mellitus ..... 97

## ORIGINAL ARTICLE

*Masomeh Bayani, Mahsa Asadi, Naser Ghaemian, Mana Baziboroun*

Comparison of Chest CT Findings between COVID-19 Pneumonia and Influenza Pneumonia ..... 110

*M.M. Batiushin, M.A. Trubnikova, E.I. Tarlovskaya,  
G.P. Arutyunov, T.I. Batluk, R.A. Bashkinov,  
E.S. Melnikov, A.G. Arutyunov*

Impact of Kidney Damage on the Course and Prognosis of COVID-19 Infection According to the International Registry «Analysis of Chronic Non-Infectious Diseases Dynamics After Covid-19 Infection in Adult Patients» ..... 116

*G.A. Ignatenko, A.E. Bagrij, O.A. Prikolota,  
A.V. Prikolota, K.E. Mogilevskaya*

Hypoglycemic Therapy and the Course of Post-Covid Syndrome, is There a Connection? ..... 129

*Ya.D. Yankovskaya, T.A. Chekanova, M.V. Kutateladze,  
K. Petremgvdlshvili, T.Ya. Chernobrovkina*

Difficulties of Q Fever Diagnostic Verification at Negative PCR Testing Results ..... 136

## ANALYSIS OF CLINICAL CASES

*E.V. Reznik, V.A. Godilo-Godlevsky, Y.I. Zaynullina,  
L.M. Mikhaleva, I.V. Smirnova, O.A. Vasyukova, G.N. Golukhov*

The Dramatic Outcome of the Late Diagnosis of the Chronic Autoimmune Thyroiditis with the Severe Primary Hypothyroidism ..... 144

*E.V. Reznik, A.S. Smirnova, Y.Y. Gudilova,  
I.E. Baykova, G.N. Golukhov*

Microscopic Colitis: A Clinical Case ..... 155

SINCE 2021, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED  
ONLY THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

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

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2022):

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

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-85-96

УДК 616.126-002-022.6-07

EDN: EOFHDP

**Н.В. Фомина<sup>1,2</sup>, А.Ю. Яковлев<sup>1</sup>, Е.В. Уткина<sup>\*1,3</sup>**<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия<sup>2</sup> — ГАУЗ Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, Кемерово, Россия<sup>3</sup> — ГАУЗ Кемеровская городская клиническая больница № 11, Кемерово, Россия

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКЕ И ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОГО ВАСКУЛИТА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**N.V. Fomina<sup>1,2</sup>, A.Yu. Yakovlev<sup>1</sup>, E.V. Utkina<sup>\*1,3</sup>**<sup>1</sup> — Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia<sup>2</sup> — Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia<sup>3</sup> — Kemerovo City Clinical Hospital № 11, Kemerovo, Russia

## Modern Concepts on the Clinic and Diagnosis of Primary Vasculitis of the Central Nervous System

### Резюме

Первичный васкулит центральной нервной системы (ПВЦНС) — редкая форма васкулита неизвестной причины, поражающего сосуды головного, спинного мозга и мозговых оболочек без системного поражения. Установлено, что средний возраст начала заболевания приходится на 50 лет. Клинические проявления зависят от калибра пораженных сосудов. Наиболее частыми начальными симптомами являются головная боль и сосудистые когнитивные нарушения, что связано с поражением сосудов малого калибра. Развитие инсульта и очаговых симптомов взаимосвязано с сосудистыми когнитивными нарушениями и проявляется поражением средних/крупных мозговых артерий. Диагностика ПВЦНС затруднена, так как симптомы васкулита за пределами центральной нервной системы встречаются редко, серологические маркеры воспаления находятся в норме. Анализ спинномозговой жидкости обычно не соответствует норме из-за умеренного неспецифического повышения уровня общего белка или количества лейкоцитов. У 97 % пациентов с ПВЦНС выявляются отклонения от нормы (инфаркты, иногда опухолевидные поражения) по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга. Ангиография имеет низкую чувствительность и низкую специфичность, так как позволяет верифицировать васкулит только средних и крупных церебральных артерий, выявляя сегментарные сужения. Для выявления воспаления кровеносных сосудов, а также для исключения других заболеваний необходимо выполнить биопсию вещества и мягких оболочек мозга.

**Ключевые слова:** *первичный васкулит центральной нервной системы, сосудистые когнитивные нарушения, головная боль, нейровизуализация, биопсия*

### 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 27.07.2022 г.

Принята к публикации 02.11.2022 г.

**Для цитирования:** Фомина Н.В., Яковлев А.Ю., Уткина Е.В. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКЕ И ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОГО ВАСКУЛИТА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(2): 85-96. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-85-96. EDN: EOFHDP

\*Контакты: Екатерина Владимировна Уткина, e-mail: goll1997.2011@mail.ru

\*Contacts: Ekaterina V. Utkina, e-mail: goll1997.2011@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-3562>

## Abstract

Primary vasculitis of the central nervous system (PACNS) is a rare form of unknown cause vasculitis that affects the vessels of the brain, spinal cord and meninges without systemic damage. It was found that the average age of the onset of the disease was 50 years. Clinical manifestations depend on the caliber of the affected vessels. The most common initial symptoms are headache and vascular cognitive impairment associated with small vessel involvement. The development of stroke and focal symptoms is interrelated with vascular cognitive impairment and manifests as the lesion of the middle/large cerebral arteries. PACNS is difficult to diagnose, since symptoms of vasculitis outside the central nervous system are rare, serologic markers of inflammation are normal. The analysis of cerebrospinal fluid is usually abnormal due to a moderate nonspecific increase in the level of total protein or the number of leukocytes. Deviations from the norm (cerebral infarction, sometimes tumor-like lesions) are detected according to the data of magnetic resonance imaging of the brain in 97% of patients with PACNS. Angiography has low sensitivity and low specificity, since it allows to verify vasculitis of only middle and large cerebral arteries, revealing segmental narrowing. To detect inflammation of the blood vessels, as well as to exclude other diseases, it is necessary to perform a biopsy of the substance and the soft membranes of the brain.

**Key words:** *primary vasculitis of the central nervous system, vascular cognitive impairment, headache, neuroimaging, biopsy*

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 27.07.2022

Accepted for publication on 02.11.2022

**For citation:** Fomina N.V., Yakovlev A.Yu., Utkina E.V. Modern Ideas About the Clinic and Diagnosis of Primary Vasculitis of the Central Nervous System. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(2): 85-96. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-85-96. EDN: EOFHDP

АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ДК — дендритные клетки, МРА — магнитно-резонансная ангиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, КТА — компьютерная ангиография, ПВЦНС — первичный изолированный васкулит (ангиит) центральной нервной системы, СОЦВ — синдром обратимой церебральной вазоконстрикции, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ЦАА — церебральная амилоидная ангиопатия, ЦНС — центральная нервная система, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость

## Введение

Васкулиты — это гетерогенная группа заболеваний, в основе которой лежит аутоиммунное повреждение сосудов, характеризующихся воспалением, некрозом сосудистой стенки, ее деформацией и склерозом, приводящим к ишемическим изменениям органов и тканей, кровоснабжаемых пораженными сосудами. Группу этих заболеваний относят к числу редких патологий: заболеваемость составляет около 4,2 случая на 100 тыс. населения в год, но при этом отмечается тенденция к их увеличению, распространенности по всему миру. Выделяют первичные (причина возникновения не установлена) и вторичные (проявления инфекционных, онкологических и ревматических заболеваний). В настоящее время в Российской Федерации отсутствует единый реестр ведения таких пациентов [1-9].

Вопросы номенклатуры и классификации васкулитов обсуждались ведущими экспертами на конференциях в Чапел-Хилле, США (Chapel Hill Consensus Conference — СНСС) еще с 1992г. Первая разработанная классификация, в основе которой лежало поражение калибра сосуда, успешно использовалась в течение двух десятилетий. В связи с накоплением новых знаний и открытий в динамически развивающейся ревматологии, возникла необходимость в разработке новой актуальной классификации. На протяжении 2010-2011гг. главными экспертами рассматривались вопросы классификации васкулитов при участии клиницистов (терапевтов, ревматологов, нефрологов, иммунологов) и патологоанатомов, имеющих наибольший опыт диагностики патологии сосудов из более 50 ведущих

медицинских центров Европы, Америки, Австралии, Китая и Японии. Таким образом, наиболее полная новая информация о существующих васкулитах была представлена в номенклатуре васкулитов на международной консенсусной конференции Чапел-Хилл 2012г. (Chapel Hill Consensus Conference — СНСС2012) [5-8]. Номенклатуру Чапел-Хилл ошибочно считают классификацией, так как она не содержит диагностических критериев, в ней отражена информация о всех формах васкулитов, в основе которой лежит диаметр поражаемого сосуда (крупные, средние и мелкие сосуды), этиология и патогенетическая особенность воспалительного процесса, поэтому она достаточно объемна и неудобна для использования в повседневной клинической работе [5-7].

Главная цель создания номенклатуры — возможность разработать единый междисциплинарный подход, систематизировать ранее накопленные сведения о заболеваниях. Основываясь на текущих данных практического использования терминов, представлений об особенностях проявлений заболеваний были пересмотрены наименования и выделены основные категории. Впервые данная современная номенклатура была дополнена новой дополнительной категорией переменный васкулит с поражением сосудов любого калибра и типа, в ней выделена категория васкулита единственного органа. В данной категории выделили кожный лейкоцитокластический ангиит, кожный артериит, первичный васкулит центральной нервной системы (ПВЦНС) изолированный аортит (отсутствуют любые признаки, указывающие на возможность ограниченного варианта системного поражения) [5-8].

Ранняя диагностика васкулитов затруднена в связи с неспецифичностью начальных проявлений и множеством схожих с другими заболеваниями (клиническими «масками») симптомов [9, 10]. Для большинства нозологических форм васкулитов не существует специфических лабораторных тестов или методов диагностики серонегативных вариантов васкулитов, поэтому для выявления заболевания рекомендовано использовать биопсию с патоморфологической оценкой биоптата; инструментальные методы диагностики (церебральная ангиография, магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная ангиография (МРА) и компьютерная ангиография (КТА), высоко-разрешающая МРТ (HR-MRI) [9, 11].

То, что казалось невозможным несколько лет назад, стало доступным благодаря разработке новых инструментальных методов диагностики, направленных не только на выявление, но и описание течения многих васкулитов (артериит Такаясу, узелковый полиартериит и др.) [10]. Редким, труднодиагностируемым, тяжелым васкулитом единственного органа является первичный васкулит центральной нервной системы (ПВЦНС) [1-4, 8, 9, 12, 13]. Развитие депрессии у пациентов, страдающих ПВЦНС, повышает риск смертности в ближайшие годы и вероятность самоубийств, ухудшает когнитивные функции и качество жизни, снижает функциональную активность, затрудняет процессы реабилитации и восстановления [12-14]. В крупном исследовании Najj-Ali R.A. et al. (2019) оценивались долгосрочные функциональные возможности, качество жизни и наличие депрессии среди пациентов (n=27), страдающих ПВЦНС в течение 5,5±4,7 лет наблюдения, с использованием индекса активности повседневной жизни (VI) Бартел, Европейского опросника оценки качества жизни (EuroQol) и шкалы оценки здоровья пациента (Patient Health Questionnaire, PHQ-9). В ходе анализа было выявлено, что 19 пациентов из 27 пациентов имели легкую степень инвалидности (70,4%) и 5 пациентов — тяжелую степень инвалидности (18,5%). Из 27 пациентов у 14 пациентов (51,9%) не наблюдалось проблем с самостоятельным передвижением и у 18 (66,7%) с самообслуживанием, у 15 (55,6%) не было ограничений при выполнении повседневной деятельности. Только 8 (29,6%) пациентов в исследуемой группе не испытывали беспокойства, а у 70% отмечались минимальные признаки депрессии [14]. Так, в исследовании С. Salvarani et al. (2015) в течение 29-летнего периода с 1983-2011гг. летальность при ПВЦНС отмечалась у 25 (15%) больных из 163 пациентов. Без лечения ПВЦНС пациенты погибали в течение года, а при очередном обострении риск летальности увеличивался [15].

При ПВЦНС наблюдается поражение сосудов любого калибра головного, редко спинного мозга и их оболочек, без вовлечения в патологический процесс сосудов других органов и систем. В научной медицинской литературе аббревиатура ПВЦНС также используется для обозначения следующих заболеваний: первичный ангиит центральной нервной системы

(ЦНС), изолированный васкулит ЦНС (ангиит) [12, 13, 16-18]. Несмотря на то, что в последнее десятилетие внимание к данной нозологической форме возросло, она по-прежнему остается редким и малоизученным заболеванием.

## Эпидемиология

Вычислить точную распространенность ПВЦНС в популяции трудно, так как не имеется специфической клинической картины, нет установленных серологических маркеров воспаления, а при проведении нейровизуализационных методов диагностики встречаются ложноположительные и/или ложноотрицательные результаты, отсутствуют общепризнанные международные стандарты, позволяющие своевременно диагностировать ПВЦНС [8, 15-20].

ПВЦНС является одним из самых редких васкулитов с предполагаемой частотой заболеваемости 2,4 случая на 1 миллион человек. В 17-летнем исследовании Salvarani С., et al. (2017) патология ПВЦНС встречалась в 64% случаев в группе из 114 пациентов, в сравнении с поражениями ЦНС, обусловленными другими васкулитами или прочими ревматическими заболеваниями [21]. Средний возраст начала заболевания составляет приблизительно 50 лет, но ПВЦНС может возникнуть в любом возрасте [21]. Классически ПВЦНС описывается как заболевание, поражающее мужчин среднего возраста, так Bernstein J.E. et al. (2020) выявили, что ПВЦНС поражает чаще мужчин в возрасте 40-60 лет [21]. В исследовании Sundaram S. et al. (2019) средний возраст 45 пациентов (68,9% мужчины) составил 36 лет [23]. Но по данным исследований Salvarani С. et al. (2017) при ретроспективном анализе когорты из 163 пациентов с ПВЦНС, которые наблюдались в клинике Mayo (Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA) в течение 29 лет, в ней преобладали женщины (n=86, 56%) [21]. Данный васкулит встречается не только у взрослых, но и у детей. Так, в работе Elbers J. et al. (2016) течение ПВЦНС было описано среди мальчиков (62-74%) [24].

## Этиология и патогенез

Причины и механизмы развития ПВЦНС изучены недостаточно, однако уже известно, что воспалению в сосудистой стенке способствуют генетические и инфекционные факторы (вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна-Барра, вирус лихорадки Западного Нила, вирус иммунодефицита человека). Данные этиологические факторы играют лишь «триггерную», т.е. провоцирующую роль в развитии этого патологического процесса. К сожалению, генетические факторы, инициирующие начало заболевания, не изучены систематически, не установлены наследственные случаи заболевания, и достоверные причины возникновения ПВЦНС остаются до настоящего времени неясными [1, 8-9, 11-13, 16-20, 24].

Под влиянием этиологических факторов запускаются аутоиммунные патогенетические механизмы

ПВЦНС, которые связаны с активацией иммунной системы и притоком в стенку сосудов активированных макрофагов и Т-лимфоцитов, преимущественно Т-хелперов, главной функцией которых является усиление иммунного ответа. Происходит самоподдерживающийся срыв толерантности к клеткам сосудов и возникает иммунный ответ, направленный против собственных компонентов (аутоантигенов), которые превращаются в мишень для Т-эффекторных клеток, что вызывает повреждение клеток сосудов, содержащих эти аутоантигены. В месте повреждения сосудов обнаруживается множество Т-эффекторных цитокинов, которые определяют функциональную активность клеток сосудов и апоптоз — программируемую клеточную гибель.

В основе развития васкулита лежит нарушение механизмов клеточного иммунитета (развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа). Во многих научных работах описывается перемещение в сосудистую стенку макрофагов и эффекторных Т-лимфоцитов, которые совместно образуют гранулемы (макрофаги, окруженные Т-лимфоцитами). В свою очередь активные макрофаги вызывают деграцию сосудистой стенки, тем самым усиливается провоспалительная активность эндотелия, и происходит гиперплазия и лимфоцитарная инфильтрация клеток эндотелия. Все эти вышеперечисленные патологические изменения ведут к развитию гранулематозного воспаления, а в последующем к развитию некротизирующего васкулита [1, 8-9, 11-13, 16-20, 24]. Интима сосудистой стенки, которая подверглась гиперплазии с последующим фиброзом, приводит к сужению просвета сосуда, к образованию новой сосудистой сети капилляров или окклюзии, что ведет к повреждению сосудистой стенки и кровоизлияниям в окружающие ткани [1, 8-9, 11-13, 16-20, 24].

## Критерии постановки и клиническая картина ПВЦНС

Первые дифференциальные диагностические критерии ПВЦНС были предложены и разработаны для мелких артерий в 1988г. американскими ревматологами Calabrese L. и Mallek J. Для постановки диагноза ПВЦНС необходимо присутствие всех трех нижеперечисленных критериев:

- 1) «наличие неврологического дефицита или психических нарушений, которые невозможно объяснить другими причинами»;
- 2) «наличие характерных ангиографических признаков (чередующиеся участки плавного расширения и сужения артерий) или гистопатологических проявлений в ЦНС»;
- 3) «отсутствие признаков системного васкулита и других заболеваний, которые могут вызвать симптомы или ангиографические признаки васкулита» [1, 8, 25, 26].

В конце XX века Calabrese L., Mallek J. ввели термин «обратимый церебральный вазоконстриктор-

ный синдром» (reversible cerebral vasoconstriction syndrome-RCVS), который имеет схожие клинические и ангиографические (сменяющиеся участки сужения и расширения сосудов) признаки проявления с ПВЦНС. Но в основе лежит идиопатический вазоспазм, а не истинный васкулит внутримозговых сосудов. В отличие от ПВЦНС данный синдром имеет доброкачественное течение и благоприятный прогноз [8, 25, 26].

Необходимо отметить, что введение в клиническую практику метода ангиографии позволило диагностировать и дифференцировать васкулиты в зависимости от размеров пораженного сосуда. В то же время ангиографически позитивны при проведении ангиографии — васкулиты крупных и средних артерий, а васкулиты мелких артерий остаются негативными, верифицировать их удается только при использовании контрастной ангиографии [8, 13, 16, 26].

С 2005-2010гг. при развитии нейровизуализационных методов диагностики (высокоразрешающей МРТ) для верификации васкулитов стало возможно определять воспаление по утолщению и накоплению контраста в стенке артерий.

При анализе информативности МРТ как метода для диагностики ПВЦНС было выявлено, что данный метод не уступает гистологическим методам диагностики по следующим критериям: чувствительность и специфичность (80 и 100 % соответственно) [8, 13, 16, 26].

В 2009г. Birnbaum J. и Hellmann D. предложили выделять достоверный (гистологический анализ образца биопсии ткани) и вероятный ПВЦНС при отсутствии биопсии, определяя признаки васкулита на ангиограмме, в сочетании с аномальными результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ) и показателями цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с соответствующими воспалению характеристиками [27].

В современной медицине применяются диагностические критерии определения васкулитов мелких артерий для разного калибра, разработанные 30 лет тому назад группой исследователей под руководством Calabrese L. и Mallek J [25]. ПВЦНС не имеет патогномичной клинической картины. В первом крупнейшем исследовании Sarti C. et al. (2020), предоставляющем подробный обзор всей литературы, доступной по ПВЦНС, авторы обобщили все истории болезни (n=585), опубликованные в базе данных медицинских публикаций Национальной медицинской библиотеки США (2002-2019 гг.) и проанализировали клиническую картину [26]. Было выявлено, что в зависимости от вовлеченных областей мозга ПВЦНС может проявляться самыми разными клиническими симптомами (рис.1). Иногда заболевание может дебютировать эпилептическими приступами [26].

Более того, тяжесть заболевания и скорость прогрессирования могут сильно различаться среди пациентов, что увеличивает неспецифичность клинических проявлений. У большинства пациентов отмечались одновременно несколько симптомов и синдромов [8, 21, 28-31].



Рисунок 1. Основные клинические симптомы ПВЦНС

Figure 1. Main clinical symptoms PVCNS

Клинические симптомы обусловлены различной степенью патологического состояния сосудов головного или спинного мозга, или менингеальных оболочек: сужение их просвета (стеноз или окклюзия); сегментарное уменьшение и расширение сосудов в диаметре; образование аневризм с последующим разрывом сосудистой стенки и кровоизлиянием в прилежащие рядом структуры [8, 13, 16, 17, 26, 28].

Развитие указанной симптоматики зависит от диаметра поражаемого сосуда. Нередко когнитивные нарушения бывают первым проявлением ПВЦНС. Более выраженные когнитивные нарушения характерны для ПВЦНС с вовлечением мелких сосудов [8, 21, 29].

Так, Salvarani C et al. (2017) и de Boysson H. et al. (2017) в своей работе обращают внимание на то, что при васкулите мелких артерий в 67-71% сосудистые когнитивные нарушения выявляются чаще и в 36-47% развиваются клинически тяжелее, чем при поражении крупных или средних артерий. Было выявлено, что сосудистые когнитивные нарушения у пациентов с ПВЦНС прогрессировали в течение месяца, иногда недели [21, 29]. В исследовании Sundaram S. et al. (2021) в ходе обследования 45 пациентов с подозрением на ПВЦНС у 19 пациентов был подтвержден диагноз с помощью метода МРТ визуализации стенки сосудистой высоким разрешением (HRVWI). При оценивании изображений наблюдалось поражение крупных (n=13), средних (n=16) и мелких (n=11) сосудов, а снижение когнитивных способностей отмечалось среди 5 (25%) наблюдаемых пациентов, что считалось неблагоприятным исходом в будущем [32].

У пациентов с ПВЦНС когнитивные нарушения часто сопровождаются психическими и аффективными расстройствами: колебание эмоций, агрессия, раздражительность, неправильная оценка действий окружающих людей и собственных, внезапный отказ от какого-либо вида деятельности, дезориентация в пространстве и времени [33].

В работе de Boysson H. et al. (2017) изучались и сравнивались клинические особенности течения ПВЦНС у 102 пациентов. У 26 (25%) пациентов наблюдалось изолированное поражение мелких сосудов и у 76 (75%) пациентов — поражение средних/крупных сосудов [29]. Выявлено, что ПВЦНС мелких артерий чаще встречается в молодом возрасте (41,5 лет), чем при ПВЦНС средних/крупных сосудов (48,5 лет),  $p = 0,04$  [29]. У 46 (45%) пациентов наблюдалось расстройство речи, у 22 (22%) пациентов — психические расстройства [29].

Отмечено, что при изолированном поражении мелких сосудов, в сравнении с поражением средних/крупных сосудов, преобладали следующие клинические симптомы: эпилептические приступы (n=20; 77%) против (n=16; 21%),  $p < 0,0001$ , дискинезия (n=9; 35%) против (n=7; 9%)  $p=0,002$ . В свою очередь, при поражении средних/крупных сосудов наблюдалось развитие: у 67 (88%) пациентов очаговый неврологический дефицит: парезы, чувствительные или атрофические нарушения ( $p = 0,0002$ ), у 64 (84%) пациентов инсульт ( $p < 0,0001$ ), у 16 (21%) пациентов бессонница ( $p = 0,03$ ), у 11 (42%) пациентов головокружения ( $p = 0,07$ ) [29]. При поражении сосудов любого диаметра в любом случае возникает головная боль. Поэтому, принимая во внимание, что головная боль (51-65%) является одной из распространенных жалоб среди пациентов в целом и связана со многими неврологическими расстройствами, необходимо учитывать характеристики головной боли, которые могли бы помочь заподозрить ПВЦНС. Головная боль часто описывается исследователями как подострая или хроническая с незаметным началом, тупая, диффузная, иногда перемежающаяся, усиливающаяся со временем, иногда похожая на мигрень, и с широким диапазоном тяжести, обычно от легкой до умеренной [34, 35]. У пациентов, уже страдающих от головной боли, она описывается как отличающаяся от той, которая обычно возникала до этого.

В свою очередь при редко встречающейся опухолевидной форме ПВДНС (5 %, средний возраст 37 лет), в основе которой лежит поражение мелких артерий, головная боль может быть острой, сильной и сопровождаться рвотой и неврологическими нарушениями (90 % эпилептические припадки) [26, 34, 36]. В основе клинических проявлений лежит отек, оказывающий давление на прилежащие структуры головного мозга. Часто данную форму ПВДНС принимают за опухоль или лимфому, поэтому своевременная диагностика опухолевидной формы ПВДНС затруднена. Громоподобная головная боль редко встречается при ПВДНС, что помогает отличить ее от других неврологических состояний, которые могут имитировать ее клиническую картину, таких как субарахноидальное кровоизлияние или синдром обратимой церебральной вазоконстрикции [25, 26, 34, 37].

По данным Тотолян Н.А. и соавт. (2013), рассматривалась диагностическая значимость клинических проявлений ПВДНС по следующим категориям — головная боль (особенно длительная, атипичная, с менингеальными или гипертензионными проявлениями, с определяемыми сроками начала их возникновения) — оценивалась как очень высокая значимость (+++); «ступенеобразно прогрессирующий синдром мультифокальной (преимущественно подкорковой) неврологической дисфункции», включающей когнитивные нарушения, нарушения иннервации зрения, псевдобульбарный синдром, двустороннюю пирамидно-экстрапирамидную дисфункцию с нарушением походки, тазовые расстройства — оценивалась как высокая значимость (++) [9].

В клинической практике выделяют редко диагностируемые варианты течения ПВДНС: изолированный васкулит спинного мозга (часто поражается грудной отдел 5 %), васкулит с картиной кровоизлияния, васкулит с депозитами амилоидного белка [20, 38, 39, 40]. Следует отметить, что в пожилом возрасте (средний возраст 65 лет) в мелких артериях коры головного мозга, в артериях мягкой и паутинной мозговой оболочки при иммунном ответе организма на бета-амилоид происходит накопление данного патологического пептида. У пациентов с данной патологией отмечается высокая распространенность когнитивных нарушений (71 %) и высокий риск развития паренхиматозного кровоизлияния (20 %) [38, 39, 40]. Течение ПВДНС зависит от калибра пораженного сосуда (табл. 1).

**Таблица 1.** Течение ПВДНС в зависимости от калибра пораженного сосуда

**Table 1.** The course of PPCNS depending on the caliber of the affected vessel

| Мелкие артерии /<br>Small arteries  | Крупные артерии /<br>Large arteries   |
|---|---|
| Прогрессирующее, долгое<br>тяжелое течение /<br>Progressive, long severe course | Монофазное, с развитием<br>фатального исхода /<br>Monophasic, with the<br>development of a fatality |

Так, у 10 % пациентов с ПВДНС по данным de Boysson H et al. (2018) наблюдалось моментальное неблагоприятное течение заболевания, проявляющегося снижением уровня бодрствования и развитием дыхательных нарушений (одышка) [20].

Редко могут возникнуть общие симптомы, указывающие на системное поражение, такие как лихорадка (14 %), похудание, сыпь, периферическая нейропатия, артрит и ночная потливость выявляются у 20 % пациентов [15, 29]. При наличии таких проявлений следует исключать вторичный характер васкулита ЦНС.

## Особенности диагностики

Диагностика строится на описанных выше критериях (Calabrese L. и Mallek J. в 1988 г.) [25]. Независимо от достижений в изучении ПВДНС постановка диагноза является сложной задачей из-за отсутствия высокочувствительных и специфических диагностических тестов. Проведение лабораторных, нейровизуализационных и гистопатологических методов важно как для подтверждения диагностических предположений ПВДНС, так и для исключения других состояний, которые могут иметь схожие черты [1, 8-9, 11-13, 16-20, 24].

## Лабораторная диагностика

Как правило, в большинстве случаев лабораторные показатели не выходят за пределы референсных значений. В отдельных случаях в общем анализе крови могут обнаруживаться критерии системного воспаления: анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличение показателя СОЭ [33, 41]. У 27-33 % пациентов наблюдается повышение белка острой фазы (С-реактивного белка), отражающее наличие воспалительного процесса в организме [33, 41]. Редко у пациентов в крови регистрируется диагностически незначимое увеличение специфических маркеров: цитоплазматических антител (АНЦА) и антинуклеарного фактора (аутоантител, способных повреждать стенку мелких сосудов) [8, 14, 42].

Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) отклоняется от нормы у 80-90 % пациентов. Согласно работе Salvarani C. et al. (2015) повышенная концентрация белка наиболее частая лабораторная находка. Так, в группе пациентов (n=101) средняя концентрация белка в спинномозговой жидкости составила 7 г/л (диапазон 1,5-10,3 г/л) [15]. Давление повышается у 50 % пациентов, а повышенное количество лимфоцитов может наблюдаться у 50-80 % [8, 15, 29]. Лимфоцитарный плеоцитоз ЦСЖ умеренный, редко превышает 250 клеток/мкл [8, 14, 15, 29]. Повышенное количество лейкоцитов и наличие нейтрофилов встречаются нечасто и, если они присутствуют, должны предупреждать о возможной инфекции [8, 42, 43].

Так, при ретроспективном анализе Shuster S. et al. (2017) среди 31 пациентов (средний возраст 45,6 лет) диагноз ПВДНС был установлен у 17 (55 %) пациентов с помощью биопсии и у 14 (45 %) — на основании

МРТ с высоким разрешением. Группа исследователей под руководством Shuster S. et al. (2017) обнаружили, что состав ЦСЖ зависит от диаметра пораженного сосуда. В ходе анализа ЦСЖ прослеживается следующая характерная особенность: при поражении мелких сосудов наблюдается цитоз (16 клеток/мкл) и содержание белка (белок 98 мг/дл), а при поражении средних/крупных сосудов отмечается снижение данных показателей в четыре раза (цитоз 4 клетки/мкл и белок 56 мг/дл) [8, 42].

Данные показатели характеризуют высокую активность патологического процесса и их определение необходимо, чтобы не упустить другие схожие заболевания (инфекционные: вирус ветряной оспы, гепатит С и В, сифилис, вирус иммунодефицита человека, туберкулез; аутоиммунные: системная красная волчанка, ревматоидный артрит; злокачественные новообразование кроветворения), в виду отсутствия специфических маркеров для определения ПВДНС [8, 14-15, 41-43].

В настоящее время ведется поиск биомаркеров, позволяющих диагностировать ПВДНС в сыворотке крови и ЦСЖ. Особое внимание нацелено на роль иммунных механизмов (Т и В — клеточный иммунитет, цитокиновый шторм) в развитии воспаления в сосудистой стенке. Имеется ограниченное количество исследований, посвященных роли дендритных клеток (ДК), находящихся в адвентиции и медиі средних и крупных артерий, в различных заболеваниях и патологических состояниях, в которых участвует иммунная система. В норме сосудистая стенка интактна к воздействию иммунной системы (не подвергается уничтожению как чужеродная ткань), но только при «неисправности» ДК, связанной с патологической стимуляцией ДК через Toll-подобные рецепторы. В ходе этого в сосудистой стенке происходит изменение структуры ДК, увеличение их количества, все это активизирует приток в стенку Т-клеток в стенку сосудов по средствам собственных сосудов (*vasa-vasorum*). Кроме этого, в месте повреждения сосуда выявляется большое количество эффекторных цитокинов (кластеры IL-6/IL-17 или IL-12/IFN- $\gamma$ ), которые участвуют в поддержании воспаления на постоянном уровне в сосудистой стенке [44-46].

Но комплексная оценка влияния данных иммунных механизмов (Т-клеточный иммунитет и цитокины) в развитии воспаления у больных ПВДНС не осуществлялась. Этому новому направлению: сосудистой иммунологии посвящены единичные работы. В свою очередь в работе T. Ruland et al. (2018) проводили оценку Т-клеточной популяции лимфоцитов в образцах крови и ЦСЖ у 2 групп сравнения. Первая группа — это пациенты (n=4) с ПВДНС с поражением крупных артерий, которым диагноз был поставлен на основании клинических симптомов, результатов церебральной ангиографии и МРТ, и исключения наличия системного поражения. В качестве контрольной группы выступали пациенты (n=4) с идиопатической интракраниальной гипертензией. При анализе полученных образцов крови и ЦСЖ у пациентов с ПВДНС наблю-

дался сниженный процент содержания CD3+ Т-клеток по сравнению с группой контроля (p = 0,029). Других изменений в популяции Т-клеток не выявлено [47].

В исследовании T. Ruland et al. (2018) определили низкое содержание белка А4-амилоида-бета (APP) в ЦСЖ у пациентов с ПВДНС. На основании полученных результатов авторы предполагают, что его отсутствие/низкое значение белка в ЦСЖ у пациентов с ПВДНС (451,44±196,21 нг/мл) по сравнению с контрольной группой (1513,7±255,55 нг/мл); t = 5,61, p = 0,0000641, может служить маркером повреждения головного мозга при ПВДНС [47].

Согласно исследованию Strunk D et al. (2018) изучался клеточный состав ЦСЖ у 18 пациентов с ПВДНС, который был подтвержден данными биопсии головного мозга (n=4) и церебральной ангиографией (n=14). Было установлено, что увеличение количества лимфоцитов в ЦСЖ коррелирует с результатами биопсии мозга (лимфоцитарной инфильтрацией) [48]. Важно отметить, что авторы сделали следующее предположение: иммунные клетки в ЦСЖ могут характеризовать иммунный процесс в ЦНС. Помимо увеличения уровня лимфоцитов в ЦСЖ у 33 % пациентов определялись антитело-секретирующие плазматические клетки, за счет интратекального синтеза Ig G. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение данного направления, так как для определения патофизиологической роли Т и В — клеточного иммунитета, цитокинов необходимо подтверждать на более крупных когортах пациентов [48].

Перспективным маркером ПВДНС в ЦСЖ в последнее время рассматривают интерлейкин-17 (IL-17). IL-17 является провоспалительным цитокином и мощным медиатором клеточного иммунитета. Так, в работе Deb-Chatterji M (2019) et al. было зафиксировано, что уровень IL-17, продуцируемого CD4+ Т-клетками в ЦСЖ был повышен у пациентов с ПВДНС (чувствительность 73 %, специфичность 100 %). Повышенные уровни IL-17 были постоянными у пациентов с активным течением и в ремиссии ПВДНС, что указывает на то, что показатель IL-17 является более специфическим биомаркером ПВДНС, чем количество клеток и/или повышение уровня белка в ЦСЖ и имеет решающее значение в патогенезе данного заболевания. Эти результаты, проверенные на более крупных когортах пациентов, позволят в будущем разработать новые терапевтические препараты на основе гуманизированных антител к IL-17 для лечения ПВДНС [49].

ЦИК обнаруживаются в крови с помощью иммуномагнитной изоляции или проточной цитометрии. Deb-Chatterji M (2019) et al. продемонстрировали, что ЦИК были значительно повышены у пациентов с активным течением ПВДНС, но снижались при успешном применении иммунодепрессивной терапии. Следовательно, эти результаты потенциально могут способствовать диагностике случаев с отрицательным результатом биопсии и контролировать успешность применения иммуносупрессивного лечения, но необходимы дальнейшие исследования с большим количеством пациентов [49].

## Церебральная ангиография

Многие клиницисты выбирают церебральную ангиографию в качестве первого инструментального метода для диагностики ПВДНС из-за относительно низкого риска по сравнению с биопсией головного мозга. Ведущим ангиографическим диагностическим критерием для васкулита считается мультифокальный, равномерный или прерывистый стеноз с чередующимися участками дилатации сосудов. Данная визуализационная картина не всегда является специфичной, так как может встречаться при других патологических процессах: при спазме и/или отеке сосудистой стенки, эмболах мозговых сосудов, поэтому для верной постановки диагноза ПВДНС необходима корреляция с клиническими и лабораторными данными [8, 13, 15-18, 21, 26]. Стоит отметить, что по данным ангиографии характерные типичные изменения для ПВДНС на ангиограммах выявляются достоверно чаще при поражении сосудов среднего/крупного калибра, чем при поражении мелких сосудов из-за ангиографически низкой способности [8, 13, 15, 16].

Так, в работе Raghavan A. et al. (2019) при сравнении двух методов (церебральная ангиография и биопсия головного мозга) участвовало 128 пациентов (средний возраст 49,8 лет) с ПВДНС. Установлено, что среди 23 пациентов, имеющих подтвержденный результат биопсии, только 5 (21,74%) пациентов имели характерную картину для ПВДНС на ангиограмме. Также при обследовании 70 пациентов с отрицательной биопсией было установлено, что только 46 пациентов имели ангиографические изменения специфичные для ПВДНС [50].

К недостаткам практического применения данного метода относят высокую инвазивность. Не рекомендуется выполнять данное исследование при заболеваниях почек, так как контрастное вещество оказывает токсическое воздействие. Следовательно, усовершенствование данного метода с повышением качества изображения и разрешающей способности позволит определять воспалительные изменения даже в артериях мелкого диаметра [1,8-9, 13, 15-17].

## Нейровизуализация

У пациентов с подозрением на ПВДНС в обязательном порядке применяется оценка изменений вещества головного мозга при МРТ, оценка церебрального кровотока в режиме магнитно-резонансной ангиографии (МРА) и компьютерной ангиографии (КТА), оценка сосудистой стенки с контрастным веществом с помощью высокоразрешающей МРТ (HR-MRI) [1, 8-9, 11, 13, 15-17, 28].

Изменения вещества головного мозга, выявляемые при МРТ неспецифичны и чаще всего регистрируются при поражении средних/крупных артерий. Так, в бассейне пораженной артерии определяются единичные или множественные очаги (гипоинтенсивные в T1 и гиперинтенсивные/гетерогенно измененные в режиме T2 или FLAIR), а при введении контрастного вещества происходит его накопление соответственно

стадии инфаркта мозга. В свою очередь при васкулите мелких сосудов определяются различные варианты: множественные инфаркты головного мозга в обоих полушариях, неправильной формы зоны субкортикального вазогенного отека (гиперинтенсивный в T2 или FLAIR, изоинтенсивный в T1), паренхиматозные кровоизлияния (от 8 до 55%) [8, 11, 15]. В исследовании Schuster S. et al. (2017) при оценке вещества головного мозга выявили атрофию в корковых и подкорковых структурах, в основе которого лежало трансмуральное воспаление мелких артерий, доказанное по результатам биопсии. Накопление контрастного вещества оболочками головного мозга чаще всего происходит при васкулите мелких сосудов, чем при поражении крупных сосудов (60-77% против 22-29%) [8, 42].

Важно отметить, что псевдотуморозная форма ПВДНС редкая патология (около 15%) и ее диагностика затруднена. Данная форма при нейровизуализации с контрастированием имитирует другие патологические состояния, такие как злокачественные опухоли, псевдоопухоли или абсцессы головного мозга [8, 12, 15].

По данным Charidimou A. et al. (2017) у 12% пациентов обнаруживаются опухолевидные очаги при диагностике ПВДНС [51]. Отличительным нейровизуализационным доказательством А-β-связанного ангиита, позволяющим различать церебральную амилоидную ангипатию (ЦАА), является отложение контрастного вещества в мягкой мозговой оболочке с инфильтрационными изменениями или без них (70% против 7%) и редкое образование лобарных кровоизлияний (7% против 62%) [39]. Согласно проведенному исследованию Salvarani C. et al. (2015) из 149 больных с ПВДНС инфаркты головного мозга были обнаружены у 80 пациентов (при поражении средних/крупных артерий — 66%, при поражении мелких артерий — 34%) [21]. В другом исследовании Schuster S. et al. (2017) при нейровизуализации методом МРТ типичная картина инфарктов головного мозга наблюдалась при поражении средних/крупных артерий (85,7%), в отличие от поражения мелких сосудов (29,4%). Следовательно, метод МРТ обладает высокой степенью чувствительности (95-100%), но имеет низкую специфичность, что требует проводить оценку сосудистого русла в режиме МР-ангиографии [42].

Стоит отметить, что при проведении МРА и КТА на ангиограммах определяются участки равномерного или слегка неравномерного стенозирования, чередующиеся с расширенными сегментами, в одной или нескольких артериях, аномалии сосудов (одиночные или множественные стенозы и/или окклюзии) [8, 11, 13, 15-17].

МРА позволяет комплексно оценивать сосудистую стенку, а КТА точнее идентифицировать степень стеноза и состояние кровотока, а также определять сеть коллатералей. В свою очередь, практическое применение МРА и КТА при поражении мелких сосудов невозможно из-за отсутствия изменений на ангиограммах. Поэтому данные методы имеют низкую специфичность, чем использование традиционной контрастной церебральной ангиографии [8, 30, 42].

Ранние описанные методы не представляют возможным отличить между собой воспалительные и невоспалительные васкулопатии. С целью дифференциальной диагностики ПВДНС и других/невоспалительных васкулопатий стали применять изучение сосудистой стенки путем ее контрастного усиления до и после при HR-MRI в режиме dark-blood-fat-sat (подавление импульса от жировой ткани и крови), что позволило улучшить визуализацию [8, 12-13, 15-18, 35]. Главным отличительным признаком при ПВДНС является гладкое, концентрическое и сегментарное утолщение сосудистой стенки с происходящим накоплением контраста и периваскулярным отеком [8, 15, 29, 42]. Noh H. et al. (2016) отметили, что накопление контрастного вещества позволяет диагностировать ПВДНС на ранней стадии развития патологического процесса, когда контрастная церебральная ангиография неэффективна [30]. Кроме этого, этот феномен позволяет провести дифференциальную диагностику между атеросклерозом, так в отличие от ПВДНС атеросклеротическая бляшка располагается эксцентрично, наблюдается локальное утолщение сосудистой стенки без признаков периваскулярного отека, а контраст накапливается в зависимости от ее состава (от умеренной до высокой интенсивности) [8, 12-13, 15-18, 35, 42]. Предполагается дальнейшее развитие и повышение разрешающей способности данного метода в клинической практике, что сделает возможным определять воспаление мелких артерий.

### Биопсия головного мозга

На сегодняшний день золотым методом диагностики ПВДНС остается биопсия головного мозга, но она выявляет диагностические гистопатологические

аномалии только в 50-75% случаев [13]. Так как церебральная ангиография при поражении мелких артерий неэффективна (дает отрицательные результаты), проведение биопсии головного эффекта является одним из главных методов верификации [14, 15, 25].

Биопсия сосудов головного мозга часто бывает малоинформативна, в 50% случаев ложноотрицательная, при взятии образца из неповрежденной области из-за фокального и/или сегментарного поражения. Следовательно, единственный полученный отрицательный биопсийный результат не исключает диагноз ПВДНС. Чтобы снизить частоту ложноотрицательных результатов, используют следующие дополнительные методы: выполнение МРТ с целью поиска аномалии в предполагаемой области поражения, проведение лемпоменингеальной пробы (повышается уровень диагностирования до 87%). В большинстве случаев биопсию проводят для дифференциального диагноза с такой патологией как системный васкулит (аутоиммунный или инфекционный), невоспалительные васкулопатии (синдром обратимой церебральной вазоконстрикции) или злокачественные новообразования (лимфопролиферативные заболевания) [8, 23, 29].

Морфологически ПВДНС подразделяется на три наиболее часто встречающихся гистопатологических варианта: гранулематозный васкулит, лимфоцитарный васкулит, некротизирующий васкулит (рис. 2). Могут встречаться смешанные варианты. Гистологические паттерны остаются стабильными с течением времени, что позволяет предположить, что эти паттерны не отражают разные фазы заболевания [12-13, 15-18, 24].

Морфологические изменения при ПВДНС обнаруживаются в артериях среднего калибра и в артериолах. Редко встречается поражение вен (эндотелий интактен), в единичных случаях определяются изолированное

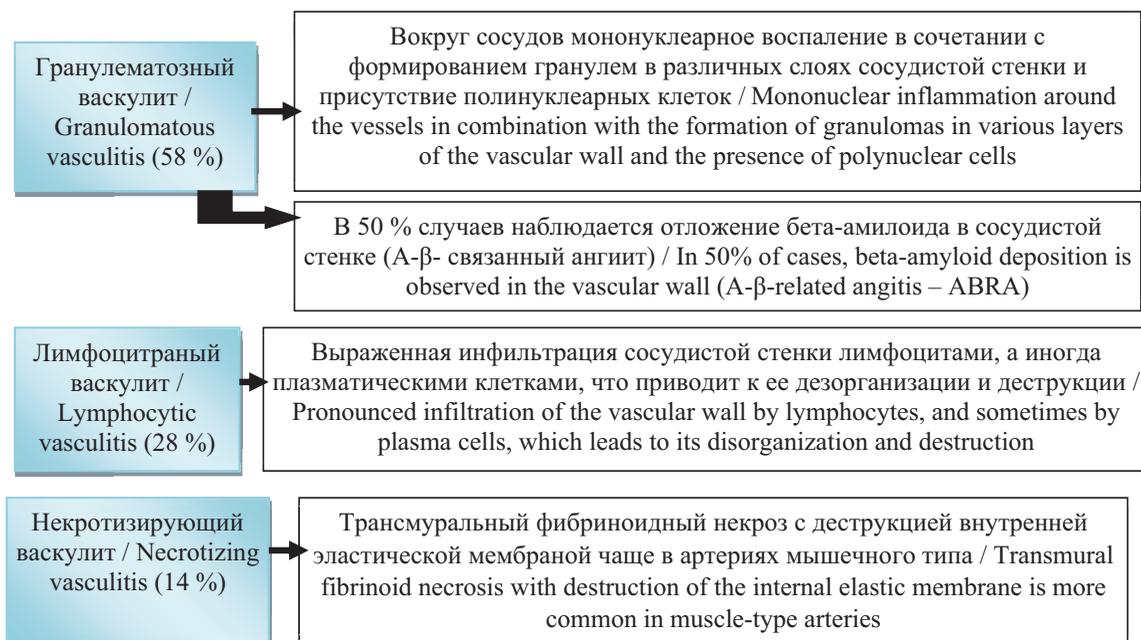


Рисунок 2. Гистопатологические варианты ПВДНС  
 Figure 2. Histopathological variants of PVCNS

повреждение вен среднего калибра белого вещества головного мозга [51]. Так, в исследовании Mlakar J et al. (2016) впервые описан клинический случай ПВЦНС гранулематозного воспаления вен (флебит) у 22-летней женщины, проявляющийся острой головной болью. При морфологическом исследовании биоптата была обнаружена васкулоцентрическая мононуклеарная инфильтрация, сопровождающаяся хорошо сформированными гранулемами и/или многоядерными гигантскими клетками через стенку сосуда [8, 52].

Отложение амилоида  $\beta$ -A4 часто наблюдается при гранулематозном васкулите, но не является уникальным для этой формы, поэтому проведение биопсии необходимо для дифференциальной диагностики с церебральной амилоидной ангиопатией (ЦАА). Отличительной гистологической особенностью, позволяющей отличить ЦАА от ПВЦНС является периваскулярная воспалительная реакция (инфильтрация моно- и полинуклеарными клетками), при которой нехарактерно образование гранулем [8, 39-41, 52].

Заболеемость лимфоцитарным васкулитом занимает второе место среди гистопатологических вариантов поражения ПВЦНС и характеризуется выраженным лимфоцитарным воспалением с редкими плазматическими клетками, обычно расположенными в нескольких слоях. Реже всего встречается некротизирующий васкулит, который проявляется трансмуральным фибриноидным некрозом, напоминающим узелковый полиартериит. Развитие и прогрессирование некротизирующего васкулита ведет к образованию внутримозговых кровоизлияний и формированию микроаневризм (12%). В 40-51% случаев наблюдается ишемия в биоптатах головного мозга при ПВЦНС [8, 12, 13, 16, 18].

В работу С. Salvarani et al. (2015) включены результаты ретроспективного анализа 163 пациентов с ПВЦНС, обследованных в клинике Майо с 1983 по 2011 г. При поступлении у пациентов наблюдалась разнообразная неврологическая симптоматика (головная боль, когнитивные нарушения и другие). ПВЦНС выставлялся на основании наличия трансмурального деструктивного воспалительного инфильтрата в стенке артерий в биопсийном материале головного, спинного мозга или сегментарного сужения гладкой стенки артерии, дилатацией или окклюзией церебральных артерий по данным ангиограммы в отсутствие изменений стенки артерий, характерных для атеросклероза.

При дообследовании исключены пациенты с признаками системных заболеваний (системная красная волчанка и другие) и инфекций. У пациентов в анамнезе не было воздействия вазоактивных веществ, отсутствовали мигренозные и громоподобные головные боли. Конечной точкой клинического исследования являлась смерть пациента или последняя госпитализация (средняя продолжительность наблюдения 12 месяцев диапазон: 0-13,7 лет). Так, при наблюдении в течение 12 месяцев у 163 пациентов с ПВЦНС образцы тканей головного или спинного мозга для биопсии были получены у 81 пациента. При этом при биопсии только у 58 (72%) пациентов выявлен ПВЦНС.

При анализе полученного биопсийного материала были обнаружены следующие гистопатологические варианты: гранулематозный васкулит у 34 (59%) пациентов (отложение бета-амилоида в сосудистой стенке у 20 (34%) больных), лимфоцитарный васкулит — у 13 (22%) пациентов, некротизирующий васкулит — у 10 (17%) пациентов, сочетание гранулематозного и некротизируемого васкулита наблюдалось — у 1 больного [15].

В свою очередь у 105 пациентов диагноз ПВЦНС был установлен с помощью церебральной ангиографии, в том числе у 82 пациентов, которым первоначально не проводилась биопсия. У 23 пациентов без признаков васкулита по данным биопсии на ангиограмме были обнаружены признаки васкулита [15].

Несмотря на то, что биопсия головного мозга и мозговых оболочек является золотым стандартом диагностики ПВЦНС и обладает высокой специфичностью, её чувствительность при диагностике данного заболевания недостаточно высока и составляет 53-63% и 50-70% по данным разных источников [8, 13, 14].

## Заключение

Несмотря на полученные новые знания о клинике и методах диагностики ПВЦНС, данный васкулит остается недостаточно изученным. Раннее распознавание таких неспецифических основных клинических признаков ПВЦНС как головная боль, когнитивная дисфункция и продолжительные неврологические расстройства (транзиторная ишемическая атака, афазия, судороги, атаксия, острый гемипарез, полусенсорная потеря, потеря мелкой моторики, гемифациальная слабость и др.) позволит своевременно выявлять пациентов с подозрением на данное заболевание, назначать им клиничко-лабораторные, инструментальные методы обследования, включая биопсию головного мозга. Вовремя неустановленный диагноз ПВЦНС в течение года ведет к инвалидизации и/или смерти пациента. Значительная часть пациентов с ПВЦНС нетрудоспособна или имеет трудности при выполнении профессиональной деятельности. Развитие и прогрессирование ПВЦНС ведет к развитию когнитивных нарушений, депрессии, повышенной тревожности, все это приводит к значительному снижению качества жизни пациентов и их семей. Учитывая отсутствие специфичных маркеров в крови и цереброспинальной жидкости, а также неспецифичность результатов церебральной ангиографии; ограничение применения нейровизуализационных методов (изменения вещества головного мозга при МРТ, оценка церебрального кровотока в режиме магнитно-резонансной ангиографии (МРА) и компьютерной ангиографии (КТА), оценка сосудистой стенки с контрастным веществом с помощью высокоразрешающей МРТ (HR-MRI)); затруднение использования биопсии головного мозга как рутинного метода обследования из-за высокой инвазивности.

Несмотря на перечисленные ограничения, в каждом индивидуальном случае должен быть сформулирован клинический диагноз, даже если он является

вероятным или спорным и проведены лабораторно-инструментальные исследования для исключения/подтверждения ПВЦНС.

В настоящее время продолжают клинические исследования по определению триггерных факторов и патогенетических механизмов развития патологического процесса, происходящего в сосудистой стенке при ПВЦНС, возможно, в будущем это позволит выявить специфические чувствительные биомаркеры повреждения сосудистой стенки и разработать на их основе новые диагностические алгоритмы или усовершенствовать ранее утвержденные критерии диагностики ПВЦНС.

#### Вклад авторов:

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

**Фомина Н.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2139-5446>): концепция исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка черновика рукописи

**Яковлев А.Ю.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4487-0521>): кооперация авторского состава, написание и редактирование обзора

**Уткина Е.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-3562>): сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка черновика 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

**Fomina N.V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2139-5446>): the concept of the research, data mining, analysis and interpretation, preparation of a draft of the manuscript

**Yakovlev A.Yu.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4487-0521>): data mining, analysis and interpretation, preparation of a draft of the manuscript

**Utkina E.V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-3562>): creation of the idea of the manuscript, writing the article, final editing.

**Kulikova S.O.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9252-2452>): data mining, analysis and interpretation, preparation of a draft of the manuscript

#### Список литературы/Referents:

1. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 464 с. Nasonov E.L. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; 464 p. [in Russian].
2. Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Vasculitis-What Do We Have to Know? A Review of Literature. *Int J Low Extrem Wounds*. 2018; 17(4): 218-226. doi: 10.1177/1534734618804982.
3. Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018; 32(1): 3-20. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.003.
4. Demir S, Sönmez HE, Özen S. Vasculitis: Decade in Review. *Curr Rheumatol Rev*. 2019; 15(1): 14-22. doi: 10.2174/1573397114666180726093731.
4. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013; 17(5): 603-606. doi: 10.1007/s10157-013-0869-6.
5. Holl-Ulrich K. Vaskulitis: Neue Nomenklatur der Chapel-Hill-Konsensuskonferenz 2012 [Vasculitis: New nomenclature of the Chapel Hill consensus conference 2012]. *Z Rheumatol*. 2014; 73(9): 823-33; doi: 10.1007/s00393-014-1477-x.
6. Моисеев С.В., Семенова Е.Н., Новиков П.И. Актуальная номенклатура системных васкулитов — рекомендации международной консенсусной конференции (Чапел-Хилл, 2012). *Клиническая нефрология*. 2013; (2): 41-46. Moiseev S.V., Semenova E.N., Novikov P.I. Current nomenclature of systemic vasculitis — recommendations of the International Consensus Conference (Chapel Hill, 2012). *Clinical nephrology*. 2013; (2): 1-46. [in Russian].
7. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Легенко М.С. Первичный васкулит центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(8): 113-123. doi: 10.17116/jnevro2019119081113. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Legenko M.S. Primary vasculitis of the central nervous system. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2019; 119(8): 113-123. doi: 10.17116/jnevro2019119081113 [in Russian].
8. Тотолян Н.А., Готовчиков А.А., Кодзаева А.Ю. и др. Диагностика изолированного ангиита центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013; 113(2-2): 32-42. Totolyan N.A., Gotovchikov A.A., Kodzaeva A.Yu. et al. Diagnosis of isolated angiitis of the central nervous system. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2013; 113(2-2): 32-42 [in Russian].
9. Ferro F, Quartuccio L, Monti S, Delvino P, Di Cianni F, Fonzetti S, La Rocca G, Posarelli C, Treppo E, Talarico R, Baldini C. One year in review 2021: systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021; 129(2):3-12. doi: 10.55563/clinexp/rheumatol/v1tpfo.
10. Abdel Razek AA, Alvarez H, Bagg S, Refaat S, Castillo M. Imaging spectrum of CNS vasculitis. *Radiographics*. 2014; 34(4): 873-94. doi: 10.1148/rg.344135028.
11. Cho TA, Jones A. CNS vasculopathies: Challenging mimickers of primary angiitis of the central nervous system. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020; 34(4): 101569. doi: 10.1016/j.berh.2020.101569.
12. Rice CM, Scolding NJ. The diagnosis of primary central nervous system vasculitis. *Pract Neurol*. 2020; 20(2): 109-114. doi: 10.1136/practneurol-2018-002002.
12. Hajj-Ali RA, Saygin D, Ray E, et al. Long-term outcomes of patients with primary angiitis of the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 117(2): 45-51.
13. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson T, et al. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(21): e738. doi: 10.1097/MD.0000000000000738.
14. Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis — An update on diagnosis, differential diagnosis and treatment. *J Neurol Sci*. 2021; 424: 117422. doi: 10.1016/j.jns.2021.117422.
15. Zuber M. Vasculitides primitives du système nerveux central [Primary vasculitis of central nervous system]. *Rev Prat*. 2021; 71(4): 419-423.
16. Takeshita Y. [Primary Central Nervous System Vasculitis]. *Brain Nerve*; 73(5): 511-515. Japanese. doi: 10.11477/mf.1416201793.
17. Wan C, Su H. A Closer Look at Angiitis of the central nervous system. *Neurosciences (Riyadh)*. 2017 Oct; 22(4): 247-254. doi: 10.17712/nsj.2017.4.20170052.
18. Paul SA, Roy D, Mondal GP, et al. Primary angiitis of central nervous system — A challenging diagnosis. *J Neuroimmunol*. 2022; 366: 577844. doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.577844.

19. Salvarani C., R. Brown Jr R.D., Hunder G.G. Adult Primary Central Nervous System Vasculitis. *The Israel Medical Association Journal*. 2017; 19(7): 448-453.
20. Bernstein JE, Podkovik S, Kashyap S, et al. Primary Angiitis of the Central Nervous System Presenting as a Cerebral Mass Lesion: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2020; 12(6): e8511. doi: 10.7759/cureus.8511.
21. Sundaram S, Menon D, Khatri P et al. Primary angiitis of the central nervous system: Clinical profiles and outcomes of 45 patients. *Neurol India*. 2019; 67(1): 105-112. doi: 10.4103/0028-3886.253578.
22. Elbers J, Armstrong D, Yau I, et al. Vascular Imaging Outcomes of Childhood Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Pediatr Neurol*. 2016; 63: 53-59. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.06.009.
23. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)*. 1988; 67(1): 20-39. doi: 10.1097/00005792-198801000-00002.
24. Sarti C, Picchioni A, Telese R, et al. "When should primary angiitis of the central nervous system (PACNS) be suspected?": literature review and proposal of a preliminary screening algorithm. *Neurol Sci*. 2020; 41(11): 3135-3148. doi: 10.1007/s10072-020-04583-3.
25. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol*. 2009; 66(6): 704-9. doi: 10.1001/archneurol.2009.76.
26. Сорокин Ю.Н. Поражение центральной нервной системы при васкулитах. *Международный неврологический журнал*. 2020; 16(2): 80-91, doi: 10.22141/2224-0713.16.2.2020.200968. Sorokin Yu.N. Defeat of the central nervous system in vasculitis. *International Neurological Journal*. 2020; 16(2): 80-91. doi: 10.22141/2224-0713.16.2.2020.200968 [in Russian].
27. de Boysson H, Boulouis G, Aouba A, et al. Adult primary angiitis of the central nervous system: isolated small-vessel vasculitis represents distinct disease pattern. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(3): 439-444. doi: 10.1093/rheumatology/kew434.
28. Noh HJ, Choi JW, Kim JP, et al. Role of high-resolution magnetic resonance imaging in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Clin Neurol*. 2014; 10(3): 267-71. doi: 10.3988/jcn.2014.10.3.267.
29. Beuker C, Schmidt A, Strunk D, et al. Primary angiitis of the central nervous system: diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018; 11: 1756286418785071. doi: 10.1177/1756286418785071.
30. Sundaram S, Kumar PN, Sharma DP, et al. High-Resolution Vessel Wall Imaging in Primary Angiitis of Central Nervous System. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021; 24(4): 524-530. doi: 10.4103/aian.AIAN\_106\_21.
31. Twilt M, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in adults and children. *Handb Clin Neurol*. 2016; 133: 283-300. doi: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00016-5.
32. Diamanti S, Longoni M, Agostoni EC. Leading symptoms in cerebrovascular diseases: what about headache? *Neurol Sci*. 2019; 40(Suppl 1): 147-152. doi: 10.1007/s10072-019-03793-8.
33. Byram K, Hajj-Ali RA, Calabrese L. CNS Vasculitis: an Approach to Differential Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2018; 20(7): 37. doi: 10.1007/s11926-018-0747-z.
34. Molloy ES, Singhal AB, Calabrese LH. Tumour-like mass lesion: an under-recognised presentation of primary angiitis of the central nervous system. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(12): 1732-5. doi: 10.1136/ard.2008.096800.
35. Santos L, Azevedo E. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome — A narrative revision of the literature. *Porto Biomed J*. 2016; 1(2): 65-71. doi: 10.1016/j.pbj.2016.04.002.
36. Chwalisz BK. Cerebral amyloid angiopathy and related inflammatory disorders. *J Neurol Sci*. 2021; 424: 117425. doi: 10.1016/j.jns.2021.117425.
37. Salvarani C, Morris JM, Giannini C, et al. Imaging Findings of Cerebral Amyloid Angiopathy, A $\beta$ -Related Angiitis (ABRA), and Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: A Single-Institution 25-Year Experience. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(20): e3613. doi: 10.1097/MD.00000000000003613.
38. Nouh A, Borys E, Gierut AK, et al. Amyloid-Beta related angiitis of the central nervous system: case report and topic review. *Front Neurol*. 2014; 5: 13. doi: 10.3389/fneur.2014.00013.
39. Limaye K, Samaniego EA, Adams HP Jr. Diagnosis and Treatment of Primary Central Nervous System Angiitis. *Curr Treat Options Neurol*. 2018; 20(9): 38. doi: 10.1007/s11940-018-0522-5.
40. Schuster S, Bachmann H, Thom V, et al. Subtypes of primary angiitis of the CNS identified by MRI patterns reflect the size of affected vessels. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(9): 749-755. doi: 10.1136/jnnp-2017-315691.
41. Wang Q, Wang Z, Wang K, et al. Characteristics of mass lesion presentation of primary angiitis of the central nervous system: A single center 11-year retrospective case-series study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020; 199: 106297. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106297.
42. Karassa FB, Pelechas E, Zouzou G. The Immunogenetics of Vasculitis. *Adv Exp Med Biol*. 2022; 1367: 299-334. doi: 10.1007/978-3-030-92616-8\_11.
43. Lacolley P, Regnault V, Nicoletti A, et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovasc Res*. 2012; 95(2): 194-204. doi: 10.1093/cvr/cvs135.
44. Deng J, Ma-Krupa W, Gewirtz AT, et al. Toll-like receptors 4 and 5 induce distinct types of vasculitis. *Circ Res*. 2009; 104(4): 488-95. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.185777.
45. Ruland T, Wolbert J, Gottschalk MG, et al. Cerebrospinal Fluid Concentrations of Neuronal Proteins Are Reduced in Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Front Neurol*. 2018; 9: 407. doi: 10.3389/fneur.2018.00407.
45. Strunk D, Schulte-Mecklenbeck A, Golombeck KS, et al. Immune cell profiling in the cerebrospinal fluid of patients with primary angiitis of the central nervous system reflects the heterogeneity of the disease. *J Neuroimmunol*. 2018; 321: 109-116. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.06.004.
46. Deb-Chatterji M, Schuster S, Haeussler V, et al. Primary Angiitis of the Central Nervous System: New Potential Imaging Techniques and Biomarkers in Blood and Cerebrospinal Fluid. *Frontiers in neurology*. 2019; 10: 568. doi: 10.3389/fneur.2019.00568.
47. Raghavan A, Wright JM, Huang Wright C, et al. Concordance of angiography and cerebral biopsy results for suspected primary central nervous system vasculitis: A multi-center retrospective review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019; 185: 105482. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105482.
48. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2017; 140(7): 1829-1850. doi: 10.1093/brain/awx047.
48. Mlakar J, Zorman JV, Matičić M, et al. Central nervous system granulomatous phlebitis with limited extracranial involvement of the heart and lungs: An autopsy case. *Neuropathology*. 2016; 36(1): 88-92. doi: 10.1111/neup.12234.

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-97-109  
УДК 616.12-005.4-036.12+616.379-008.61-08  
EDN: ISYXZU



Е.В. Щукина\*, О.А. Приколота, В.А. Багрий, А.Ю. Андрусак,  
Г.С. Рыбалко, Ю.Б. Шестерина, Е.А. Стефано

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский Университет им. М. Горького», Донецк, ДНР

## ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

E.V. Shchukina\*, O.A. Prikolota, V.A. Bagrij, A.Ju. Andrusjak,  
G.S. Rybalko, Yu.B. Shesterina, E.A. Stefano

State Educational Institution of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

## Treatment of Patients Chronic Coronary Heart Disease and Type 2 Diabetes Mellitus

### Резюме

Сочетание хронической ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа у пациента имеет высокую медицинскую значимость и привлекает к себе растущее внимание мирового врачебного сообщества. Серьезные изменения, произошедшие в лечебной тактике у пациентов, имеющих сочетание ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа, требуют пристального внимания. Современные подходы к терапии этой группы пациентов включают в себя направления, улучшающие сердечно-сосудистый прогноз (изменение образа жизни, прием антитромботических препаратов, антигипертензивной терапии, гиполипидемических средств — статинов и нестатиновых гиполипидемических препаратов (которые показаны пациентам, тяжело переносящим лечение статинами), сахароснижающих препаратов), а также внимательное ведение синдрома стабильной стенокардии (прием антиангинальных средств, оценка возможностей реваскуляризации). Новая линия сахароснижающих препаратов обладает высокими кардиопротекторными свойствами, снижает интенсивность поражения сосудистого русла (вазопротекция), оказывает ренопротекцию. Стратегия выбора сахароснижающих препаратов претерпела ряд изменений и в данный момент обозначается, как «дифференцированная», что подразумевает необходимость выбора препарата с наибольшими органопротективными свойствами. Достижение целевых уровней гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в границах 7,0-8,0% ассоциировано с наименьшим уровнем смертности пациентов. Кроме того, пациентам с сахарным диабетом 2 типа, в особенности имеющим ишемическую болезнь сердца, рекомендовано свести к минимуму эпизоды развития гипогликемических состояний. Данное сообщение ставит перед собой задачу подробно обсудить основные подходы к ведению пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, а также подходы к улучшению сердечно-сосудистого прогноза.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый прогноз

### 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 27.05.2022 г.

Принята к публикации 09.12.2022 г.

**Для цитирования:** Щукина Е.В., Приколота О.А., Багрий В.А. и др. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(2): 97-109. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-97-109. EDN: ISYXZU

\*Контакты: Елена Викторовна Щукина, e-mail: schukina.elena@mail.ru

\*Contacts: Elena V. Shchukina, e-mail: schukina.elena@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-6155>

## Abstract

The combination of chronic coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus in a patient has high medical importance, because relevance of the problem increases every year. Modern requirements for the provision of high-quality medical care to patients with combined pathology require attentive assessment: we can't deny the pathophysiological relationship of both diseases. Serious changes that occurred in the treatment tactics in relation to such patients require close attention of the medical community. Modern approaches of the therapy of this group of patients include treatment directions that improve the cardiovascular prognosis (lifestyle changes, anti-platelet therapy, antihypertensive therapy, statins and nonstatin lipid-lowering agents, which are indicated for patients who are difficult to tolerate statin treatment, glucose-lowering drugs), as well as careful management of stable angina syndrome (using of antianginal drugs, assessing the possibilities of revascularization). The therapeutic tactics of the new revision offers promising perspective regimens for taking antiplatelet therapy, lipid-lowering drugs. The new line of glucose-lowering drugs has high cardioprotective properties, reduces the intensity of vascular lesions (vasoprotection), and has renoprotective properties. The strategy of choosing glucose-lowering drugs has also undergone some changes: at the moment it is designated as «differentiated», which implies choosing a drug with the highest organoprotective properties. Achievement of target HbA<sub>1C</sub> levels in the range of 7.0-8.0% is associated with the lowest patient mortality rate. In addition, to patients with type 2 diabetes mellitus, especially group with coronary heart disease, advised to minimize episodes of hypoglycemic conditions. Aim of this statement is to discuss in detail progressive approaches in the treatment of patients with chronic coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** *coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, cardiovascular prognosis*

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 27.05.2022

Accepted for publication on 09.12.2022

**For citation:** Shchukina E.V., Prikolota O.A., Bagriy V.A. et al. Treatment of Patients Chronic Coronary Heart Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(2): 97-109. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-97-109. EDN: ISYXZU

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1, АСК — ацетилсалициловая кислота, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДНП — диабетическая нефропатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иДПП-4 — Ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2, КА — коронарная артерия. ЛЖ — левый желудочек, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HbA<sub>1C</sub> — гликозилированный гемоглобин, β-АБ — бета-адреноблокаторы, ω3-ПНЖК — ω3-полиненасыщенные жирные кислоты

## Введение

Проблема сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета 2 типа (СД2) имеет высокую социальную значимость, привлекает растущее внимание мирового врачебного сообщества. Несмотря на существование и регулярное обновление отдельных Рекомендаций по каждому из этих состояний, в 2020 г. экспертами American Heart Association (АНА — Американская Ассоциация Сердца) опубликован особый документ (scientific statement), определяющий принципы лечения пациентов со стабильной ИБС и СД2. Теснейшая патофизиологическая взаимосвязь ИБС и диабета позволяет ряду специалистов ставить вопрос о неизбежности развития коронарных поражений при СД2. В течение последних лет во взглядах на лечебную тактику у пациентов обсуждаемой категории произошли серьезные изменения, предложены дополнительные перспективные режимы применения антитромботических и гиполипидемических препаратов, появились сахароснижающие средства с убедительными кардио-, вазо- и ренопротекторными эффектами. В то же время, реальное состояние оказания помощи пациентам с ИБС и диабетом во многих случаях не соответствует современным требованиям. Так, по данным последнего реестра EUROASPIRE V, значительная доля таких лиц не получает необходимых кардиопротекторных

препаратов, а частота достижения целевых цифр артериального давления (АД), холестерина (ХС) и гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1C</sub>) «далека от желаемой» [1].

Целью настоящего сообщения явилось обсуждение современных подходов к лечению пациентов с хронической ИБС и СД2. При рассмотрении этих вопросов авторы не только опирались на упоминавшийся выше документ American Heart Association, но широко использовали другие современные рекомендации [1, 2].

## Подходы, улучшающие сердечно-сосудистый прогноз

### Изменения образа жизни

Изменения образа жизни, включая отказ от курения, рациональное питание, снижение избыточной массы тела, контроль психоэмоциональных стрессов, дозированную физическую активность, являются краеугольным камнем лечения пациентов как с СД2, так и с ИБС.

**Отказ от курения** — настоятельная мера для всех пациентов с СД2, независимо от наличия у них ИБС.

Убедительно продемонстрированы многообразные неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты курения. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), курение ассоциировано с достоверным повышением риска повторного ИМ на 51 % [3]. Прекращение курения значительно снижает коронарный риск, который достигает уровня у некурящих спустя около трех лет после отказа от этой привычки. Благоприятные эффекты прекращения курения не зависят от наличия СД2. Отказ от курения может сопровождаться умеренным повышением массы тела (около 5 кг), что для части пациентов может составлять проблему. Показано, что это повышение массы тела даже у лиц с СД2 и ожирением не ослабляет степени снижения сердечно-сосудистого риска, достигаемой при отказе от курения [3].

**Рациональное, сбалансированное и здоровое питание** рассматривается как «самый недорогой и естественный» подход к уменьшению клинических проявлений и темпа прогрессии СД2 и его микрососудистых и макрососудистых осложнений. При реальном воплощении диетических рекомендаций степень снижения  $HbA_{1c}$  сходна с таковой, достигаемой при использовании лекарственных препаратов, либо даже превосходит ее; приверженность здоровому питанию существенно уменьшает потребность в дорогостоящих препаратах. В исследовании по первичной профилактике PREDIMED (7447 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, из них 3614 — с СД2) применение средиземноморской диеты обеспечивало 30 % снижение риска развития комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт; этот благоприятный эффект от наличия диабета не зависел [4]. Выбор продуктов может основываться на учете «хлебных единиц», широко представленных в специальных таблицах. В рационе пациентов с СД2 считают необходимым увеличение овощей и фруктов (в первую очередь — некрахмалистых), пищевых волокон, бобовых, растительных белков, ненасыщенных жиров, орехов; ограничиваются обработанные мясные продукты (колбасные изделия и др.), максимально советуют уменьшить потребление рафинированных углеводов, сладких напитков. Практическое воплощение разработанных диетических рекомендаций — длительный и непростой процесс. Для изменения пищевых предпочтений при устойчивости пациента может потребоваться не менее 2-8 месяцев. Для повышения вероятности успеха необходимо обеспечить гибкость предоставляемых рекомендаций, доступность разъяснений и готовность к многократному повторению попыток. Наличие времени у врача, равнодушие и сочувствие к пациенту — неперемное условие для реализации диетических планов [4].

Важным компонентом немедикаментозных рекомендаций для многих пациентов с СД2 и ИБС (в особенности, для имеющих артериальную гипертонию — АГ и/или диабетическую нефропатию — ДНП) является ограничение поваренной соли (<5 г хлорида натрия в сутки). Потребление данного уровня соли достаточно

хорошо переносится, не оказывает неблагоприятных биологических эффектов, способствует снижению АД, уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, замедляет темп прогрессии почечных поражений, увеличивает органопротекторное действие блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышает эффективность диуретической терапии. Пациентам важно объяснять, что при соблюдении ограничения поваренной соли спустя 4-6 недель происходит снижение порога ее индивидуального вкусового восприятия и, в дальнейшем, низкосолевой рацион становится вполне комфортным [5].

**Контроль психоэмоциональных стрессов и нарушений сна.** Эпидемиологические данные (исследования REGARDS, ADDITION) свидетельствуют об отчетливой связи макрососудистых осложнений СД2 (включая ИМ, инсульт, необходимость в реваскуляризации и ампутации конечности) с проявлениями депрессии и психосоциального дистресса. Пока механизмы такой ассоциации остаются недостаточно ясными; вопрос о влиянии коррекции этих нарушений на течение ИБС при СД2 также требует уточнения.

Определенное место среди требующих контроля неблагоприятных факторов у пациентов с диабетом отводят нарушениям сна, нередко тесно связанным с наличием ожирения. Показана их ассоциация с гиперактивностью симпатической системы, провоспалительными реакциями, эндотелиальной дисфункцией. Коррекция синдрома обструктивного апноэ во сне благоприятно влияет на уровни АД и оказывает ряд позитивных кардиометаболических эффектов. Иные проблемы со сном, включая его недостаточную продолжительность, могут сопровождаться неблагоприятным влиянием на липидный профиль, инсулинорезистентность и вегетативный баланс, что весьма важно для лиц с сочетанием СД2 и ИБС [6].

**Регулярная дозированная физическая активность** у лиц с СД2 способствует снижению уровней гликемии, АД и маркеров воспаления, нормализации массы тела, улучшению параметров липидного профиля и показателей мышечной силы, уменьшает склонность к депрессии, улучшает качество жизни, благоприятно влияет на прогноз. Многие пациенты с диабетом и ИБС склонны к малоподвижному образу жизни. Действующие в настоящее время рекомендации по ведению пациентов как с СД2, так и со стабильной ИБС, предусматривают в качестве необходимого элемента лечебной тактики (1) в период бодрствования — прерывание длительного состояния покоя каждые 30 минут выполнением легкой физической нагрузки и (2) суммарно — соблюдение не менее 150 минут в неделю умеренной или значительной физической активности [7, 8].

**Снижение массы тела** — важный компонент лечения пациентов СД2 с ИБС, имеющих ожирение. Основными подходами считают низкокалорийную диету (обычно 1200-1500 ккал/день для женщин и 1500-1800 ккал/день для мужчин, при дефиците энергии

около 500 ккал/день), увеличение физических нагрузок, изменение пищевых привычек и поведения. Начальной целью в ходе контролируемого снижения массы тела считают ее уменьшение на 5-10% за 6 месяцев. Реже, при неэффективности этих подходов, используются медикаментозная терапия и бариатрическая хирургия (обычно у лиц с индексом массы тела  $\geq 35$ -40 кг/м<sup>2</sup>) [8, 9].

### Антитромботические препараты

СД2 в настоящее время рассматривают как генерализованное протромботическое состояние. Присущие диабету гипергликемия и гиперинсулинемия оказывают неблагоприятные эффекты на эндотелий сосудов, нарушают атеропротекторные NO-зависимые регуляторные механизмы, способствуют формированию провоспалительных и вазоконстрикторных влияний, что в совокупности благоприятствует атеротромбозу. С СД2 ассоциирован ряд дефектов рецепторного аппарата тромбоцитов, дисрегуляция их функций адгезии, активации и агрегации, усиление разрушения и уменьшение продолжительности существования тромбоцитов, относительное увеличение в циркуляции количества крупных незрелых форм тромбоцитов. Надежды в отношении блокирования протромботических эффектов диабета связывают с эволюцией антитромботических препаратов, появлением их более мощных представителей и внедрением более совершенных лечебных режимов [10].

#### Ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрель

Назначение антитромботических препаратов — принципиально важный компонент вторичной профилактики у пациентов СД2; благодаря снижению тромбогенного потенциала они уменьшают сердечно-сосудистый риск. Связанные с диабетом нарушения рецепторного аппарата тромбоцитов приводят к снижению их ответа на применение АСК (75-100 мг/день) и двойной антитромботической терапии (ДАТТ) с использованием клопидогреля (75 мг/день), что еще более выражено при сопутствующей ДНП со сниженной функцией почек. В качестве одной из мер преодоления этого эффекта некоторые авторы предлагают увеличение кратности приема и/или дозы антитромботических препаратов (например, АСК по 75 мг 2 раза в сутки), однако безопасность таких альтернативных режимов требует подтверждения. У части лиц с СД2 и стабильной ИБС (при отсутствии перенесенных в течение последнего года стентирования или ИМ) может быть оправданным изолированный прием клопидогреля в стандартной дозе вместо АСК (в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) CAPRIE клопидогрель существенно лучше снижал риск ишемических осложнений в сравнении с АСК без значимого повышения риска кровотечений — как в целом у 19185 человек с повышенным сердечно-сосудистым риском, так и в подгруппе из 3866 пациентов

*Таблица. Калькулятор баланса риска ишемии и кровотечений, для принятия решения о длительной двойной антитромботической терапии (адаптировано R.W. Yeh et al.)*

*Table. Calculator ischemia-bleeding risk balance for deciding on long-term dual antiplatelet therapy (adapted by R.W. Yeh et al.)*

| Показатели/<br>Parameters  | Баллы/<br>Score |
|--|-----------------|
| Курение/Smoker   | 1               |
| Сахарный диабет/Diabetes mellitus  | 1               |
| Инфаркт миокарда/Myocardial infarction   | 1               |
| Перенесенные инфаркт миокарда или коронарные стентирования/<br>Post myocardial infarction or coronary stents | 1               |
| Стент с паклитакселом/Paclitaxel-eluting stents  | 1               |
| Стент диаметром <3 мм/Stents diameter <3 mm  | 1               |
| Клинические проявления сердечной недостаточности/<br>Clinical manifestations of heart failure                | 2               |
| Фракция выброса левого желудочка <30% Ejection fraction of left ventricular <30%                             | 2               |
| Стентирование венозного шунта Stenting of venous shunt   | 2               |
| Возраст/Age  |                 |
| – <65 лет/ years   | 0               |
| – 65-74 лет/ years   | 1               |
| – $\geq 75$ лет / years  | 2               |

**Примечание:** Наличие  $\geq 2$  баллов свидетельствует в пользу длительного применения ДАТТ

**Note:** The presence of  $\geq 2$  points indicate in favor of long-term use of DATT

с диабетом). Еще одним вариантом тактики, который можно рассматривать у лиц с СД2 и хронической ИБС, является более длительное, чем обычно, применение ДАТТ (АСК в сочетании с клопидогрелем) [10]. Эксперты АНА считают возможным рекомендовать этот подход лицам с особенно высоким сердечно-сосудистым риском (например, с перенесенным ранее ИМ, более молодого возраста, курящих), с учетом баланса риска ишемии и риска кровотечений. Для облегчения принятия решения полезен калькулятор, предложенный R.W. Yeh et al.: (1) по 1 баллу — курение сейчас, диабет, ИМ сейчас, перенесенные ИМ или коронарные стентирования, стент с паклитакселом, стент диаметром <3 мм; (2) по 2 балла — клинические проявления сердечной недостаточности или фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <30%, стентирование венозного шунта; (3) возраст <65 лет — 0 баллов, 65-74 — 1 балл,  $\geq 75$  лет — 2 балла; (4) учет после суммации: наличие  $\geq 2$  баллов свидетельствует в пользу длительного применения ДАТТ [10].

#### Тикагрелор

Возможности применения этого препарата расширили данные представленного в 2019 г. крупного РКИ THEMIS, где изолированное применение АСК сравнивали с комбинацией АСК и тикагрелора (по 60 мг 2 раза в день) у 19 271 пациента с СД2 и ИБС, но без перенесенных ранее ИМ и инсультов. За 40 месяцев

наблюдения баланс между снижением сердечно-сосудистого риска и увеличением риска кровотечений оказался благоприятным лишь для заранее выделенной группы пациентов, ранее переносивших процедуры коронарного стентирования. Именно для этой категории пациентов, при условии низкого риска кровотечений, такая тактика и может оказаться приемлемой [11].

### **Ривароксабан**

Еще одной возможностью вторичной профилактики у лиц с СД2 и хронической ИБС при отсутствии высокого риска кровотечений может явиться сочетание АСК с низкой дозой нового орального антикоагулянта — ингибитора Ха фактора свертывания ривароксабана. Эта доза составляет  $\frac{1}{4}$  от той, которая стандартно используется для антитромботической профилактики при фибрилляции предсердий. В масштабном РКИ COMPASS (27395 пациентов с хронической ИБС, не требующих применения стандартной ДАТТ) прием АСК в комбинации с ривароксабаном по 2,5 мг 2 раза в день существенно снижал риск сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с АСК, ценой увеличения риска несмертельных кровотечений. Благоприятный эффект на сердечно-сосудистый прогноз среди лиц с СД2 оказался не менее выраженным, чем у пациентов без диабета [12].

**Эксперты European Society of Cardiology (ESC** — Европейское общество кардиологов) все варианты длительной терапии АСК в сочетании с другими антитромботическими препаратами квалифицируют как IIa/A и IIb/A при высоких и умеренных уровнях сердечно-сосудистого риска, соответственно, и отсутствии высокого риска кровотечений, резервируя этот подход главным образом для постинфарктных пациентов, которые уже получали ДАТТ не менее 1 года [9].

**Оценка функции тромбоцитов.** Несмотря на начальный энтузиазм, касающийся возможности улучшения подходов к выбору антитромботической тактики у лиц с хронической ИБС при использовании оценки функции тромбоцитов, в серьезных РКИ подтверждения этим надеждам пока получить не удалось [6].

### **Антигипертензивная терапия**

Распространенность АГ среди лиц с СД2 в 2 раза выше, чем в общей популяции; не менее 70-80% пациентов с диабетом имеют АГ. Наличие АГ при СД2 ассоциировано с дополнительным увеличением риска развития ИМ, инсульта, общей смертности. Эпидемиологические исследования демонстрируют устойчивое повышение частоты возникновения микро- и макрососудистых осложнений диабета при возрастании уровня систолического АД выше 115 мм рт.ст. [13].

### **Целевые уровни АД**

Вопрос об уровнях АД, считающихся желательными для обеспечения органопротекции и улучшения прогноза у лиц с АГ как в целом, так и у отдельных категорий пациентов (пожилых, с диабетом, с хронической ИБС и др.) длительное время оставался

дискутабельным, что создавало определенный сумбур в целевых величинах АД, рекомендуемых разными врачебными ассоциациями. Это было связано с тем, что крупные РКИ и реестры демонстрировали противоречивые данные относительно эффектов более интенсивного снижения АД — как негативные (INVEST, CLARIFY, ONTARGET, TRANSCEND, ACCORD), так и благоприятные (SPRINT). В настоящее время как отечественные эксперты, так и специалисты ведущих мировых сообществ (American Heart Association, European Society of Cardiology, International Society of Hypertension) высказывают единое мнение о том, что наиболее подходящими уровнями АД для большинства лиц с СД2 и хронической ИБС могут быть систолические цифры 120-129 мм рт.ст. (у лиц в возрасте >65 лет — 130-139 мм рт.ст.) и диастолические — 70-79 мм рт.ст. [14].

### **Выбор антигипертензивных препаратов**

Традиционно ведущими для контроля АГ у лиц с диабетом и ИБС признаются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и сартаны, которые способствуют улучшению сердечно-сосудистого прогноза (HOPE, EUROPA, VALIANT и другие РКИ и их субанализы) и замедлению прогрессирования снижения функции почек. Благоприятные эффекты этих классов препаратов на прогноз особенно выражены у постинфарктных пациентов и у лиц со сниженной систолической функцией ЛЖ. Поскольку подавляющее большинство (до 70%) лиц с СД2 и АГ требуют назначения >1 препарата, особенно актуален вопрос выбора адекватных комбинаций. Наиболее приемлемыми в добавление к ИАПФ / сартанам считают дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) и тиазидоподобные диуретики (индапамид, хлорталидон). Менее однозначно мнение относительно тиазидных диуретиков: хорошо известно их неблагоприятное действие на инсулиночувствительность, секрецию инсулина и способность ухудшать контроль гликемии. Однако с учетом благоприятных эффектов на сердечно-сосудистый прогноз в серьезных РКИ (ALLHAT), их использование считают возможным [14]. Последние годы активно обсуждается возможность применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон), которые достаточно эффективны при резистентной АГ, а у лиц со сниженной систолической функцией ЛЖ могут улучшать сердечно-сосудистый прогноз. Назначение  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) резервируется главным образом для лиц с диабетом, имеющих клинические проявления стенокардии, ФВ ЛЖ <40%, постинфарктных, с нарушениями ритма. Среди препаратов этого класса предпочтение отдается средствам с вазодилатирующими свойствами (карведилол, небиволол), у которых метаболические побочные эффекты менее выражены. В составе комбинированной гипотензивной терапии при СД2 и хронической ИБС также могут применяться (при необходимости) препараты центрального действия (моксонидин, урапидил),  $\alpha$ -адреноблокаторы (доксазозин), нитраты пролонгированного действия [14, 15].

## Гиполипидемические препараты

Повышению сердечно-сосудистого риска во многом способствуют ассоциированные с СД2 проатерогенные изменения липидного профиля. Наиболее типичными среди них считают повышение уровней триглицеридов (ТГ), малых крупных частиц ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеина С-III, липопротеина Lp(a), снижение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Устойчивые гипертриглицеридемия и гипергликемия способствуют окислению и гликированию частиц ХС ЛПНП, что повышает их атерогенность. Перечисленные липидные сдвиги благоприятствуют формированию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, способствуют провоспалительным и протромботическим эффектам, ускоряют развитие атеросклеротических сосудистых поражений. О важной роли липидных нарушений в ухудшении прогноза при СД2 свидетельствуют данные серьезных РКИ об отчетливом снижении сердечно-сосудистого риска на фоне применения препаратов, уменьшающих выраженность дислипидемии. В 2020 опубликованы данные мета-анализа 52 РКИ с ведущими гиполипидемическими препаратами — статинами, эзетимибом и ингибиторами фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин / кинин 9-го типа (PCSK9); были отобраны лишь исследования, включавшие  $\geq 1000$  пациенто-лет; всего в анализ вошли 327 037 пациентов. Показано, что снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциировалось с уменьшением риска основных сердечно-сосудистых осложнений на 19%; этот эффект не зависел от исходного уровня ХС ЛПНП (в т.ч. при начальных величинах  $< 2,0$  ммоль/л), использованного класса гиполипидемических средств, наличия диабета или хронической болезни почек [16, 17].

### Целевые уровни ХС ЛПНП

При использовании гиполипидемических препаратов целесообразно стремиться к достижению целевых уровней ХС ЛПНП, которыми у лиц с хронической ИБС и СД2 специалисты European Society of Cardiology считают: (1)  $< 1,8$  ммоль/л или снижение на 50% от исходного для пациентов высокого риска; (2)  $< 1,4$  ммоль/л или снижение на 50% от исходного для категории лиц очень высокого риска; (3) а если в течение последних 2 лет имели место  $\geq 2$  случаев сердечно-сосудистых осложнений — то  $< 1,0$  ммоль/л [18].

### Статины

Приему статинов в добавление к изменениям образа жизни отводят важную роль в первичной и вторичной профилактике ИБС у пациентов с СД2. В сравнении с лицами без диабета, у пациентов с СД2 статины обеспечивают близкие по выраженности липид-снижающие эффекты и подобное (или даже более значительное) позитивное влияние на сердечно-сосудистый прогноз (РКИ HPS, TNT, JUPITER и др.).

Для пациентов с хронической ИБС и СД2 современные рекомендации предусматривают выбор высокоинтенсивной терапии статинами (аторвастатин

40-80 мг/день или розувастатин 20-40 мг/день, эти дозы обеспечивают снижение ХС ЛПНП на  $\geq 50\%$  по сравнению с исходным), а при наличии факторов, ограничивающих их применение, например, возраста  $> 75$  лет, рекомендуют прием умеренных доз статинов. Примечательно, что в случае развития мышечных побочных эффектов статинов, считают возможным прием и очень низких доз (меньше стандартных минимальных, например, аторвастатина по 5 мг через день), признавая и за ними определенную степень органопротекции [19].

В ряде РКИ и их мета-анализов установлено, что применение статинов ассоциировано с небольшим, но статистически значимым повышением риска развития СД2. Степень этого риска ниже таковой при применении тиазидных диуретиков и невазодилатирующих  $\beta$ -АБ. Однако наиболее важно то, что оказываемые статинами протекторные сердечно-сосудистые эффекты значимо превосходят связанное с их приемом повышение риска развития диабета. Показано, что при лечении статинами 255 человек в течение 4 лет можно ожидать дополнительно развития 1 случая СД2, за это время у них будут предотвращены 5,4 случая сердечно-сосудистых осложнений. В анализе, включавшем данные 9 РКИ (суммарно 9696 пациентов) отмечено, что у лиц, уже имеющих диабет, повышение уровня  $HbA_{1c}$ , сопутствующее приему статинов, весьма умеренно, и составляет за 3,6 года лишь 0,12%. Таким образом, врачам важно осознавать самим и убеждать своих пациентов в том, что несмотря на небольшое повышение уровней гликемии, сопровождающее прием статинов, соотношение риск-польза для этой группы препаратов явно благоприятствует их назначению у лиц с СД2 (и факторами риска его развития) в сочетании с ИБС [20, 21].

### Нестатиновые гиполипидемические препараты

Хотя статины играют ведущую роль во вторичной профилактике у лиц с СД2 и ИБС, некоторые пациенты либо не переносят прием высоких доз из-за развития побочных эффектов, либо не достигают желаемых уровней ХС ЛПНП, необходимых для снижения сердечно-сосудистого риска. У таких лиц целесообразно дополнительно к статинам применять альтернативные гиполипидемические препараты, среди которых доминируют эзетимиб и ингибиторы PCSK9, реже используются фибраты, препараты никотиновой кислоты и  $\omega 3$ -полиненасыщенные жирные кислоты ( $\omega 3$ -ПНЖК) [19].

Ингибитор всасывания холестерина в кишечнике эзетимиб в масштабном РКИ IMPROVE-IT (18144 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), из них 4533 — с СД2) продемонстрировал дополнительные к статину снижение ХС ЛПНП и улучшение сердечно-сосудистого прогноза; степень выраженности этих эффектов при СД2 оказалась выше, чем без диабета [13].

В недавних РКИ FOURIER (27 564 пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми поражениями, из них 11 031 — с диабетом) и ODYSSEY OUTCOMES (18 924 пациентов, недавно перенесших

ОКС, из них 5444 — с СД2) представители ингибиторов PCSK9 — эволокумаб и алирокумаб в сочетании со статинами показали эффективное снижение ХС ЛПНП и отчетливое позитивное влияние на сердечно-сосудистый прогноз. От наличия диабета эти благоприятные изменения не зависели [22, 23].

Полученные в перечисленных выше трех РКИ данные послужили международным экспертам основанием для поддержки известной концепции «чем ниже, тем лучше» применительно к связи между уровнем ХС ЛПНП и сердечно-сосудистым риском (некоторые специалисты выступают за ее видоизменение с таким же афористическим оттенком: «ниже, быстрее, моложе» — без явного нижнего порога доказанной пользы). В настоящее время концентрации ХС ЛПНП, непривычно низкие для обычной кардиологической практики, такие как <1,0 ммоль/л (и даже <0,65 ммоль/л), рассматриваются рядом специалистов желательными для лиц с экстремально высоким сердечно-сосудистым риском (в т.ч. с СД2, поражениями периферических артерий, недавно перенесенным ИМ, повторными сердечно-сосудистыми осложнениями в анамнезе). Подчеркивается, что имеющиеся доказательства отдаленной безопасности столь низких концентраций ХС ЛПНП пока носят ограниченный характер и требуют дополнительного подтверждения. В целом, применение эзетимиба и/или ингибиторов PCSK9 считается показанным пациентам с СД2 и ИБС в добавление к статинам, если на фоне максимально переносимых доз последних уровни ХС ЛПНП удерживаются  $\geq 1,4$  ммоль/л [17].

Целый ряд РКИ был посвящен изучению возможностей снижения сердечно-сосудистого риска под влиянием других гиполипидемических препаратов, применяемых в дополнение к статинам. В этих исследованиях фибратам, препаратам никотиновой кислоты и различным представителям  $\omega 3$ -ПНЖК отчетливых благоприятных сердечно-сосудистых эффектов продемонстрировать не удалось, что привело к существенному ослаблению позиции этих препаратов в стратегии первичной и вторичной профилактики. Фибраты и  $\omega 3$ -ПНЖК у лиц с СД2 и ИБС резервируются для случаев с выраженной гипертриглицеридемией (1,5-5,6 ммоль/л согласно европейским рекомендациям) для снижения риска панкреатита [18, 24].

Существенным недавним дополнением к возможностям гиполипидемической терапии могут явиться данные РКИ REDUCE-IT (8179 пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми нарушениями, в том числе 4730 с СД2, имевших уровни ТГ 1,5-5,6 ммоль/л), где эйкозапент-этил в дозе по 2 г 2 раза в день продемонстрировал отчетливое снижение сердечно-сосудистого риска. Этот препарат (подчеркивается, что результаты не следует экстраполировать на другие варианты  $\omega 3$ -ПНЖК) сейчас рассматривают в качестве лекарственного средства первой линии у лиц с СД2 и ИБС, если уровни ТГ у них остаются  $>1,5$  ммоль/л, согласно рекомендациям ESC, несмотря на применение максимально переносимой дозы статинов и изменения образа жизни [18, 25].

### **Гиполипидемические препараты и когнитивная функция**

Имевшиеся ранее опасения возможности ухудшения когнитивной функции на фоне применения статинов и других гиполипидемических препаратов в настоящее время признаются не подкрепленными серьезными доказательствами; ввиду этого они не должны препятствовать назначению этих лекарственных препаратов лицам с соответствующими показаниями [13].

### **Применение сахароснижающих препаратов**

Ведущим принципом снижения риска развития осложнений у лиц с СД2, в т.ч. коронарных, ранее считался интенсивный контроль уровней гликемии. Стратегия лечения (обозначаемая как «*глюкоцентрическая*») в первую очередь была направлена на достижение и поддержание целевых уровней  $HbA_{1c}$ ; каким-либо конкретным сахароснижающим препаратом при этом предпочтения не отдавалось [1]. Однако позднее в ряде РКИ не было отмечено улучшения сердечно-сосудистого прогноза у лиц с СД2 при интенсивном контроле гликемии (со снижением  $HbA_{1c}$  до  $<6-6,5\%$ ) по сравнению со стандартным. Более того, несколько исследований показали, что сахароснижающие средства различных классов при сходном снижении гликемии в разной степени влияют на сердечно-сосудистый прогноз. Это послужило основой для преобразования стратегии контроля гликемии при СД2 в *дифференцированную*, предусматривающую предпочтение в выборе сахароснижающим препаратам с доказанными органопротекторными свойствами [26].

### **Целевые уровни гликемии у лиц с СД2 и хронической ИБС**

Хотя более интенсивное снижение гликемии с достижением относительно низких (6,5-7,0%) уровней  $HbA_{1c}$  ассоциировано со снижением риска микрососудистых осложнений СД2 (ретинопатии, нефропатии, периферической нейропатии), возможно также, и риска развития ИМ, однако уменьшения общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и частоты мозговых инсультов при поддержании указанных значений  $HbA_{1c}$  не наблюдается. Крупнейшие РКИ — UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT — не показали существенных различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений между группами с более интенсивным контролем гликемии (средние значения  $HbA_{1c}$  6,4-7,0%) и ее менее интенсивным контролем (уровни  $HbA_{1c}$  7,3-8,4%). Эпидемиологические исследования и реестры также свидетельствуют о том, что связь между уровнями  $HbA_{1c}$  и смертностью у лиц с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями имеет U-образный характер, причем наименьшим уровням смертности соответствуют величины  $HbA_{1c}$  в пределах 7,0-8,0%. Эти данные нашли отражение в современных рекомендациях ведущих мировых эндокринологических и кардиологических ассоциаций, где указывается, что:

(1) уровни  $HbA_{1c}$  6,5-7,0% пригодны в качестве целевых преимущественно для тех пациентов с СД2, которые имеют достаточно большую ожидаемую продолжительность жизни, и не имеют значимых сопутствующих заболеваний, осложнений диабета и тяжелых эпизодов гипогликемии;

(2) величины  $HbA_{1c}$  7,0-8,0% больше подходят для старшей категории лиц с СД2, имеющей умеренную ожидаемую продолжительность жизни, с наличием микро- и макрососудистых осложнений диабета, эпизоды тяжелой гипогликемии, значимые сопутствующие заболевания; именно эти значения  $HbA_{1c}$  эксперты рекомендуют использовать в качестве целевых для большинства пациентов с СД2 и хронической ИБС;

(3) уровни  $HbA_{1c}$  8,0-8,5% могут быть признаны в качестве целевых для ограниченной категории наиболее тяжелых пациентов с СД2, имеющих ограниченную ожидаемую продолжительность жизни, выраженные микро- и макро-сосудистые осложнения диабета, тяжелые сопутствующие заболевания (финальные этапы почечной, дыхательной или сердечной недостаточности, выраженную деменцию, некурабельные онкологические поражения) [27].

#### **Опасность гипогликемии**

В ряде РКИ показано, что пациенты СД2, в лечении которых был предусмотрен более интенсивный контроль  $HbA_{1c}$ , демонстрировали 2-3-кратное увеличение риска развития выраженной гипогликемии. Неблагоприятные эффекты этих эпизодов не исчерпываются известным сочетанием клинических проявлений, среди ее последствий — падения, травмы, автодорожные катастрофы, кома и смерть. Кроме того, у лиц с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями эпизоды гипогликемии ассоциированы с повышением сердечно-сосудистого риска, хотя характер этой связи требует дальнейшего изучения. Ввиду этого, всем пациентам с диабетом, в особенности, имеющим сердечно-сосудистые заболевания (в т.ч. ИБС) рекомендуется сведение к минимуму эпизодов гипогликемии [28].

#### **Препараты сульфонилмочевины и инсулины**

С учетом высокого коронарного риска, присущего диабету, а также широких различий в механизмах действия имеющихся сахароснижающих средств, весьма важен вопрос о возможном наличии у отдельных классов препаратов особых кардиопротекторных свойств.

Сердечно-сосудистая безопасность производных сульфонилмочевины ранее вызывала опасения клиницистов. Механизм сахароснижающего эффекта этих препаратов включает деполяризацию мембраны  $\beta$ -клеток островкового аппарата поджелудочной железы с увеличением высвобождения ими инсулина. Ассоциированные с применением препаратов сульфонилмочевины гиперинсулинемия, повышение риска гипогликемии и нарушение ишемического preconditionирования миокарда считались факторами, которые потенциально могут повышать сердечно-сосудистый риск. Однако, хотя в нескольких ретроспективных эпидемиологических анализах применение

этих лекарственных средств и сопровождалось некоторым увеличением такого риска, в большинстве крупных контролируемых исследований их использование (особенно препаратов второго поколения, например, глимепирида в РКИ CAROLINA) оказалось в отношении сердечно-сосудистого прогноза вполне нейтральным. Назначение производных сульфонилмочевины в РКИ UKPDS демонстрировало уменьшение риска развития микрососудистых осложнений СД2 (особенно ретинопатии и ДНП) [29].

Препараты инсулина по тем же причинам, что и сульфонилмочевины, рассматривались ранее как неоднозначные в отношении сердечно-сосудистой безопасности. В эпидемиологических исследованиях при их использовании было отмечено повышение сердечно-сосудистого риска; в то же время подчеркивается необходимость осторожности при интерпретации этих результатов, поскольку препараты инсулина обычно резервируются для более тяжелой категории пациентов. В РКИ применение препаратов инсулина сопровождалось снижением риска микрососудистых осложнений диабета; их влияние на сердечно-сосудистый прогноз оказывалось нейтральным.

Имеющиеся данные позволяют экспертам признавать возможным осторожное применение препаратов сульфонилмочевины и инсулина у пациентов с СД2 и хронической ИБС, однако не в качестве сахароснижающих средств первого ряда. Это тем более важно, что в распоряжении врача уже имеются препараты для контроля гликемии, обладающие доказанными благоприятными сердечно-сосудистыми эффектами [30].

**Метформин**, в отличие от препаратов сульфонилмочевины и инсулина, может оказывать позитивное действие на сердечно-сосудистый прогноз (РКИ UKPDS), его использование не увеличивает риск гипогликемии и массу тела. В настоящее время проводится крупное РКИ с метформином пролонгированного высвобождения (VA-IMPACT, 7868 пациентов с предиабетом и наличием атеросклеротических сердечно-сосудистых поражений), результаты ожидаются в 2024 г. Метформин продолжает занимать позиции сахароснижающего препарата первого ряда в современных рекомендациях по лечению пациентов с диабетом, а также наиболее популярного в развитых странах у лиц с СД2, в т.ч. при хронической ИБС [30].

**Тиазолидиндионы**, благодаря способности повышать инсулиночувствительность («инсулин-сенситайзеры»), исходно рассматривались как перспективные препараты у лиц с СД2 и ИБС. В последующем ряд неоднозначных данных, касающихся влияния представителя этого класса (розиглитазона) на сердечно-сосудистый прогноз, послужил основанием для тревожных предварительных выводов и ограничений к их применению. И хотя результаты представительных РКИ (PROACTIVE, 5238 пациентов и IRIS, 3876 пациентов — с пиоглитазоном и RECORD, 4447 пациентов — с розиглитазоном) у лиц с СД2 и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми поражениями

продемонстрировали благоприятные или нейтральные эффекты, некоторое недоверие к ним у практикующих врачей сохраняется. Эти препараты могут вызывать задержку натрия и воды и тем самым ухудшать клинические проявления сердечной недостаточности (СН). Они противопоказаны у лиц с хронической СН, а у пациентов с хронической ИБС без СН должны применяться с осторожностью [31].

#### **Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4)**

Спорный характер данных о влиянии тиазолидиндионов на сердечно-сосудистый риск послужил причиной того, что ведущими мировыми регламентирующими организациями US Food and Drug Administration и European Medicines Agency (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов и Европейское агентство лекарственных средств) было принято решение не регистрировать новые сахароснижающие препараты без убедительных доказательств их сердечно-сосудистой безопасности в крупных РКИ. Первым классом таких лекарственных средств, для которых эти исследования были проведены, и явились иДПП-4. Эти препараты увеличивают уровни эндогенных инкретинов, повышают образование инсулина и снижают высвобождение глюкагона. Степень сахароснижающего действия при применении иДПП-4 ниже, чем для перечислявшихся выше препаратов, однако они не повышают риск гипогликемии, не увеличивают массу тела и имеют хорошую переносимость. В представительных РКИ иДПП-4 у пациентов с СД2 продемонстрировали нейтральные эффекты на сердечно-сосудистый и почечный прогноз: (1) SAVOR TIMI-53 (16492 пациентов, саксаглиптин); (2) EXAMINE (5380 пациентов, алоглиптин); (3) TECOS (14671 больной, ситаглиптин); (4) CARMELINA (6979 пациентов, линаглиптин) [32].

**Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2)** явились первым из классов сахароснижающих препаратов, продемонстрировавших явное благоприятное влияние на сердечно-сосудистый и почечный прогноз у пациентов СД2. Эти препараты увеличивают выведение глюкозы с мочой (до 100 и более г/день, что приводит к снижению гликемии), вызывают натрийуретическое, диуретическое действие и комплекс дополнительных (плейотропных) эффектов. Их применение ассоциировано с умеренным снижением  $HbA_{1c}$  (на 0,3-0,6%), систолического и диастолического АД (на 3-4 и на 1-2 мм рт.ст.), массы тела (на 2-3 кг). Среди побочных эффектов сообщается о повышении риска развития генитальных микотических инфекций у лиц обоего пола, что связывают с индуцируемой при их приеме глюкозурией. Снижению риска таких инфекций могут способствовать стандартные средства гигиены (ежедневный душ), а успешная терапия большинства манифестных случаев достижима при использовании местных противогрибковых лекарственных средств. Позитивное действие ряда представителей иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистый прогноз с достоверным уменьшением частоты госпитализаций

по поводу сердечной недостаточности, снижением сердечно-сосудистой и общей смертности продемонстрировано для лиц с СД2 и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми поражениями в РКИ: (1) EMPREG OUTCOME (7020 пациентов, эмпаглифлозин); (2) EMPEROR-REDUCED (3730 пациентов, эмпаглифлозин); (3) CANVAS (10142 пациентов, канаглифлозин); (4) DECLARE TIMI-58 (17160 пациентов, дапаглифлозин). Для всех этих препаратов показаны также ренопротекторные эффекты (уменьшение альбуминурии, снижение темпа прогрессии к терминальной стадии почечной недостаточности и уменьшение смерти от почечных причин) [33-36].

**Агонисты рецепторов глюконоподобного пептида-1 (арГПП-1)** используются преимущественно в виде подкожных инъекций (лишь один из арГПП-1 — семаглутид — имеется в лекарственной форме для приема внутрь). Эти препараты, как и иДПП-4, воздействуют на инкретиновую систему, стимулируют глюкозозависимое высвобождение инсулина островковыми клетками поджелудочной железы; они также замедляют опорожнение желудка и снижают аппетит. Побочные эффекты арГПП-1 включают дозозависимые желудочно-кишечные (тошнота, рвота, диарея); возможно также развитие кожных реакций гиперчувствительности в месте введения. Применение арГПП-1 ассоциировано с более значительным снижением  $HbA_{1c}$  и уменьшением массы тела, чем использование иДПП-4 и иНГЛТ-2. В нескольких крупных РКИ лекарственные средства этого класса продемонстрировали благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз у лиц с СД2, имевших атеросклеротические сердечно-сосудистые поражения или высокий риск их развития: (1) LEADER (9.340 пациентов, лираглутид); (2) SUSTAIN-6 (3.297 пациентов, семаглутид); (3) REWIND (9.901 больной, дулаглутид); для последнего в РКИ AWARD-7 также показаны ренопротекторные эффекты [37-39].

С учетом данных, представленных в многочисленных РКИ, эксперты констатируют, что выбор препарата для снижения уровня гликемии имеет большое значение. Некоторые из сахароснижающих средств обеспечивают доказанную кардио-, вазо- и ренопротекцию и уже рассматриваются в обновленных рекомендациях отечественных и мировых медицинских ассоциаций (эндокринологов, кардиологов, нефрологов) как предпочтительные. В частности, те представители арГПП-1 и иНГЛТ-2, для которых продемонстрированы кардиопротекторные эффекты, считаются сахароснижающими препаратами выбора (обычно в сочетании с метформином) для пациентов с СД2, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск (в том числе с ИБС). При наличии у пациента отчетливых клинических проявлений СН предпочтение может быть отдано иНГЛТ-2. Этот же класс имеет преимущество и для пациентов с ДНП при уровнях скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $\geq 30$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (в то же время, представитель арГПП-1 дулаглутид может использоваться при СКФ  $> 15$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) [38, 40, 41].

## **Диагностические подходы у пациента со стабильной стенокардией**

Принципы использования большинства неинвазивных и инвазивных инструментальных диагностических методов у лиц с хронической ИБС (включая электрокардиографию, эхокардиографию, нагрузочные электро- и эхокардиографические подходы, радионуклидные методы, коронарную ангиографию) существенно не зависят от наличия или отсутствия диабета. В нескольких недавних исследованиях (SCOT-HEART, PROMISE) показано, что у лиц с СД2 и хронической ИБС компьютерно-томографическая коронарная ангиография в сравнении с нагрузочными кардиологическими тестами позволяет лучше диагностировать необструктивные коронарные поражения и, на этой основе, способствовать повышению качества медикаментозного лечения [42].

## **Антиангинальная терапия**

Несмотря на использование современных кардио- и вазопротекторных медикаментозных подходов, а также методов реваскуляризации, клинические проявления стенокардии присутствуют примерно у 1/3 пациентов со стабильной ИБС. Лица с СД2 и клиническими проявлениями стенокардии нередко имеют более распространенные и тяжелые коронарные поражения, чем пациенты без диабета, что может быть препятствием к реваскуляризации [43].

### **Выбор антиангинальных средств**

Для устранения стенокардии могут использоваться лекарственные средства (1), увеличивающие доставку кислорода к миокарду (нитраты, БКК) и (2) снижающие потребление миокардом кислорода ( $\beta$ -АБ, БКК, ивабрадин, триметазидин, ранолазин). Действующие в настоящее время рекомендации отечественных и зарубежных специалистов в качестве антиангинальных препаратов первой линии предусматривают выбор  $\beta$ -АБ и/или БКК, резервируя остальные классы антиангинальных лекарственных средств для случаев непереносимости или недостаточной эффективности первоочередных. При стабильной ИБС (в отсутствие недавно перенесенного ИМ и сердечной недостаточности) ни для одного из перечисленных антиангинальных классов препаратов не получено убедительных доказательств снижения риска развития ИМ и смертности; кроме того, их эффекты на выраженность стенокардии и переносимость физических нагрузок считаются весьма близкими. В этой связи, при выборе антиангинальных препаратов у лиц с СД2 следует преимущественно ориентироваться на особенности их влияния на уровни АД и частоту пульса, характер побочных эффектов, стоимость и влияние на уровни гликемии. Подходы к выбору конкретного класса этих средств у лиц со стабильной стенокардией и диабетом во многом стандартны. Как и для лиц без СД2, следует иметь в виду нежелательность применения

недигидропиридиновых БКК у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и у лиц, получающих  $\beta$ -АБ. В отношении нитратов пролонгированного действия важно учитывать возможность развития толерантности и эндотелиальной дисфункции при отсутствии адекватного нитратосвободного промежутка при длительном применении [42].

Многие представители  $\beta$ -АБ, являющихся эффективными антиангинальными средствами, имеют метаболические побочные эффекты.  $\beta$ -АБ снижают частоту сердечных сокращений и сократимость миокарда, тем самым уменьшая его потребность в кислороде. Компенсаторно это вызывает развитие вазоконстрикции, которая в свою очередь повышает инсулинорезистентность и приводит к формированию атерогенного липидного профиля. Те из  $\beta$ -АБ, которые имеют дополнительные вазодилатирующие эффекты (карведилол, небиволол), на метаболические показатели оказывают либо благоприятное, либо нейтральное действие. В сравнительных исследованиях у лиц с СД2 вазодилатирующие  $\beta$ -АБ, в сравнении с невазодилатирующими представителями этого класса обеспечивали небольшое, но значимое снижение  $HbA_{1c}$  (на 0,1-0,2%), улучшение инсулиночувствительности, снижение уровня холестерина, массы тела и темпа развития микроальбуминурии [31].

У лиц с СД2 среди антиангинальных средств достаточно хорошо изучен селективный ингибитор натриевых каналов миокардиоцитов — ранолазин. В дополнение к эффективному уменьшению выраженности стенокардии он влияет на секрецию глюкагона, что сопровождается уменьшением  $HbA_{1c}$  примерно на 0,5-0,7%. Как антиангинальный, так и сахароснижающий эффекты ранолазина более выражены у лиц с плохо контролируемым диабетом [44].

В комбинированной антиангинальной терапии при СД2 могут также применяться ивабрадин и триметазидин. Их антиангинальная эффективность не зависит от наличия диабета. Оба препарата метаболически нейтральны и не влияют на уровни АД. Ивабрадин используется только у лиц с синусовым ритмом; может вызывать клинически значимую брадикардию; при наличии систолической дисфункции ЛЖ благоприятно влияет на сердечно-сосудистый прогноз. Триметазидин не воздействует на частоту сердечных сокращений; его использование противопоказано у лиц с болезнью Паркинсона и синдромом «беспокойных ног» [42].

## **Возможности реваскуляризации**

Основу лечения пациентов с СД2 и ИБС составляет оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ включает перечисленные выше подходы для улучшения прогноза и, при необходимости, антиангинальные препараты), сочетающаяся с изменениями образа жизни. Однако, с увеличением степени выраженности и распространенности коронарных поражений, значимость реваскуляризационных подходов возрастает. Результаты как хирургической, так и чрескожной

реваскуляризации при наличии СД2 хуже, чем у пациентов без диабета, включая более высокий риск перипроцедурных осложнений и рестенозов коронарных артерий (КА). Соотношение польза/риск для каждого из реваскуляризационных подходов варьирует и зависит от особенностей коронарной анатомии, наличия сопутствующих заболеваний и ряда других факторов, что требует индивидуального подхода к выбору лечебной тактики. У лиц с мультисосудистым стенозированием, поражением общего ствола левой КА, сложной коронарной анатомией — аортокоронарное шунтирование (АКШ) в сравнении с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) ассоциировано с уменьшением частоты отдаленных основных сердечно-сосудистых осложнений (РКИ BARI 2D, COURAGE, FREEDOM) при небольшом повышении риска инсультов в раннем периоде (частота инсультов в течение первых 30 дней после процедуры АКШ составляет 1,8%, при ЧКВ — 0,3%). Более низкая частота сердечно-сосудистых осложнений после АКШ может быть связана с достигаемой при этом вмешательстве более значительной полнотой коронарной реваскуляризации [43-46].

Суммируя информацию РКИ последних лет, эксперты American Heart Association и European Society of Cardiology отмечают, что основными показаниями к коронарной реваскуляризации у лиц с СД2 в добавление к ОМТ являются (1) недостаточный контроль клинических проявлений ишемии несмотря на ОМТ; (2) наличие распространенных участков ишемии миокарда; (3) значимое стенозирование общего ствола левой КА или проксимальное поражение левой передней нисходящей КА. Если пациенту с СД2 показано проведение коронарной реваскуляризации, то оптимальными подходами в добавление к ОМТ являются ЧКВ с использованием радиального доступа и покрытых стентов новых генераций, либо АКШ с имплантацией шунта предпочтительно из левой а. thoracica interna (internal mammary artery). К лицам с мультисосудистым стенозированием КА, поражением общего ствола левой КА, проксимальным стенозом левой передней нисходящей КА, множественными сопутствующими заболеваниями, снижением ФВ ЛЖ при выборе метода реваскуляризации необходим индивидуальный подход, учитывающий состояние коронарной анатомии (индекс SYNTAX и др.), профиль сердечно-сосудистого риска, характер клинических проявлений и предпочтения пациента. При этом важно понимание того, что для большинства пациентов с диабетом и перечисленными выше особенностями наиболее благоприятное влияние на прогноз обеспечивает комбинация ОМТ и АКШ [47-50].

В завершение обсуждения, подчеркнем мультидисциплинарный характер проблемы сочетания ИБС и СД2. Принятие решения относительно лечебной тактики требует участия специалистов различного профиля — кардиолога, эндокринолога, кардиохирурга, возможно — нефролога и др., с неременным учетом принятых в настоящее время отечественных и международных рекомендаций. Использование интегративного подхода с обучением пациентов и их

родственников, адекватными изменениями образа жизни, контролем АД, назначением современных антитромботических и гиполипидемических препаратов, дифференцированным выбором сахароснижающих средств с кардиопротекторным потенциалом, взвешенным применением антиангинальных и реваскуляризационных методов позволит улучшить качество жизни и сердечно-сосудистый прогноз у обсуждаемой категории пациентов.

#### Вклад авторов:

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

**Щукина Е.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-6155>): разработка концепции и дизайна, обзор англоязычных публикаций по теме статьи, написание первой версии статьи, ответственная за все аспекты работы

**Приколота О.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2127-6925>): проверка критически важного интеллектуального содержания, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

**Багрий В.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9720-0276>): анализ и интерпретация данных, обзор русскоязычных публикаций по теме статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

**Андрусак А.Ю.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5436-7463>): анализ и интерпретация данных, написание первой версии статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

**Рыбалко Г.С.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7536-981X>): научная консультация, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

**Шестерина Ю.Б.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8877-0066>): анализ и интерпретация данных, редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

**Стефано Е.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3513-3212>): анализ и интерпретация данных, редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

#### Author Contribution:

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

**Shchukina E.V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-6155>): development of the concept and design, review of English-language publications on the topic of the article, wrote the first version of the article, responsible for all aspects of the work

**Prikolota O.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2127-6925>): verification of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript

**Bagrij V.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9720-0276>): contributed to the analysis and interpretation of the data, review of Russian-language publications on the topic of the article, approved the final version of the article before submitting it for publication

**Andrusjak A.Ju.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5436-7463>): contributed to the analysis and interpretation of the data, wrote the first version of the article, approved the final version of the article before submitting it for publication

**Rybalko G.S.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7536-981X>): scientific advising, final approval for publication of the manuscript

Shesterina Yu.B. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8877-0066>): contributed to the analysis and interpretation of the data, text editing, final approval for publication of the manuscript

Stefano E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3513-3212>): contributed to the analysis and interpretation of the data, text editing, final approval for publication of the manuscript

### Список литературы/References:

- Ferrannini G, De Bacquer D, De Backer G, et al. EUROASPIRE V collaborators. Screening for glucose perturbations and risk factor management in dysglycemic patients with coronary artery disease — a persistent challenge in need of substantial improvement: a report from ESC EORP EUROASPIRE V. *Diabetes Care*. 2020;43(4): 726–733. doi:10.2337/dc19-2165.
- Ferranini G., Norhammar A., Gyberg V. et al. Is coronary artery disease inevitable in type 2 diabetes? From a glucocentric to a holistic view on patient management. *Diabetes Care*. 2020; 43 (9): 2001-2009. doi: 10.2337/dci20-0002.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 140: 596–646. doi: 10.1161/ CIR.0000000000000678
- Evert AB, Dennison M, Gardner CD et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019; 42(5): 731-754. doi:10.2337/dci19-0014
- Boer de L., Caramori M., Chan J. et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes management in CKD Guideline: Evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int*.2020; 98: 839–848. doi:10.1016/j.kint.2020.06.024
- Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141: 779–806. doi: 10.1161/CIR.0000000000000766
- Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016; 39: 2065–2079. doi: 10.2337/dc16-1728
- Newman J.D., Schwartzbard A.Z., Weintraub H.S., et al. Primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *JACC*. 2017; 70(7): 883-893. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.001
- Cosentino F. GPJ, Aboyans V., Bailey C.J. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2020; 41(2): 255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
- Bates E.R. Antiplatelet therapy in patients with coronary disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381(14): 1373-1375. doi: 10.1056/NEJMe1910813
- Joshua J. Joseph, Prakash Deedwania, Tushar Acharya, et al. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022; 145: 722–759. doi:10.1161/CIR.0000000000001040.
- Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 205–218. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3
- American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes. 2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(1): 111–134. doi.org/10.2337/dc20-s010
- Deedwania P. The ongoing saga of optimal blood pressure level in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e010752. doi: 10.1161/JAHA.118.010752
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387: 957–967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
- Goldberg R.B., Stone N.J., Grundy S.M. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guidelines on the Management of Blood Cholesterol in Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43(8): 1673-1678. doi.org/10.2337/dci19-0036
- Berberich A., Hegele R.A. LDL cholesterol: lower, faster, younger? *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2020; 8(1): 5-7. doi:10.1016/S2213-8587(19)30389-4.
- François M, Colin B, Alberico LC, et. al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020; 41 (1): 111–188. doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al., 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*. *Circulation*. 2019; 73 (24): 285–350. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.003.
- Erqou S, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014; 57: 2444–2452. doi: 10.1007/s00125-014-3374-x
- Newman C.B., Preiss D., Tobert J.A. et al. Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2019; 39(2): 38-81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073.
- Смолина М.О., Бенимецкая К.С., Рагино Ю.И. и др. PCSK9: новые победы и горизонты. *Атеросклероз*. 2018; 14(3): 70-77. doi: 10.15372/ATER20180311. Smolina M.O., Benimeckaja K.S., Ragino Ju.I. PCSK9: new victories and horizons. *Atherosclerosis*. 2018; 14(3): 70-77. doi: 10.15372/ATER20180311. [In Russian]
- Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK et al. 2017 Update of ESC/ EAS Task Force on Practical Clinical Guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1131–1143. doi: 10.1093/eurheartj/ehx549
- Bowman L., Mafham M., Wallendszus K. et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus . *N Engl J Med*. 2018; 379: 1540-50. doi: 10.1056/NEJMoa1804989
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapentethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380: 11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792
- Abhinav Sharma, Neha J. Pagidipati, et al. Impact of Regulatory Guidance on Evaluating Cardiovascular Risk of New Glucose-

- Lowering Therapies to Treat Type 2 Diabetes Mellitus Lessons Learned and Future Directions. *Circulation*. 2020; 141: 843–862. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041022
27. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(1): 66–76. doi:10.2337/dc20-S006.
28. Lee AK, Warren B, Lee CJ, et al. The association of severe hypoglycemia with incident cardiovascular events and mortality in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41: 104–111. doi: 10.2337/dc17-1669
29. Ворожцова И.Н., Будникова О.В., Афанасьев С.А. и др. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца. *Сибирский медицинский журнал*. 2018; 33(1): 14–20. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20  
Vorozhцова I.N., Budnikova O.V., Afanas'ev S.A. The effect of type 2 diabetes mellitus on the myocardium of patients with coronary heart disease. *Siberian medical journal*. 2018; 33(1): 14–20. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20. [In Russian]
30. Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С. и др. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(4): 3858. doi:10.15829/1560-4071-2020-3858.  
Bagrij A.Je., Suprun E.V., Mihajlichenko E.S. Chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus: state of the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(4): 3858. doi:10.15829/1560-4071-2020-3858 [In Russian]
31. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические Рекомендации. *Сахарный диабет*. 2020; 23(2): 4–102. doi: 10.14341/DM12507.  
Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Ju. Type 2 diabetes mellitus in adults. *Clinical Guidelines. Diabetes mellitus*. 2020; 23(S2): 4–102. doi: 10.14341/DM12507. [In Russian].
32. Liu D, Jin B, Chen W, et al. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019; 20: 15. doi:10.1186/s40360-019-0293-y
33. Шумилова Н.А., Павлова С.И. Глифлозины: гликемические и негликемические эффекты. *Acta medica Eurasia*. 2019; 1: 44–51. doi:acta-medica-eurasica.ru/single/2019/1/6/.  
Shumilova N.A., Pavlova S.I. Glyflosins: Glycemic and Non-glycemic Effects. *Acta medica Eurasia*. 2019; 1: 44–51. doi:acta-medica-eurasica.ru/single/2019/1/6/ [In Russian]
34. Heerspink H.J. L., Stefansson B.V., Chertow G.M. et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35: 274–282. doi:10.1093/ndt/gfz290.
35. Lo K.B., Gul F., Ram P. et al. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2020; 10: 1–10. doi:10.1159/000503919.
36. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
37. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 776–785. doi:10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
38. Ghosh-Swaby O.R., Goodman S.G., Leiter L.A. et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomized cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2020; 8(5): 418–435. doi:10.1016/S2213-8587(20)30038-3
39. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
40. Bonora B.M., Avogaro A., Fadini G.P. Extraglycemic effects of SGLT2 Inhibitors: A review of the evidence. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020; 13: 161–174. doi: 10.2147/DMSO.S233538
41. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020; 43: 487–493. doi: 10.2337/dci19-0066
42. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J*. 2020; 41: 407–477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
43. Mancini GBJ, Boden WE, Brooks MM et al. Impact of treatment strategies on outcomes in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus according to presenting angina severity: a pooled analysis of three federally-funded randomized trials. *Atherosclerosis*. 2018; 277: 186–194. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.005
44. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 2038–2045. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.011
45. Mancini GBJ, Boden WE, Brooks MM et al. Impact of treatment strategies on outcomes in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus according to presenting angina severity: a pooled analysis of three federally-funded randomized trials. *Atherosclerosis*. 2018; 277: 186–194. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.005
46. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD et al; FREEDOM Follow-On Study Investigators. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: the FREEDOM Follow-On Study. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 629–638. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.001
47. Bhatt DL. CABG the clear choice for patients with diabetes and multivessel disease. *Lancet*. 2018; 391: 913–914. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30424-0
48. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40: 87–165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
49. Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for treating stable coronary artery disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 964–976. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.053
50. Head SJ, Milojevic M, Daemen J. et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018; 391: 939–948. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30423-9

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-110-115  
УДК [616.98:578.834.1]-06:616.24-002-073.756.8  
EDN: JRFFSD



**Масомех Баяни<sup>1</sup>, Махса Асади<sup>2</sup>, Насер Гхаемян<sup>3</sup>,  
Мана Базиборон<sup>\*4</sup>**

<sup>1</sup> — Факультет инфекционных болезней Медицинского колледжа, Научно-исследовательский центр инфекционных болезней и тропической медицины, Научно-исследовательский Институт здоровья, отдел разработки клинических исследований Больницы Рохани, Медицинский университет, Баболь, Иран

<sup>2</sup> — Студенческий исследовательский комитет Медицинского колледжа, Медицинский университет, Баболь, Иран

<sup>3</sup> — Отдел разработки клинических исследований Больницы Рохани, Медицинский университет, Баболь, Иран

<sup>4</sup> — Аспирантура по инфекциям у пациентов с ослабленным иммунитетом и пациентов после трансплантации, отдел разработки клинических исследований Больницы Рохани, Медицинский университет, Баболь, Иран

## СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КТ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ ПРИ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ COVID-19, И ГРИППОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ

**Masomeh Bayani<sup>1</sup>, Mahsa Asadi<sup>2</sup>, Naser Ghaemian<sup>3</sup>,  
Mana Baziboroun<sup>\*4</sup>**

<sup>1</sup> — Department of Infectious Disease, School of Medicine, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, clinical research of development unit of Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

<sup>2</sup> — Student Research Committee, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

<sup>3</sup> — Clinical Research Development Unit of Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Iran, Babol

<sup>4</sup> — Fellowship of Infection in immunocompromised and transplant patients, clinical research of development unit of rohani hospital, Babol University of medical sciences, Babol, Iran

## Comparison of Chest CT Findings between COVID-19 Pneumonia and Influenza Pneumonia

### Резюме

**Введение.** С ростом мировой проблемы распространенности COVID-19 визуализация органов грудной клетки имеет важнейшее значение для эффективной постановки диагноза и лечения. Необходимо разграничивать характерные черты пневмонии, вызванной COVID-19, и других вирусных пневмоний, например, гриппа, на снимках. С этой целью проводилось исследование для сравнения результатов КТ грудной клетки при пневмонии, вызванной COVID-19, и гриппозной пневмонии. **Методы.** В период с марта по май 2020 г. в исследовании приняло участие 50 пациентов с симптомами со стороны органов дыхания и положительным результатом ПЦР (ПЦР-ОТ) в режиме реального времени мазков из носоглотки на грипп и 50 пациентов с симптомами со стороны органов дыхания и положительным результатом ПЦР в режиме реального времени мазков из носоглотки на COVID-19. В документацию пациентов заносили демографическую информацию (возраст, пол), результаты лабораторных исследований, включая С-реактивный белок, СОЭ, лейкоциты, а также клинические симптомы (повышение температуры, кашель, усталость, одышка). **Результаты.** Симптомы со стороны ЖКТ, отсутствие аппетита, высокий С-реактивный белок, симптом «матового стекла» чаще встречаются у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, чем у пациентов с гриппозной пневмонией, поэтому это различие является статистически значимым ( $P < 0,05$ ). Тем не менее, повышение температуры чаще наблюдается при гриппозной пневмонии, чем при пневмонии, вызванной COVID-19, поэтому это различие является статистически значимым ( $P = 0,029$ ). Что касается расположения поражений на снимках КТ, у пациентов с COVID-19 поражаются периферические участки (54 %), а у пациентов с гриппозной пневмонией — чаще центральные зоны (32 %), что является статистически значимым ( $P < 0,05$ ). **Заключение.** Согласно результатам исследования, снимки КТ органов грудной клетки вкпе с некоторыми клиническими и лабораторными показателями могут помочь разграничить

\*Контакты: Mana Baziboroun, e-mail: manabaziboroun@gmail.com

\*Contacts: Mana Baziboroun, e-mail: manabaziboroun@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-9682>

пневмонию, вызванную COVID-19, и гриппозную пневмонию, что крайне важно для скорейшей постановки диагноза и своевременного лечения обоих заболеваний.

**Ключевые слова:** компьютерная томография, COVID-19, грипп, рентгенография, заболевания легких, диагностическая визуализация

### 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

### Благодарности

Благодарим отдел разработки клинических исследований больницы Аятолла Рохани в г. Баболь и Хеммат Гхолиния за помощь в проведении этого исследования

Статья получена 05.11.2022 г.

Принята к публикации 28.02.2023 г.

**Для цитирования:** Масомех Баяни, Махса Асади, Насер Гхаемян и др. СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КТ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ ПРИ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ COVID-19, И ГРИППОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(2): 110-115. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-110-115. EDN: JRFFSD

### Abstract

**Introduction:** With increasing global concerns about the prevalence of COVID-19, chest imaging findings are essential for effective diseases diagnosis and treatment. There is a need to distinguish between imaging features of COVID-19 pneumonia and other viral pneumonia like Influenza. For this purpose, a study was performed on a comparison of chest CT findings between COVID-19 pneumonia and Influenza pneumonia. **Methods:** Fifty patients with respiratory symptoms and positive real-time PCR (RT-PCR) of nasopharyngeal swab for Influenza and fifty patients with respiratory symptoms and positive real-time PCR (RT-PCR) of nasopharyngeal swab for COVID-19 from March to May 2020 were enrolled in the study. In the patient's checklist, information such as demographic characteristics (age, sex), laboratory findings including (CRP, ESR, WBC), and clinical signs (fever, cough, fatigue, dyspnea) were also recorded. **Results:** Gastrointestinal symptoms, anorexia, high CRP, ground-glass opacity are more common in patients with COVID-19 pneumonia than in patients with influenza pneumonia and this difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). But, fever is more common in influenza patients than in Covid-19 patients and this difference is statistically significant ( $P = 0.029$ ). The location of CT scan findings in COVID-19 patients was dominant in peripheral (54%), while the location of CT scan findings in patients with Influenza was dominant in central (32%), which is statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** According to the results of the study, lung CT scan findings along with some clinical and laboratory findings can help differentiate COVID-19 pneumonia from influenza pneumonia, which is very important in faster diagnosis and timely treatment of both diseases.

**Key words:** Computed tomography, COVID-19, Influenza, Radiology, Lung Diseases, Diagnostic Imaging

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

### Acknowledgments

Thanks to the Clinical Research Development Unit of Ayatollah Rouhani Hospital in Babol and Hemmat gholinia for helping us in this research.

Article received on 05.11.2022

Accepted for publication on 28.02.2023

**For citation:** Masomeh Bayani, Mahsa Asadi, Naser Ghaemian et al. Comparison of Chest CT Findings Between COVID-19 Pneumonia and Influenza Pneumonia. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(2): 110-115. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-110-115. EDN: JRFFSD

COVID-19 — коронавирусная болезнь 2019 г., SARS-CoV-2 — тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2, ПЦР-ОТ — полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой в режиме реального времени, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ОРС — острый респираторный синдром, CDC — Центры по профилактике и контролю заболеваемости, РНК — рибонуклеиновая кислота, H1N1 — гемагглютинин 1 нейраминидаза 1, КТBP — компьютерная томография с высоким разрешением, ДАП — диффузное альвеолярное повреждение

## Введение

В конце 2019 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила о многочисленных случаях респираторного заболевания неизвестной этиологии, которое появилось в г. Ухань (Китай), клинические проявления которого были схожими с симптомами вирусной пневмонии, и зачастую рентгенография органов грудной клетки выявляла затемнения в паренхиме легких пациентов. Анализ образцов жидкости бронхоальвеолярного лаважа и результаты электронной микроскопии показали, что заболевание вызвано коронавирусом. Новый вирус получил временное название

«коронавирус 2019 г.», SARS-CoV-2. Основным способом передачи вируса — воздушно-капельный и физический контакт [1, 2]. До этой вспышки COVID-19 отмечалось несколько глобальных вспышек острого респираторного синдрома (ОРС). ОРС — одна из основных причин летальных исходов и заболеваемости в мире; как правило, возбудителями являются вирусы, включая вирус гриппа, риновирус, энтеровирус, коронавирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа и аденовирус. Самым последним ОРС была вспышка гриппа типа А (H1N1) в 2009 г., которая охватила 214 стран в период с марта 2009 г. по август 2010 г.

и унесла жизни 18 449 человек [3, 4]. Золотым стандартом диагностики таких вирусных инфекций является подтверждение РНК вируса при помощи полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ПЦР-ОТ) в режиме реального времени. Однако, согласно предыдущему отчету по COVID-19, процент положительных результатов ПЦР-ОТ при первых симптомах составляет 30–60 %. Это может быть результатом низкой вирусной нагрузки, поэтому возникает необходимость в повторном тестировании [5]. По сообщениям, чувствительность имеющихся наборов для тестирования на вирусы, вызывающие респираторные заболевания, составляет 66–100 % [6]. Тем не менее, в некоторых случаях, результат может быть ложно-отрицательным из-за недостаточного количества вирусного материала в образце или технических проблем с извлечением нуклеиновых кислот [7]. В таких случаях, при типичных клинических проявлениях, компьютерная томография (КТ) может представлять большую ценность и может помочь диагностировать заболевание даже при отрицательном результате скрининговой ПЦР-ОТ [8]. Согласно руководствам ВОЗ и Центров по профилактике и контролю заболеваемости, рентген и КТ органов грудной клетки являлись самыми важными диагностическими инструментами во время вспышки ОРС [9]. Таким образом, КТ органов грудной клетки, особенно компьютерная томография с высоким разрешением (КТВР), — важный инструмент в выявлении пациентов на ранних этапах развития инфекций дыхательных путей, таких как COVID-19 и грипп. Другие методики визуализации, например обзорная рентгенограмма грудной клетки, помогают в оценке ряда заболеваний органов грудной клетки, включая вирусные инфекции [8, 10]. С ростом мировой проблемы распространенности COVID-19 визуализация органов грудной клетки имеет важнейшее значение для эффективной постановки диагноза и лечения. Снимки КТ характеризуются более высоким разрешением и дают более детальную картину состояния органов грудной клетки по сравнению с обзорной рентгенограммой грудной клетки; кроме того, КТ лучше подходит для сравнения пациентов с гриппом и COVID-19. Необходимо разграничивать проявления пневмонии, вызванной COVID-19, и других вирусных пневмоний на снимках, поскольку эти состояния имеют схожие клинические симптомы и результаты лабораторных исследований, что позволит оказать целенаправленную помощь в любой ситуации [3]. Для этой цели было проведено исследование для сравнения результатов КТ органов грудной клетки при пневмонии, вызванной COVID-19, и гриппозной пневмонии.

## Материалы и методы

### Пациенты

Это ретроспективное одномоментное исследование проанализировано и одобрено этическим комитетом Медицинского университета г. Баболь. Это исследование проводилось в больнице Аятолла Рохани

в г. Баболь (Иран). В период с марта по май 2020 г. в исследовании приняло участие 50 пациентов с симптомами со стороны органов дыхания и положительным результатом ПЦР (ПЦР-ОТ) в режиме реального времени мазков из носоглотки на грипп и 50 пациентов с симптомами со стороны органов дыхания и положительным результатом ПЦР в режиме реального времени мазков из носоглотки на COVID-19. В документацию пациентов заносили демографическую информацию (возраст, пол), результаты лабораторных исследований, включая С-реактивный белок, СОЭ, лейкоциты, а также клинические симптомы (повышение температуры, кашель, усталость, одышка). Из исследования исключались пациенты с перенесенными ранее оперативными вмешательствами на легких или раком легкого.

### Анализ снимков КТ

Все снимки КТ анализировались двумя рентгенологами, имевшими около 10 лет опыта в интерпретации снимков КТ, затем окончательное решение принимали путем консенсуса. Разногласия разрешались при участии третьего рентгенолога. На КТ обнаружили следующие отклонения: затемнение по типу матового стекла, уплотнение, воздушная бронхограмма, сетчатый узор, плевральный выпот, утолщение плевры, узелки, локализация, затемнение в воздушном пространстве, плеврит, ателектаз и эмфизема.

### Статистический анализ

Для статистического анализа использовали версию 22.0 пакета SPSS. Для сравнения различий между группами использовали критерий Манна-Уитни и критерий хи-квадрат для непрерывных постоянных. Значение  $p$  меньше 0,05 означало, что различие является статистически значимым.

## Результаты

### Клинические показатели

В исследовании приняло участие 50 пациентов с COVID-19 (средний возраст: 63 года; 29 мужчин и 21 женщина) и 50 пациентов с гриппом (средний возраст: 59 лет; 22 мужчины и 28 женщин). Значительная разница в среднем возрасте между группами отсутствовала ( $P > 0,05$ ). Симптомы со стороны ЖКТ, отсутствие аппетита, высокий С-реактивный белок и лимфоцитопения чаще встречаются у пациентов с COVID-19, чем у пациентов с гриппом, поэтому это различие является статистически значимым ( $P < 0,05$ ). Тем не менее, повышение температуры чаще наблюдается у пациентов с гриппом, чем у пациентов с COVID-19, поэтому это различие является статистически значимым ( $P = 0,029$ ).

### Результаты КТ

Сравнение характеристик COVID-19 и гриппа на снимках КТ представлено в таблице 2. Не отмечено

различий между группами в образовании узелков, плевральном выпоте, плевральном наслоении, затемнений в воздушном пространстве, воздушной бронхограмме, ателектазе, плеврите и эмфиземе ( $P > 0,05$ ). Следующие результаты были статистически значимыми

в группах пациентов с COVID-19 и гриппом: затемнение по типу матового стекла (43 и 25 соответственно;  $P = 0,002$ ), уплотнение (22 и 23 пациента соответственно;  $P = 0,01$ ) и локализация (49 и 26 соответственно;  $P < 0,0001$ ).

**Таблица 1.** Демографические и клинические характеристики пациентов с COVID-19 и гриппом  
**Table 1.** Demographic and clinical characteristics in patients with COVID-19 and with influenza

| Показатели/<br>Parameters  | Covid-19<br>(n = 50) | Грипп/<br>Influenza<br>(n = 50) | P <0,05 |
|--|----------------------|---------------------------------|---------|
| Возраст/Age  | 63,26 ± 20,64        | 59,62 ± 21,27                   | 0,38    |
| <b>Пол/Sex:</b>  |                      |                                 |         |
| Мужчины/ Male  | 29 (58 %)            | 22 (44 %)                       |         |
| Женщины/ Female  | 21 (42 %)            | 28 (56 %)                       |         |
| <b>Признаки и симптомы/ Signs and symptoms:</b>                        |                      |                                 |         |
| Повышение температуры/Fever  | 38 (76 %)            | 46 (92 %)                       | 0,029   |
| Кашель/ Cough  | 41 (82 %)            | 33 (66 %)                       | 0,06    |
| Миалгия/ Myalgia   | 29 (58 %)            | 32 (64 %)                       | 0,53    |
| Одышка/ Dyspnea  | 37 (74 %)            | 28 (56 %)                       | 0,059   |
| Головная боль/ Headache  | 14 (28 %)            | 17 (34 %)                       | 0,51    |
| Утомляемость/ Fatigue  | 32 (64 %)            | 26 (52 %)                       | 0,22    |
| Симптомы со стороны ЖКТ/ Gastrointestinal symptoms                     | 19 (38 %)            | 2 (4 %)                         | 0,003   |
| Снижение аппетита/ Anorexia  | 33 (66 %)            | 23 (46 %)                       | 0,04    |
| <b>Результаты лабораторных исследований/ Laboratory assay results:</b> |                      |                                 |         |
| Лейкоцитоз/ Leukocytosis   | 14 (28 %)            | 7 (14 %)                        | 0,94    |
| Лейкопения/ Leukopenia   | 7 (14 %)             | 6 (12 %)                        |         |
| СОЭ/ ESR   | 27 (54 %)            | 26 (52 %)                       | 0,84    |
| СРБ/ CRP   | 39 (78 %)            | 24 (48 %)                       | 0,0001  |
| Лимфоцитопения/ Lymphocytopenia  | 27 (54 %)            | 17 (34 %)                       | 0,04    |
| Нейтрофилия/ Neutrophilia  | 10 (20 %)            | 18 (36 %)                       | 0,07    |

**Таблица 2.** Результаты КТ 50 пациентов с COVID-19 и 50 пациентов с гриппоподобным заболеванием  
**Table 2.** CT imaging findings in 50 patients with COVID-19 and 50 with influenza-like illness

| Результаты КТ/<br>CT findings                            | COVID-19   | Гриппоподобное<br>заболевание/<br>influenza-like illness | P <0,05 |
|--|------------|--|---------|
| Затемнение по типу матового стекла/ Ground glass opacity | 43 (86 %)  | 25 (50 %)  | 0,002   |
| Уплотнение/ Consolidation                                | 22 (44 %)  | 23 (46 %)  | 0,01    |
| Плевральный выпот/ Pleural effusion                      | 8 (16 %)   | 11 (22 %)  | 0,28    |
| Воздушная бронхограмма/ Air bronchogram                  | 3 (6 %)    | 6 (12 %)   | 0,29    |
| Утолщение плевры/ Pleural thickening                     | 9 (18 %)   | 3 (6 %)  | 0,06    |
| Узелки/ Nodules  | 11 (22 %)  | 7 (14 %)   |         |
| Единичный узелок/ single nodule                          | 2 (18,2 %) | 5 (71,4 %)   |         |
| Два и более узелка/two and more nodules                  | 9 (81,8 %) | 2 (28,6 %)   | 0,051   |
| Затемнение в воздушном пространстве/ Air space opacity   | 4 (8 %)    | 3 (6 %)  | 0,69    |
| Плеврит/ Pleurisy  | 4 (8 %)    | 3 (6 %)  | 0,69    |
| Ателектаз/ Atelectasis                                   | 6 (12 %)   | 3 (6 %)  | 0,29    |
| Эмфизема легких/ Emphysema                               | 2 (4 %)    | 4 (8 %)  | 0,39    |
| Локализация/ Distribution                                |            |  |         |
| Периферическая/ Peripheral distribution                  | 27 (54 %)  | 4 (8 %)  |         |
| Центральная/ Central distribution                        | 14 (28 %)  | 16 (32 %)  | <0,0001 |
| Периферическая и центральная/ Peripheral and central     | 8 (16 %)   | 6 (12 %)   |         |

## Обсуждение

Клинические данные, лабораторные показатели, результаты биомедицинских исследований и визуализации пациентов с COVID-19 и гриппом изучались в рамках нескольких исследований. С точки зрения гистологии, при гриппе инфильтрация мононуклеарных клеток слизистой/подслизистой стенок бронхов с многоочаговым отслоением эпителия обнаруживается и на более поздней стадии; на снимках КТ органов грудной клетки отмечается организованное ДАП (диффузное альвеолярное повреждение), массивный внутриальвеолярный отек с различной степенью кровоизлияния; поражения проявляются затемнениями по типу матового стекла, очаговыми уплотнениями, утолщением стенки бронхов и узелками в воздушном пространстве [11, 12]. При COVID-19 гистологические исследования позволяют увидеть преимущественно септический застой лимфы, отек и экссудативную или пролиферативную стадию ДАП с заметным эпителиальным подтеканием, а также повреждение сосудов и тромбоз, которые на КТ органов грудной клетки проявляются затемнениями по типу матового стекла с утолщенной интерлобулярной перегородкой и «бульжной мостовой» [13].

Быстрое и более точное различие вируса COVID-19 и других вирусов, поражающих дыхательную систему, играет крайне важную роль. Поэтому в этом исследовании сравнивались результаты КТ с высоким разрешением у пациентов с COVID-19 и гриппом. Кроме того, в дополнение к снимкам КТ оценивались результаты лабораторных исследований и клинические симптомы у пациентов обеих групп. К наиболее частым результатам КТ органов грудной клетки при гриппозной пневмонии легкой или умеренной степени тяжести относятся диффузные или многоочаговые затемнения по типу матового стекла и небольшие центродолевые узелки, а при пневмонии, вызванной COVID, легкой или умеренной степени тяжести затемнения по типу матового стекла также являются ранними и наиболее частыми отклонениями на КТ и располагаются, как правило, периферийно по сравнению с центральным и произвольным расположением при гриппе. Сумасшедшая исчерченность и ретикулярные изменения более характерны для COVID-19, они указывают на более позднюю стадию заболевания [14, 15]. У пациентов с тяжелым COVID-19 и гриппом (преимущественно это пациенты с ДАП и ОРДС) отмечаются диффузные затемнения по типу матового стекла и изменения в виде заполненных воздухом кист, а результаты КТВР, свидетельствующие о поражениях паренхимы или альвеол, не позволяют провести разграничение между ними [16].

Самым важным результатом этого исследования было различие между долей снимков КТ пациентов с COVID-19 и гриппом. Иными словами, затемнение по типу матового стекла встречалось чаще у пациентов с COVID-19, чем с гриппом (43 и 25 соответственно), уплотнение обнаружено у 46 % пациентов с гриппом и 44 % пациентов с COVID-19. При ряде инфекций дыхательных путей поражение органов грудной клетки,

такое как затемнение по типу матового стекла, уплотнение, устанавливается по результатам рентгенографии и КТ [17]. Кроме того, исследования COVID-19 показали, что наиболее частыми были уплотнение и затемнение по типу матового стекла [18-22]. Таким образом, исследование проявлений COVID-19 на ранних стадиях на снимках и выполнение диагностической визуализации для выявления заболевания на ранних этапах может помочь уменьшить осложнения заболевания и увеличить шансы на восстановление [23]. Частота обнаружения узелков на снимках КТ также была неодинаковой в обеих группах. У пациентов с COVID-19 узелки на снимках КТ обнаруживались чаще, чем у пациентов с гриппом (22 % и 14 %). Полученные нами результаты согласовывались с выводами, сделанными Гао и др. (Gao et al.), о том, что количество узелков у пациентов с COVID-19 больше, чем у пациентов с гриппом [20]. Примечательно еще и то, что локализация поражений по результатам КТ пациентов с COVID-19 отличалась от пациентов с гриппом. По результатам КТ было обнаружено, что при COVID-19 поражаются преимущественно периферические участки легких, а при гриппе — центральные. Разные исследования продемонстрировали схожие статистические результаты касательно распределения поражений [18, 19, 21, 24].

Схожесть клинических симптомов COVID-19 и других вирусных пневмоний во многих случаях приводит к несвоевременной постановке диагноза, прогрессированию заболевания и смертности. Одной из целей этого исследования являлась оценка и сравнение клинических симптомов у пациентов с COVID-19 и пациентов с гриппом. Результаты показали, что такие симптомы, как повышение температуры, кашель, головная боль, миалгия и усталость, отмечались и при COVID-19, и при гриппе. Dai et al. продемонстрировали, что повышение температуры и кашель были основными симптомами у пациентов с COVID-19 и у пациентов с пневмонией (41). Результаты исследования, проведенного Yin et al., показали, что повышение температуры, кашель, мокрота и одышка являлись основными симптомами COVID-19 и гриппа, при этом кашель и мокрота чаще отмечались в группе больных гриппом (48). В этом исследовании отмечено заметное различие в частоте одышки, симптомов со стороны ЖКТ и снижения аппетита между группами, и такие симптомы встречались чаще у пациентов с COVID-19. Возможно, эти симптомы могут использоваться в качестве критерия для различия COVID-19 и гриппозной пневмонии. Анализ лабораторных показателей продемонстрировал, что уровни СРБ и лимфоцитопении у пациентов с COVID-19 были выше, чем у пациентов с гриппом. В исследовании Yin et al. получены результаты, схожие с результатами этого исследования (48).

Согласно результатам исследования, снимки КТ органов грудной клетки вкупе с некоторыми клиническими и лабораторными показателями помогают разграничить пневмонию, вызванную COVID-19, и гриппозную пневмонию, что крайне важно для скорейшей постановки диагноза и своевременного лечения обоих заболеваний.

**Вклад авторов:**

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

**Масомех Баяни** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3044-1168>): разработка концепции и дизайна исследования

**Махса Асади** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9338-6891>): анализ и интерпретация результатов

**Насер Гхаемян** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0000-0002-6317-3764>): интерпретация КТ легких

**Мана Базиборон** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0000-0001-6251-9682>): редактирование 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

**Masomeh Bayani** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3044-1168>): study concept and design

**Mahsa Asadi** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9338-6891>): analysis and interpretation of data

**Naser Ghaemian** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0000-0002-6317-3764>): interpretation of lung CT scans

**Mana Baziboroun** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0000-0001-6251-9682>): edit the first draft and provide substantial revision

**Список литературы / References:**

- Sun K, Chen J, Viboud C. Early epidemiological analysis of the coronavirus disease 2019 outbreak based on crowdsourced data: a population-level observational study. *Lancet Digit Health*. 2020 Apr; 2(4): e201-e208. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30026-1. Epub 2020 Feb 20.
- Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020; 296(2): E32-E40. doi: 10.1148/radiol.2020200642. Epub 2020 Feb 26.
- Onigbinde SO, Ojo AS, Fleary L et al. Chest Computed Tomography Findings in COVID-19 and Influenza: A Narrative Review. *Biomed Res Int*. 2020 Jun 5;2020:6928368. doi: 10.1155/2020/6928368. eCollection 2020.
- Mirzaei R, Abdi M. An influenza A outbreak in Iranian individuals following Arba'een foot pilgrimage from October to December 2019. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 May; 41(5): 627-628. doi: 10.1017/ice.2020.49. Epub 2020 Mar 12.
- Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E46-E54. doi: 10.1148/radiol.2020200823. Epub 2020 Mar 10.
- Khandker, S.S., Nik Hashim, N.H.H., Deris, Z.Z. et al. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Test Kits for Detecting SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis of 17,171 Suspected COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2021 Aug 8;10(16):3493. doi:10.3390/jcm10163493
- Zhou S, Wang Y, Zhu T, et al. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Jun; 214(6): 1287-1294. doi: 10.2214/AJR.20.22975. Epub 2020 Mar 5.
- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr; 20(4): 425-434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4. Epub 2020 Feb 24..
- Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020 Aug; 296(2): E115-E117. doi: 10.1148/radiol.2020200432. Epub 2020 Feb 19.
- Testa A, Soldati G, Copetti R, et al. Early recognition of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) pneumonia by chest ultrasound. *Crit Care*. 2012 Feb 17;16(1):R30. doi: 10.1186/cc11201
- Noriko Nakajima, Yuko Sato, Harutaka Katano, et al. Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection. *Modern Pathol*. 2012 Jan; 25(1):1-13. doi: 10.1038/modpathol.2011.125. Epub 2011 Aug 26
- Amorim VB, Rodrigues RS, Barreto MM, Zanetti G, Marchiori E. Computed tomography findings in patients with H1N1 influenza A infection. *Radiol Bras*. 2013 Set/Out; 46(5):299-306. DOI:10.1590/S0100-39842013000500006
- E.Martínez Chamorro, A. Díez Tascón, L. Ibáñez Sanz, et al. Radiologic Diagnosis of patients with COVID-19. *Radiología*. 2021 Jan-Feb; 63(1): 56-73. doi: 10.1016/j.rx.2020.11.001. Epub 2020 Nov 24.
- H. Shi, X. Han, N. Jiang, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 Apr; 20(4): 425-434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4. Epub 2020 Feb 24.
- H. X. Bai, B. Hsieh, Z. Xiong, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E46-E54. doi: 10.1148/radiol.2020200823. Epub 2020 Mar 10.
- Ahmed Samir, Nagy Naguib, Abdelaziz Mohamed Elnekiedy, et al. COVID-19 versus H1N1: challenges in radiological diagnosis—comparative study on 130 patients using chest HRCT. *March 2021 Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine (2021) 52:77*. DOI:10.1186/s43055-021-00455-8
- Feng F, Jiang Y, Yuan M, Shen J, Yin H, Geng D, et al. Association of radiologic findings with mortality in patients with avian influenza H7N9 pneumonia. *PLoS One*. 2014 Apr 4; 9(4): e93885. doi: 10.1371/journal.pone.0093885. eCollection 2014.
- Miao C, Jin M, Miao L, Yang X, Huang P, Xiong H, et al. Early chest computed tomography to diagnose COVID-19 from suspected patients: A multicenter retrospective study. *Am J Emerg Med*. 2021 Jun; 44: 346-351. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.051. Epub 2020 Apr 19.
- Altmayer S, Zanon M, Pacini GS, Watte G, Barros MC, Mohammed TL, et al. Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020 Dec; 30(12): 6485-6496. doi: 10.1007/s00330-020-07018-x. Epub 2020 Jun 27.
- Lulu Gao, Jianjun Zhang. Pulmonary High-Resolution Computed Tomography (HRCT) Findings of Patients with Early-Stage Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hangzhou, China. *Med Sci Monit*. 2020 Apr 4; 26: e923885. doi: 10.12659/MSM.923885
- Wang H, Wei R, Rao G, Zhu J, Song BJER. Characteristic CT findings distinguishing 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) from influenza pneumonia. *Eur Radiol*. 2020 Sep; 30(9): 4910-4917. doi: 10.1007/s00330-020-06880-z. Epub 2020 Apr 22.
- Zhao S, Huang Z, Zeng H, et al. Computed Tomography and Clinical Features Differentiating Coronavirus Disease 2019 from Seasonal Influenza Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30; 382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28.
- Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One*. 2020 Mar 19; 15(3): e0230548. doi: 10.1371/journal.pone.0230548. eCollection 2020.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020 Apr;10(2):102-108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001. Epub 2020 Mar 5.

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-116-128

УДК 616.61-002.2-06:616.98:578.834.1

EDN: OUIWMB



**М.М. Батюшин\*<sup>1</sup>, М.А. Трубникова<sup>2,3</sup>, Е.И. Тарловская<sup>2,4</sup>,  
Г.П. Арутюнов<sup>2,5</sup>, Т.И. Батлук<sup>2,5</sup>, Р.А. Башкинов<sup>2,6</sup>,  
Е.С. Мельников<sup>2,6</sup>, А.Г. Арутюнов<sup>2,7</sup>**

<sup>1</sup>— ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>— Ассоциация «Евразийская Ассоциация Терапевтов», Москва, Россия

<sup>3</sup>— ООО «Фрезениус Медиал Кеа Кубань», Краснодар, Россия

<sup>4</sup>— ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия

<sup>5</sup>— ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

<sup>6</sup>— ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>7</sup>— Национальный Институт Здравоохранения им. академика С. Авдалбекяна, Ереван, Армения

## **ВЛИЯНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ПО ДАННЫМ МЕЖДУНАРОДНОГО РЕГИСТРА «АНАЛИЗ ДИНАМИКИ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФИЦИРОВАНИЕ SARS-COV-2»**

**М.М. Batiushin\*<sup>1</sup>, М.А. Trubnikova<sup>2,3</sup>, Е.И. Tarlovskaya<sup>2,4</sup>,  
G.P. Arutyunov<sup>2,5</sup>, T.I. Batluk<sup>2</sup>, R.A. Bashkinov<sup>2,6</sup>,  
E.S. Melnikov<sup>2,6</sup>, A.G. Arutyunov<sup>2,7</sup>**

<sup>1</sup>— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>— Association «Eurasian Association of Therapists», Moscow, Russia

<sup>3</sup>— LLC «Fresenius Medical Care Kuban», Krasnodar, Russia

<sup>4</sup>— Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>5</sup>— Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>6</sup>— North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>7</sup>— National Institute of Health named after S. Avdalbekyan, Yerevan, Armenia

## **Impact of Kidney Damage on the Course and Prognosis of COVID-19 Infection According to the International Registry «Analysis of Chronic Non-Infectious Diseases Dynamics After Covid-19 Infection in Adult Patients»**

\*Контакты: Михаил Михайлович Батюшин, e-mail: batjushin-m@rambler.ru

\*Contacts: Mikhail M. Batiushin, e-mail: batjushin-m@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>

## Резюме

**Цель.** Изучение особенностей течения новой коронавирусной инфекции (НКИ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), выявление случаев возникновения острого повреждения почек (ОПП) на фоне инфекции COVID-19 и влияние состояния функции почек на прогноз у таких категорий пациентов в острый и постгоспитальный периоды, спустя 3, 6 и 12 месяцев после выздоровления. **Материалы и методы.** В регистр АКТИВ и АКТИВ 2 были включены мужчины и женщины старше 18 лет с диагнозом COVID-19, выставленным на основании положительного ПЦР-теста на COVID-19 и данных характерной рентгенографической или компьютерно-томографической картины органов грудной клетки. **Результаты.** Всего в анализ было включено 9364 пациента (4404 мужчин, средний возраст 59 [48-69]), из них ХБП встречалась у 716 (7,67%) пациентов, регистрация скорости клубочковой фильтрации (СКФ) во время госпитализации осуществлялась у 8496 (90,7%) пациентов, значения были распределены следующим образом:  $\geq 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — у 4289 (50,5%) пациентов, 89-60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — у 3150 (37,1%) пациентов, 59-45 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — у 613 (7,22%), 44-30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — у 253 (2,98%), 29-15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — у 110 (1,29%), <15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — у 81 (0,95%) пациента. В 11,6% случаев (1068 пациентов) за время нахождения в стационаре развилось ОПП, это осложнение формировалось чаще, чем цитокиновый шторм (в 7,46% у 687 пациентов,  $p < 0,001$ ) или сепсис (в 0,17% у 16 пациентов,  $p = 0,620$ ). ХБП повышала риск смерти у пациентов с COVID-19 на госпитальном этапе в 3,94 раза в сравнении с пациентами без ХБП. У пациентов с ОПП летальный исход на госпитальном этапе был в 3,94 раза больше, чем у людей без ОПП. Наличие ХБП влияло на выживаемость и в отдалённом постгоспитальном периоде: в течение 3-х месяцев наблюдения риск смерти при наличии ХБП возрастал в 4,88 раза, в течение 6 месяцев — в 4,24 раза, через 12 месяцев — в 8,36 раза. **Заключение.** Распространённость ХБП в группе пациентов с COVID-19 равнозначна таковой в популяции в целом. ОПП развивалась в 11,6% случаев при инфекции COVID-19 и чаще наблюдалась у пациентов с избыточным весом и гипергликемией. ХБП и ОПП повышали риск госпитальной летальности у пациентов с COVID-19. В постковидном периоде на протяжении 3, 6 и 12 месяцев после выздоровления отмечалось повышение смертности в группе пациентов с ХБП. У пациентов, перенесших ОПП в период коронавирусной инфекции, высокая смертность в постковидном периоде отмечалась только в первые 3 месяца наблюдения.

**Ключевые слова:** COVID-19, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек

## 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 08.07.2022 г.

Принята к публикации 02.11.2022 г.

**Для цитирования:** Батюшин М.М., Трубникова М.А., Тарловская Е.И. и др. ВЛИЯНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ПО ДАННЫМ МЕЖДУНАРОДНОГО РЕГИСТРА «АНАЛИЗ ДИНАМИКИ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФИЦИРОВАНИЕ SARS-COV-2». Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(2): 116-128. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-116-128. EDN: OUIIMWB

## Abstract

**Objective.** To study the course of the new coronavirus infection in patients with chronic kidney disease (CKD), to identify cases of acute kidney injury (AKI) in the setting of COVID-19 infection, and to assess the impact of renal function on prognosis in these categories of patients during the acute phase and after hospitalization, at 3, 6, and 12 months after recovery. **Materials and methods.** The ACTIV and ACTIV 2 registries included men and women older than 18 years with a diagnosis of COVID-19 based on a positive PCR test for COVID-19 and a characteristic chest X-ray or computed tomography chest scan. **Results.** A total of 9364 patients (4404 men, average age 59 [48-69]) were included in the analysis. 716 (7.67%) patients had CKD. 8496 (90.7%) patients had their glomerular filtration rate (GFR) measured during hospitalization, and the values were distributed as follows:  $\geq 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> — in 4289 (50.5%) patients, 89-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> — in 3150 (37.1%) patients, 59-45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> — in 613 (7.22%), 44-30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> — in 253 (2.98%), 29-15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> — in 110 (1.29%), <15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> — in 81 (0.95%) patients. 11.6% of the subjects (n=1068) developed AKI during hospitalization. This complication was reported more often than cytokine storm (in 7.46% in 687 patients,  $p < 0,001$ ) or sepsis (in 0.17% in 16 patients,  $p = 0,620$ ). CKD increased the risk of death by 3.94-fold in patients with COVID-19 during hospitalization compared with patients without CKD. The mortality of patients with AKI during hospitalization was 3.94 times higher than the mortality of those without AKI. CKD also affected long-term survival after hospitalization: within 3 months of follow-up, the risk of death in patients with CKD increased 4.88-fold, within 6 months — 4.24-fold, after 12 months — 8.36-fold. **Conclusion.** The prevalence of CKD in COVID-19 patients is similar to that in the general population. AKI developed in 11.6% of cases with COVID-19 infection and was observed more frequently in patients with overweight and hyperglycemia. CKD and AKI increased the risk of hospital mortality in patients with COVID-19. In the group of patients with CKD, mortality increased in the post-COVID period, 3, 6 and 12 months after. The high mortality rate of patients who had AKI during the coronavirus infection was observed only in the first 3 months of follow-up in the post-COVID period.

**Key words:** COVID-19, chronic kidney disease, acute kidney 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 08.07.2022

Accepted for publication on 02.11.2022

**For citation:** Batiushin M.M., Trubnikova M.A., Tarlovskaya E.I. et al. Impact of Kidney Damage on the Course and Prognosis of COVID-19 Infection According to the International Registry «Analysis of Chronic Non-Infectious Diseases Dynamics After Covid-19 Infection in Adult Patients». The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(2): 116-128. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-116-128. EDN: OUIIMWB

АГ — артериальная гипертензия, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БА — бронхиальная астма, ББ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, ГКС — глюкокортикостероиды, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИРК — индивидуальные регистрационные карты, КТ — компьютерная

томография, НКИ — новая коронавирусная инфекция, НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОПП — острое повреждение почек, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССП — сахароснижающие препараты, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧДД — частота дыхательных движений

## Вступление

Вопросы ведения пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и острым повреждением почек (ОПП) в период коронавирусной инфекции и реабилитации на постковидном этапе являются актуальной проблемой современной терапевтической клиники и широко обсуждаются в рамках работы евразийских и национальных медицинских сообществ [1-4]. Это обусловлено, с одной стороны, особенностями течения коронавирусной инфекции при болезнях почек, с другой стороны, потребностью в организации медицинской помощи данной категории пациентов, которая может быть сопряжена, в частности, с необходимостью проведения заместительной почечной терапии [5, 6].

Необходимость получения сведений, касающихся особенностей течения коронавирусной инфекции, в частности при поражении почек, была реализована в рамках регистров «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ) и «Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных SARS-CoV-2» (АКТИВ 2) [7-9].

## Материалы и методы

Организатором регистров АКТИВ и АКТИВ 2 является Евразийская Ассоциация Терапевтов (ЕАТ). Работа регистров АКТИВ и АКТИВ 2 была одобрена Комитетом по этике ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ и зарегистрированы в базе данных ClinicalTrials.gov (NCT 04492384, NCT 04709120). Информация о Регистрах располагается на сайте «Евразийской Ассоциации Терапевтов» и по прямой ссылке: <https://activ.euat.ru> и <https://activ2.euat.ru>. Регистры АКТИВ и АКТИВ 2 — многоцентровые неинтервенционные ретроспективные регистры реальной клинической практики. В регистре АКТИВ было две непересекающиеся ветви (амбулаторная ветвь и госпитальная ветвь). В обеих ветвях регистра было предусмотрено 6 визитов: визит включения, визит на 7–12 сутки, визит исхода (выписка/госпитализация/смерть и т. д.) и три визита: спустя 3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. В регистре АКТИВ 2 учитывались данные только госпитализированных пациентов и было предусмотрено 3 визита: визит включения, визит на 7–12 сутки, визит исхода (выписка/госпитализация/смерть и т. д.).

В оба регистра включались мужчины и женщины старше 18 лет с диагнозом COVID-19, установленным на основании анализа мазка из носо- и ротоглотки, определения титра антител к вирусу SARS-CoV-2 и/или типичной картины по данным компьютерной томографии (КТ), инфицированные во время первой (для регистра АКТИВ) и второй (для регистра АКТИВ 2) волн коронавирусной инфекции.

Первичным документом являлась история болезни, из которых в индивидуальные регистрационные карты (ИРК) для обоих регистров были включены следующие лабораторные параметры (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, высокочувствительный сердечный тропонин Т или I, С-реактивный белок, прокальцитонин, газы артериальной крови ( $pCO_2$ ,  $pO_2$ ), аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин, глюкоза, альбумин, креатинин для расчета рСКФ, уровень калия в сыворотке, D-димер, лактатдегидрогеназа, международное нормализованное отношение, фибриноген, сатурация крови кислородом ( $SpO_2$ )), данные КТ органов грудной клетки, сведения о лекарственной терапии, сопутствующих заболеваниях, клиническом течении и исходе заболевания. Расчет скорости клубочковой фильтрации осуществлялся с использованием с помощью уравнения, разработанного Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula, CKD-EPI, версия 2009 года, учитывая сроки активного набора и обработки данных регистра) встроенного в автоматический калькулятор индивидуальных регистрационных карт.

Нозологический диагноз устанавливался на основании критериев МКБ 10. В частности, для установления диагноза ХБП с учётом дизайна регистра учитывался показатель СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

Анализ базы данных проводился в программе IBM SPSS Statistics 26. Методом сплошной выборки было отобрано 9364 пациента из регистров АКТИВ и АКТИВ 2. При расчете описательных статистик количественные переменные были проверены на соответствие распределения нормальному при помощи тестов Шапиро-Уилка или Колмогорова-Смирнова. В случае, если распределение статистически значимо не отличалось от нормального, для описания центральной тенденции и меры рассеяния использовались среднее выборочное значение и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ), а в случае, если распределение статистически значимо отличалось от нормального — медиану и квартили ( $Me [Q1; Q3]$ ). Для анализа количественных данных двух независимых групп использовался критерий Манна-Уитни для независимых выборок с ненормальным распределением (по результатам проверки на нормальность распределения было выявлено распределение, отличное от нормального), для анализа количественных данных трех и более групп — критерий Краскала-Уоллиса с последующим проведением попарных сравнений. Для оценки качественных параметров был применен хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера в зависимости от минимального предполагаемого числа. Для признаков, имеющих статистически значимые различия (уровень значимости  $< 0,05$ ), проводилась оценка шансов с 95% ДИ, а также определение меры связи между номинальными признаками.

При расчете показателя отношения шансов (OR) и его 95%-доверительного интервала применялся метод однофакторной бинарной логит-регрессии. При построении математической модели на первом этапе использовался метод многофакторной бинарной логит-регрессии, переменные для которой были отобраны авторами работы с учетом целей и задач исследования. Для финальной модели с целью отбора наиболее значимых предикторов прогноза был реализован пошаговый алгоритм отбора переменных с исключением переменных (stepwise downward) с последующей оценкой коэффициента AIC (информационный критерий Акаике). После построения финальной модели при помощи ROC-анализа была выполнена оценка площади под кривой (AUC), а чувствительность и специфичность модели оценивались в точке Юдена (Youden). Анализ времени дожития осуществлялся с помощью

построения кривых дожития Каплана-Мейера, статистическая значимость различий при оценке времени дожития оценивалась лог-ранговым тестом. Порогом отсека для уровня значимости при проверке статистических гипотез было выбрано значение  $p < 0,05$ . Предикторы, имеющие уровень значимости  $p \geq 0,05$ , могли быть использованы в финальной модели, если их исключение приводило к значимому увеличению AIC (эффект взаимодействия признаков). Дизайн, обоснование и статистический анализ исследований подробно опубликованы в статье [10].

Всего в анализ было включено 9364 пациента (4404 (47%) мужчины, средний возраст 59 лет [48-69]). Регистрация скорости клубочковой фильтрации (СКФ) во время госпитализации, рассчитанная автоматическим способом при внесении данных об уровне креатинина плазмы крови при госпитализации пациента в течение

**Таблица 1.** Характеристика пациентов, включенных в регистры АКТИВ и АКТИВ 2, с разными исходными значениями СКФ

**Table 1.** Characteristics of patients included in the АКТИВ and АКТИВ 2 registries with different baseline GFR values

| Показатель<br>Characteristic        | Общая когорта<br>Total cohort<br>n=9364 | СКФ≥90<br>GFR≥90<br>(n=4289) | СКФ 89-60<br>GFR 89-60<br>(n=3150) | СКФ 59-45<br>GFR 59-45<br>(n=613) | СКФ 44-30<br>GFR 44-30<br>(n=253) | СКФ 29-15<br>GFR 29-15<br>(n=110) | СКФ <15<br>GFR <15<br>(n=81) | p  |
|-------------------------------------|---|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|--|
| Возраст<br>Age                      | 59,0<br>[48,0; 68,0]                    | 55,0<br>(43,0–63,0)          | 66,0<br>(57,0–73,0)                | 73,0<br>(66,0–81,0)               | 74,0<br>(66,0–83,0)               | 72,0<br>(61,0–81,0)               | 62,5<br>(54,5–71,0)          | <0,001*<br>P <sub>15</sub> <0,001*<br>P <sub>12</sub> <0,001*<br>P <sub>14</sub> <0,001*<br>P <sub>13A</sub> <0,001*<br>P <sub>13B</sub> <0,001*<br>P <sub>52</sub> =1,0<br>P <sub>54</sub> =0,007*<br>P <sub>53A</sub> <0,001*<br>P <sub>53B</sub> <0,001*<br>P <sub>24</sub> =0,019*<br>P <sub>23A</sub> <0,001*<br>P <sub>23B</sub> <0,001*<br>P <sub>43A</sub> =0,302<br>P <sub>43B</sub> =0,295<br>P <sub>3A3B</sub> =1,0 |
| Женщины<br>Women                    | 4960 (53%)                              | 1995 (46,5%)                 | 1799 (57,4%)                       | 388 (64,2%)                       | 1613 (64,7%)                      | 61 (55,5%)                        | 49 (61,3%)                   | <0,001*  |
| Умершие<br>Lethal outcomes          | 545 (5,8%)                              | 100 (2,4%)                   | 184 (5,9%)                         | 86 (14,6%)                        | 80 (32,1%)                        | 42 (40,0%)                        | 15 (19,5%)                   | <0,001*  |
| Избыточная масса тела<br>Overweight | 2934 (37,7%)                            | 1383 (37,9%)                 | 994 (38,0%)                        | 174 (35,1%)                       | 62 (30,4%)                        | 34 (37,4%)                        | 29 (39,7%)                   |  |
| Ожирение 1 ст.<br>Obesity, degree 1 | 1701 (21,8%)                            | 771 (%)                      | 642 (24,5%)                        | 123 (24,8%)                       | 53 (26,0%)                        | 16 (17,6%)                        | 11 (15,1%)                   | <0,001*  |
| Ожирение 2 ст.<br>Obesity, degree 2 | 669 (8,5%)                              | 311 (8,5%)                   | 248 (9,5%)                         | 42 (8,5%)                         | 25 (12,3%)                        | 12 (13,2%)                        | 4 (5,5%)                     |  |
| Ожирение 3 ст.<br>Obesity, degree 3 | 240 (3,08%)                             | 133 (3,6%)                   | 96 (3,7%)                          | 38 (7,7%)                         | 13 (6,4%)                         | 5 (5,5%)                          | 3 (4,1%)                     |  |
| КТ 1<br>СТ 1                        | 3136 (41,9%)                            | 1565 (44,2%)                 | 1126 (41,8%)                       | 167 (34,2%)                       | 64 (30,3%)                        | 20 (21,7%)                        | 25 (37,9%)                   |  |
| КТ 2<br>СТ 2                        | 2563 (34,2%)                            | 1170 (33,1%)                 | 973 (36,1%)                        | 178 (36,5%)                       | 79 (37,4%)                        | 35 (38,0%)                        | 21 (31,8%)                   | <0,001*  |
| КТ 3<br>СТ 3                        | 1005 (13,4%)                            | 455 (12,9%)                  | 363 (13,5%)                        | 87 (17,8%)                        | 42 (19,9%)                        | 16 (17,4%)                        | 12 (18,2%)                   |  |
| КТ 4<br>СТ 4                        | 231 (3,1%)                              | 92 (2,6%)                    | 73 (2,7%)                          | 25 (5,1%)                         | 13 (6,2%)                         | 13 (14,1%)                        | 3 (4,5%)                     |  |

Таблица 1. (Окончание)  
Table 1. (The end)

| Показатель<br>Characteristic                                   | Общая<br>когорта<br>Total<br>cohort<br>n=9364 | СКФ $\geq$ 90<br>GFR $\geq$ 90<br>(n=4289) | СКФ 89-60<br>GFR 89-60<br>(n=3150) | СКФ 59-45<br>GFR 59-45<br>(n=613) | СКФ 44-30<br>GFR 44-30<br>(n=253) | СКФ 29-15<br>GFR 29-15<br>(n=110) | СКФ <15<br>GFR <15<br>(n=81) | p       |
|--|---|--|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|---------|
| SpO <sub>2</sub> 75-94 %                                       | 2166 (23,1 %)                                 | 856 (31,1 %)                               | 810 (38,6 %)                       | 209 (49,4 %)                      | 94 (55,0 %)                       | 42 (54,5 %)                       | 21 (41,2 %)                  |         |
| SpO <sub>2</sub> менее 75 %<br>SpO <sub>2</sub> less than 75 % | 55 (0,6 %)                                    | 15 (0,5 %)                                 | 20 (1,0 %)                         | 9 (2,1 %)                         | 1 (0,6 %)                         | 6 (7,8 %)                         | 0                            | <0,001* |
| ЧДД 22-29<br>Breathing rate 22-29                              | 2314 (25,0 %)                                 | 1038 (24,3 %)                              | 810 (25,9 %)                       | 201 (33,5 %)                      | 97 (39,0 %)                       | 42 (38,5 %)                       | 18 (22,5 %)                  |         |
| ЧДД более 30<br>Breathing rate more than 30                    | 178 (1,9 %)                                   | 52 (1,2 %)                                 | 66 (2,1 %)                         | 25 (4,2 %)                        | 14 (5,6 %)                        | 9 (8,3 %)                         | 4 (5,0 %)                    | <0,001* |
| Температура более 38,6-39,0<br>Temperature over 38.6-39.0      | 1634 (17,7 %)                                 | 780 (18,4 %)                               | 583 (18,8 %)                       | 115 (19,3 %)                      | 48 (19,2 %)                       | 20 (18,5 %)                       | 11 (14,1 %)                  |         |
| Температура более 39,0<br>Temperature over 39.0                | 640 (6,9 %)                                   | 354 (8,3 %)                                | 210 (6,8 %)                        | 36 (6,0 %)                        | 11 (4,4 %)                        | 7 (6,5 %)                         | 4 (5,1 %)                    | <0,001* |
| АГ<br>Hypertension   | 5289 (56,6 %)                                 | 1929 (45,1 %)                              | 2196 (70,1 %)                      | 506 (83,8 %)                      | 211 (83,7 %)                      | 85 (77,3 %)                       | 62 (77,5 %)                  | <0,001* |
| Курение<br>Smoking   | 475 (5,09 %)                                  | 245 (5,7 %)                                | 123 (3,9 %)                        | 17 (2,8 %)                        | 7 (2,8 %)                         | 4 (3,6 %)                         | 8 (10,8 %)                   | <0,001* |
| ФП<br>AF   | 672 (7,2 %)                                   | 157 (3,7 %)                                | 284 (9,1 %)                        | 113 (18,7 %)                      | 65 (25,8 %)                       | 23 (20,9 %)                       | 6 (7,5 %)                    | <0,001* |
| ИБС<br>IHD   | 2144 (23 %)                                   | 534 (12,5 %)                               | 938 (29,9 %)                       | 289 (47,8 %)                      | 127 (50,4 %)                      | 51 (46,4 %)                       | 26 (32,5 %)                  | <0,001* |
| ХСН<br>CHF   | 1595 (17,1 %)                                 | 413 (9,7 %)                                | 685 (21,9 %)                       | 241 (39,9 %)                      | 111 (44,0 %)                      | 52 (47,3 %)                       | 24 (30,0 %)                  | <0,001* |
| ОНМК<br>CVA  | 401 (4,29 %)                                  | 95 (2,2 %)                                 | 183 (5,8 %)                        | 49 (8,1 %)                        | 35 (13,9 %)                       | 13 (11,8 %)                       | 6 (7,5 %)                    | <0,001* |
| СД 2 типа<br>DM type 2   | 1611 (17,3 %)                                 | 592 (13,8 %)                               | 602 (19,2 %)                       | 191 (31,6 %)                      | 86 (34,1 %)                       | 32 (29,1 %)                       | 21 (26,3 %)                  | <0,001* |
| ХОБЛ<br>COPD   | 408 (4,3 %)                                   | 151 (3,5 %)                                | 150 (4,8 %)                        | 44 (7,3 %)                        | 28 (11,1 %)                       | 7 (6,4 %)                         | 8 (10,0 %)                   | <0,001* |
| БА<br>BA   | 321 (3,44 %)                                  | 138 (3,2 %)                                | 122 (3,9 %)                        | 23 (3,8 %)                        | 6 (2,4 %)                         | 2 (1,8 %)                         | 3 (3,8 %)                    | 0,487   |
| Онкология<br>Cancer  | 536 (5,74 %)                                  | 195 (4,6 %)                                | 212 (6,8 %)                        | 48 (7,9 %)                        | 25 (9,9 %)                        | 12 (10,9 %)                       | 5 (6,3 %)                    | <0,001* |
| Анемия<br>Anemia   | 1976 (22,7 %)                                 | 809 (19,3 %)                               | 636 (20,8 %)                       | 188 (31,9 %)                      | 110 (44,7 %)                      | 61 (56,0 %)                       | 56 (70,0 %)                  | <0,001* |

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧДД — частота дыхательных движений;

\* — Разница в числе ковидных пациентов обусловлена тем, что анкеты не по всем пунктам заполнялись на 100 %, что повлияло на дальнейшие результаты при проведении статистического анализа.

**Note:** BA — bronchial asthma, IHD — ischemic heart disease, CT — computed tomography, CVA — acute cerebrovascular accident, DM — diabetes mellitus, AF — atrial fibrillation, COPD — chronic obstructive pulmonary disease, CHF — chronic heart failure;

\* — The difference in the number of covid patients is due to the fact that not all items in the questionnaires were completed, which affected the results of the statistical analysis.

первых суток, осуществлялась у 8496 (90,7 %) пациентов, значения были распределены следующим образом:  $\geq 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — у 4289 (50,5 %) пациентов, 89-60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — у 3150 (37,1 %) пациентов, 59-45 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — у 613 (7,22 %), 44-30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — у 253 (2,98 %), 29-15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — у 110 (1,29 %), <15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — у 81 (0,95 %) пациента.

Средний возраст пациентов, которые были включены в объединённый регистр 59,0 лет [48,0; 68,0] лет. Максимальный возраст наблюдался в когорте пациентов с СКФ 44-30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — 74,0 года [66,0 — 83,0], минимальный возраст — у пациентов с СКФ более 90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — 55,0 лет [43,0 — 63,0]. В общей

когорте женщин было 4960 (53 %). Среди групп пациентов с разными значениями СКФ умершие распределились следующим образом: СКФ более 90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — 100 (19,7 %) пациентов, СКФ 89-60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — 184 (36,3 %), СКФ 59-45 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — 86 (16,8 %), СКФ 44-30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — 80 (15,8 %), СКФ 29-15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — 42 (8,3 %), СКФ менее 15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — 15 (2,8 %) пациентов, p overall <0,001.

У пациентов с СКФ 59-15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по сравнению с пациентами с СКФ более 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> отмечалась тенденция к более частому выявлению тяжёлых степеней изменений в лёгких (КТ 3-4, p <0,001), нарушению сатурации (75-94 % и менее 75 %, p <0,001),

увеличению ЧДД (более 22 в минуту,  $p < 0,001$ ), более высокой температуре тела (более 38,6).

У пациентов как в общей когорте, так и у пациентов со снижением СКФ менее 60 мл/мин/1.73м<sup>2</sup> среди сопутствующей патологии чаще наблюдались артериальная гипертензия (АГ) ( $p < 0,001$ ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) ( $p < 0,001$ ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ( $p < 0,001$ ), анемия ( $p < 0,001$ ), сахарный диабет 2 типа (СД 2) ( $p < 0,001$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА

### Встречаемость поражения почек (ХБП, ОПП) у пациентов с COVID-19

Следует заметить, что в регистре АКТИВ пациентов с установленной до госпитализации ХБП среди инфицированных вирусом SARS-CoV-2 было 716 (7,67%), что, в целом, не превышает данные о распространенности ХБП в общей популяции РФ [11]. При этом удельный вес пациентов с ХБП был выше в возрасте старше 60 лет (11,9% из числа лиц старше 60 лет), ниже — у пациентов младше 60 лет (3,53% из числа лиц младше 60 лет). Расчёт распределения ХБП с учётом СКФ внутри групп до 60 лет и старше 60 лет не проводился.

Наличие ХБП наряду АГ, СД 2 типа и ожирением повышало потребность в проведении антицитокиновой терапии при COVID-19, что является косвенным аргументом в пользу более тяжелого течения коронавирусной инфекции на фоне ХБП (табл. 2).

По данным таблицы 2, среди пациентов с COVID-19, которым не потребовалась таргетная терапия, часто встречались пациенты с ХБП, но и среди пациентов, нуждающихся во введении антицитокиновых препаратов, тоже была значительная доля пациентов с ХБП. По-видимому, большую роль играет коморбидный фон ХБП. Более тяжелое течение инфекции отмечалось у коморбидных пациентов с ХБП, а не просто при ХБП. Эта тенденция отмечается и при оценке отношения шансов (ОШ) — показатель ОШ был действительно выше при наличии у пациентов ХБП.

Сведения о регистрации признаков ОПП содержались в 9206 (98,3%) анкетах. В период нахождения в стационаре ОПП развилось в 11,6% (1068 пациентов из 9206), т.е. у каждого 8-9-го пациента. При анализе данных регистра о развитии ОПП учитывались либо имеющиеся в медицинской документации записи врача, либо разница в уровне креатинина в стационаре между двумя измерениями  $\geq 30$  мкмоль/л [12]. Следует отметить, что ОПП формировалось чаще, чем цитокиновый шторм (в 7,46% у 687 из 9209 пациентов) или сепсис (в 0,17% у 16 из 9411 пациентов) ( $p < 0,001$ ). Выявленные случаи ОПП соответствовали 1 стадии по изменению уровня креатинина в динамике (темп диуреза не оценивался в данном исследовании с учётом его дизайна).

В ходе анализа базы данных регистра была предпринята попытка выделения факторов риска, оказавших влияние на развитие ОПП и ряда других осложнений у пациентов с COVID-19. По результатам дообследования (оценка уровня креатинина в динамике, уровень СРБ, стадия КТ, наличие таргетной терапии) вся

выборка была разделена на две группы с учетом отсутствия или наличия следующих признаков: ОПП, цитокинового шторма, уровня С-реактивного белка (СРБ) более 100 мг/л. Затем проводилась оценка индекса массы тела (ИМТ) в каждой из групп (табл. 3).

Средние значения ИМТ как в группе пациентов с ОПП, так и без ОПП соответствовали категориям избыточного веса. ИМТ у пациентов с ОПП был статистически значимо выше ИМТ у пациентов с отсутствием ОПП ( $p=0,018$ ). В группе пациентов с ОПП данный параметр составил 29,6 кг/м<sup>2</sup> (Q1 = 25,1; Q3 = 33,5), в группе же пациентов с отсутствием ОПП ИМТ составил 27,8 кг/м<sup>2</sup> (Q1 = 24,8; Q3 = 31,6) (рис. 1).

**Таблица 2.** Сравнение групп исследуемых пациентов с COVID-19 по частоте проведения таргетной терапии в зависимости от наличия сопутствующей патологии

**Table 2.** Comparison of study groups of patients with COVID-19 according to the frequency of targeted therapy depending on the comorbidities

| Фактор<br>Factor    | Таргетная терапия не проводилась<br>Did not receive targeted therapy | Таргетная терапия проводилась<br>Received targeted therapy | p      | V     | ОШ;<br>95% ДИ<br>OR;<br>95% CI |
|---------------------|--|--|--------|-------|--------------------------------|
| АГ/ Hypertension    |  |  |        |       |                                |
|                     | n=9047   | n=292  |        |       |                                |
| Нет<br>No           | 3951 (43,7%)   | 99 (33,9%)   | 0,001  | 0,034 | 1,51;<br>1,18–1,93             |
| Есть<br>Yes         | 5096 (56,7%)   | 193 (66,1%)  |        |       |                                |
| СД 2 тип/ DM type 2 |  |  |        |       |                                |
|                     | n=9047   | n=292  |        |       |                                |
| Нет<br>No           | 7525 (83,2%)   | 203 (69,9%)  | <0,001 | 0,063 | 2,17;<br>1,68–2,80             |
| Есть<br>Yes         | 1522 (16,8%)   | 89 (30,5%)   |        |       |                                |
| ХБП / CKD           |  |  |        |       |                                |
|                     | n=9047   | n=292  |        |       |                                |
| Нет<br>No           | 8377 (92,6%)   | 246 (84,2%)  | <0,001 | 0,055 | 2,34;<br>1,69–3,23             |
| Есть<br>Yes         | 670 (7,4%)   | 46 (15,8%)   |        |       |                                |
| Ожирение/ Obesity   |  |  |        |       |                                |
|                     | n=8990   | n=291  |        |       |                                |
| Нет<br>No           | 6645 (73,9%)   | 186 (63,9%)  | <0,001 | 0,040 | 1,6;<br>1,25–2,04              |
| Есть<br>Yes         | 2345 (26,1%)   | 105 (36,1%)  |        |       |                                |

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек.

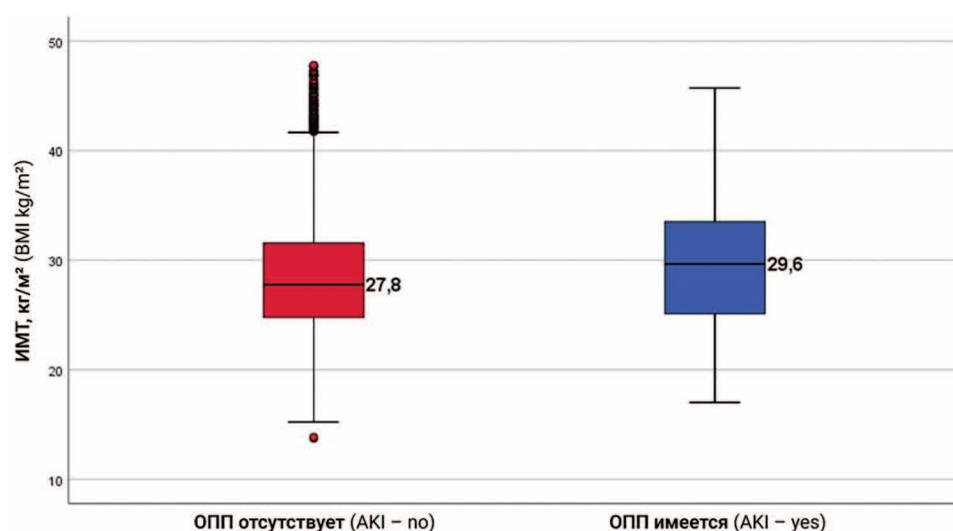
\* Разница в числе ковидных пациентов обусловлена тем, что анкеты не по всем пунктам заполнялись на 100%, что повлияло на дальнейшие результаты при проведении статистического анализа. Из 9364 случаев данные относительно применения или неприменения таргетной терапии содержались только в 9281 (99,1%) анкетах пациентов с указаниями в них о статусе ожирения. Под таргетной терапией понимали терапию Тоцилизумабом, Салирумабом, Олокизумабом или Левилимабом.

**Note:** DM — diabetes mellitus, CKD — chronic kidney disease.  
\* — The difference in the number of covid patients is due to the fact that not all items in the questionnaires were completed, which affected the results of the statistical analysis. Only 9281 (99,1%) patient questionnaires out of 9364 contained information on the use or non-use of targeted therapy together with the obesity status. The targeted therapy was defined as Salirumab, Olokizumab and Levilimab.

**Таблица 3.** Влияние ИМТ на различные факторы (Критерий Манна-Уитни)  
**Table 3.** The influence of BMI on various factors (Mann-Whitney test)

| Признак<br>Characteristic                            | Отсутствие признака<br>Characteristic absent<br>Me (Q1 – Q3) | Наличие признака<br>Characteristic present<br>Me (Q1 – Q3) | p      |
|--|--|--|--------|
| ОПП<br>AKI   | 27,8 (24,8–31,6)   | 29,6 (25,1–33,5)   | 0,018  |
| Цитокиновый шторм<br>Cytokine storm                  | 27,5 (24,4–31,2)   | 28,7 (25,6–32,8)   | <0,001 |
| Уровень СРБ более<br>CRP level more than<br>100 мг/л | 27,7 (24,7–31,7)   | 28,7 (25,5–32,7)   | <0,001 |
| Летальность<br>Mortality rate                        | 5,7 (5,0–7,0)  | 6,9 (5,6–9,18)   | <0,001 |

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела, ОПП – острое повреждение почек, СРБ – С-реактивный белок  
**Note:** BMI – body mass index, AKI – acute kidney injury, CRP – C-reactive protein



**Рисунок 1.** Взаимосвязь наличия и отсутствия ОПП с ИМТ

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела, ОПП – острое повреждение почек

**Figure 1.** Relationship between the presence and absence of AKI and BMI

**Note:** BMI – body mass index, AKI – acute kidney injury

Анализировался уровень гликемии натощак, который у пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной ОПП, составил 6,0 (5,2;8,55) ммоль/л, что было статистически значимо выше, чем у пациентов, не имевших данного осложнения (5,8 (5,0;7,0) ммоль/л) ( $p=0,011$ ).

#### Анализ влияния ХБП и ОПП на госпитальную летальность и смертность в постковидном периоде

Анализ госпитальной летальности в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов ХБП представлен в таблице 4., (табл. 4). Было отмечено, что ХБП повышала риск смерти у пациентов с COVID-19 в 3,94 раза (95% ДИ [3,15; 4,89],  $p=0,0001$ ), что позволяет рассматривать ХБП в качестве фактора неблагоприятного госпитального исхода при COVID-19. При этом риск госпитальной летальности при наличии ХБП особенно возрастал в группе пациентов младше 60 лет ( $OR=5,0$ , ДИ [2,59; 8,91],  $p < 0,001$ ) в сравнении с пациентами старше 60 лет ( $OR=2,61$  ДИ [2,05; 3,30],  $p < 0,001$ ).

Риск госпитальной летальности был особенно высок в группе пациентов с СКФ 44–30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>

(ОШ=19,5, ДИ [14,0; 27,2]) и 29–15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (ОШ=27,6 ДИ[17,7; 42,7]), что соответствует 3Б и 4 стадиям ХБП с последующим некоторым снижением риска на 5 стадии ХБП. Следует отметить, что пациентов с 5 стадией наблюдалось всего 78 (0,9%), из которых выжило 62 (79,5%) и умерло 16 (20,5%), что могло сказаться на результатах статистической обработки. По данным отечественных наблюдений у пациентов с 5 стадией ХБП ( $n=72734$ ) регистрируются высокие показатели смертности при COVID-19, составляющие около 24,4% [13].

Шанс умереть во время госпитализации у пациентов с COVID-19 и развившимся ОПП был в 3,94 раза выше, чему пациентов без ОПП (ДИ [3,24; 4,78],  $p=0,0001$ ).

В ходе анализа базы данных регистра было продемонстрировано, что наличие ХБП у пациентов с коронавирусной инфекцией повышает риск смерти также и в постковидном периоде (таблица 5). Причем в течение трех месяцев наблюдения риск смерти при наличии ХБП возрастал в 4,88 раза (ДИ [2,42; 9,13],  $p < 0,001$ ), в течение 6 месяцев наблюдения сохранял тенденцию прироста в 4,24 раза (ДИ [0,60; 16,3],  $p=0,126$ ), а через 12 месяцев наблюдения возрастал в 8,36 раза

Таблица 4. Сравнение влияния почечных факторов на госпитальную летальность пациентов с COVID-19  
Table 4. Comparison of the impact of renal factors on in-hospital mortality in patients with COVID-19

|  | Выжившие<br>Survivors<br>N=8662 | Умершие<br>Lethal outcomes<br>N=545 | ОШ; 95% ДИ<br>OR; 95% CI | p. ratio | p-overall | Общее<br>количество<br>Total number |
|--|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|----------|-----------|-------------------------------------|
| ХБН нет<br>СКД — no  | 8067<br>(93,3%)                 | 425<br>(78,0%)                      |                          |          |           |                                     |
| ХБП есть<br>СКД — yes  | 579<br>(6,70%)                  | 120<br>(22,0%)                      | 3,94 [3,15; 4,89]        | 0,0001   |           |                                     |
| ХБП до 60 лет нет<br>СКД up to 60 years old — no                   | 4428<br>(96,7%)                 | 77<br>(85,6%)                       |                          |          | <0,001    | 4669                                |
| ХБП до 60 лет есть<br>СКД up to 60 years old — yes                 | 151<br>(3,30%)                  | 13<br>(14,4%)                       | 5,00 [2,59; 8,91]        | <0,001   |           |                                     |
| ХБП старше 60 лет нет<br>СКД over 60 years — no                    | 3612<br>(89,5%)                 | 348<br>(76,5%)                      |                          |          | <0,001    | 4493                                |
| ХБП старше 60 лет есть<br>СКД over 60 years — yes                  | 426<br>(10,5%)                  | 107<br>(23,5%)                      | 2,61 [2,05; 3,30]        | <0,001   |           |                                     |
| СКФ<br>GFR   |                                 |                                     |                          |          |           | 8388                                |
| ≥ 90 мл/мин/1,73м <sup>2</sup><br>≥ 90 ml/min/1.73m <sup>2</sup>   | 4147<br>(52,6%)                 | 100<br>(19,6%)                      |                          |          |           |                                     |
| 89-60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup><br>89-60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> | 2926<br>(37,1%)                 | 185<br>(36,3%)                      | 2,62 [2,05; 3,37]        | <0,001   |           |                                     |
| 59-45 мл/мин/1,73м <sup>2</sup><br>59-45 ml/min/1.73m <sup>2</sup> | 511<br>(6,49%)                  | 86<br>(16,9%)                       | 6,98 [5,15; 9,44]        | 0,0001   |           |                                     |
| 44-30 мл/мин/1,73м <sup>2</sup><br>44-30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> | 170<br>(2,16%)                  | 80<br>(15,7%)                       | 19,5 [14,0; 27,2]        | 0,0001   |           |                                     |
| 29-15 мл/мин/1,73м <sup>2</sup><br>29-15 ml/min/1.73m <sup>2</sup> | 63<br>(0,80%)                   | 42<br>(8,25%)                       | 27,6 [17,7; 42,7]        | 0,0001   |           |                                     |
| <15 мл/мин/1,73м <sup>2</sup><br><15 ml/min/1.73m <sup>2</sup>     | 62<br>(0,79%)                   | 16<br>(3,14%)                       | 10,8 [5,80; 18,9]        | <0,001   |           |                                     |
| ОПП<br>АКИ   |                                 |                                     |                          |          | <0,001    | 9207                                |
| ОПП нет<br>АКИ no  | 7769<br>(89,7%)                 | 375<br>(68,8%)                      |                          |          |           |                                     |
| ОПП есть<br>АКИ yes  | 893<br>(10,3%)                  | 170<br>(31,2%)                      | 3,94 [3,24; 4,78]        | 0,0001   |           |                                     |

Примечание: ОПП — острое повреждение почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек

\* — Разница в числе ковидных пациентов обусловлена тем, что анкеты не по всем пунктам заполнялись на 100%, что повлияло на дальнейшие результаты при проведении статистического анализа

Note: AKI = acute kidney injury, GFR = glomerular filtration rate, CKD = chronic kidney disease

\* — The difference in the number of covid patients is due to the fact that not all items in the questionnaires were completed, which affected the results of the statistical analysis

(ДИ [1,73; 29,3],  $p=0,012$ ). Таким образом, даже в сравнительно отдаленной перспективе годового наблюдения, когда снижалась смертность в постковидной группе в целом, влияние фактора ХБП на выживаемость пациентов только возрастала.

Важно понимать, оказывает ли влияние на смертность пациентов в постковидном периоде перенесенное в период коронавирусной инфекции ОПП (таблица 6). В ходе анализа было показано, что такое влияние наблюдалось только в течение первых трех месяцев. При этом шанс умереть через 3 месяца после перенесенного ковида у тех пациентов, у которых за время болезни развилось ОПП, по сравнению с пациентами без ОПП был выше в 3,59 раза (ДИ [1,87; 6,50],  $p<0,001$ ). Купирование ОПП в период коронавирусной инфекции сопровождалось сохранением высокой смертности на непродолжительную перспективу (в течение трех

месяцев) с постепенным нивелированием данного влияния (таблица 6).

#### Влияние проводимой лекарственной терапии на показатели летальности у пациентов с COVID-19 на фоне ХБП

Интересными представляются данные о влиянии проводимой терапии различными классами препаратов на выживаемость пациентов с ХБП и инфекцией COVID-19 (табл. 7). Общее количество пациентов с ХБП составило 693 человека, из которых 120 пациентов умерло (17,3%), живыми остались 573 человека (82,7%).

Применение АРА сопровождалось снижением риска смерти пациентов с ХБП во время проявления инфекционного процесса (ОШ 0,5, ДИ [0,3; 0,8],  $p=0,004$ ). Среди пациентов с летальным исходом, АРА назначались в 15,8% случаев (19 человек), среди

выживших — в 28,4% случаев (163 человека). Между сопоставляемыми признаками отмечалась несущественная связь ( $V = 0,047$ ). Шансы летального исхода среди пациентов с ХБП при назначении гидроксихлорохина уменьшались в 1,7 раза (95% ДИ: 0,4 — 0,99). Между сопоставляемыми признаками отмечалась несущественная связь ( $V = 0,077$ ).

При этом применение иАПФ не оказывало существенного влияния на риск смерти ( $p > 0,05$ ). Терапия статинами, ББ, БКК также не оказывала существенного влияния на выживаемость пациентов с ХБП ( $p > 0,05$ ). Применение лечебных методов, направленных на облегчение тяжести течения COVID-19 в виде ингаляционной или внутривенной стероидной терапии, применения парацетамола, ацетилсалициловой кислоты, антигистаминных средств, бронходилататоров

и таргетной терапии также не оказывало влияния на смертность пациентов с ХБП ( $p > 0,05$ ). Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) сопровождалось незначительным по силе, но статистически значимым снижением показателей смертности. Шансы летального исхода среди пациентов с ХБП при назначении НПВС уменьшались в 2 раза (95% ДИ: 0,3–0,9,  $p = 0,030$ ). Между сопоставляемыми признаками отмечалась несущественная связь ( $V = 0,082$ ). Шансы летального исхода среди пациентов с ХБП при назначении таблетированных сахароснижающих препаратов (ССП) уменьшались в 3,3 раза (95% ДИ: 0,1–0,8  $p = 0,011$ ). Между сопоставляемыми признаками отмечалась несущественная связь ( $V = 0,097$ ).

Положительно на выживаемость влияло применение гидроксихлорохина (ОШ 0,6, ДИ [0,4; 0,99],  $p = 0,043$ ).

**Таблица 5.** Анализ смертности пациентов в постковидном периоде в зависимости от исходного наличия ХБП

**Table 5.** Analysis of mortality in the post-COVID period depending on CKD at baseline

| Визит<br>Visit   |                              | ХБП нет<br>CKD no | ХБП есть<br>CKD yes  |
|--|------------------------------|-------------------|----------------------|
|  | Выжили<br>Survived<br>N=3089 | 2931 (94,9%)      | 158 (5,11%)          |
| Визит 4 (через<br>3 месяца после<br>выписки)<br>Visit 4 (3 months<br>after the discharge)    | Умерли<br>Died<br>N=58       | 46 (79,3%)        | 12 (20,7%)           |
|  | ОШ, 95%ДИ<br>OR, 95%CI       | Ref.              | 4,88<br>[2,42; 9,13] |
|  | p-ratio                      | Ref.              | <0,001               |
|  | p overall                    | <0,001            |                      |
|  | Выжили<br>Survived<br>N=2485 | 2377 (95,7%)      | 108 (4,35%)          |
| Визит 5 (через<br>6 месяцев после<br>выписки)<br>Visit 5 (6 months<br>after the discharge)   | Умерли<br>Died<br>N=13       | 11 (84,6%)        | 2 (15,4%)            |
|  | ОШ, 95%ДИ<br>OR, 95%CI       | Ref.              | 4,24<br>[0,60; 16,3] |
|  | p-ratio                      | Ref.              | 0,126                |
|  | p overall                    | 0,109             |                      |
|  | Выжили<br>Survived<br>N=1774 | 1704 (96,1%)      | 70 (3,95%)           |
| Визит 6 (через<br>12 месяцев после<br>выписки)<br>Visit 6 (12 months<br>after the discharge) | Умерли<br>Died<br>N=12       | 9 (75,0%)         | 3 (25,0%)            |
|  | ОШ, 95%ДИ<br>OR, 95%CI       | Ref.              | 8,36<br>[1,73; 29,3] |
|  | p-ratio                      | Ref.              | 0,012                |
|  | p overall                    | 0,011             |                      |

**Примечание:** ХБП — хроническая болезнь почек

\* — Разница в числе ковидных пациентов обусловлена тем, что анкеты не по всем пунктам заполнялись на 100%, что повлияло на дальнейшие результаты при проведении статистического анализа

**Note:** CKD stands for chronic kidney disease.

\* — The difference in the number of covid patients is due to the fact that not all items in the questionnaires were completed, which affected the results of the statistical analysis

**Таблица 6.** Анализ отдаленной смертности у пациентов, перенесших COVID-19, в зависимости от наличия/отсутствия ОПП

**Table 6.** Analysis of long-term mortality in patients with COVID-19, depending on the presence/absence of AKI

| Визит<br>Visit   |                                | ОПП нет<br>AKI no | ОПП есть<br>AKI yes  |
|--|--------------------------------|-------------------|----------------------|
|  | Выжившие<br>Survived<br>N=3103 | 2849 (91,8%)      | 254 (8,19%)          |
| Визит 4 (через<br>3 месяца после<br>выписки)<br>Visit 4 (3 months<br>after the discharge)    | Умершие<br>Died<br>N=58        | 44 (75,9%)        | 14 (24,1%)           |
|  | ОШ, 95%ДИ<br>OR, 95%CI         | Ref.              | 3,59 [1,87;<br>6,50] |
|  | p-ratio                        | Ref.              | <0,001               |
|  | p overall                      | <0,001            |                      |
|  | Выжившие<br>Survived<br>N=2493 | 2294 (92,0%)      | 199 (7,98%)          |
| Визит 5 (через<br>6 месяцев после<br>выписки)<br>Visit 5 (6 months<br>after the discharge)   | Умершие<br>Died<br>N=13        | 11 (84,6%)        | 2 (15,4%)            |
|  | ОШ, 95%ДИ<br>OR, 95%CI         | Ref.              | 2,22 [0,31;<br>8,50] |
|  | p-ratio                        | Ref.              | 0,360                |
|  | p overall                      | 0,280             |                      |
|  | Выжившие<br>Survived<br>N=1782 | 1649 (92,5%)      | 133 (7,46%)          |
| Визит 6 (через<br>12 месяцев после<br>выписки)<br>Visit 6 (12 months<br>after the discharge) | Умершие<br>Died<br>N=12        | 12 (100,0%)       | 0 (0,0%)             |
|  | ОШ, 95%ДИ<br>OR, 95%CI         | Ref.              | 8,36 [1,73;<br>29,3] |
|  | p-ratio                        | Ref.              | 0,99                 |
|  | p overall                      | 1,00              |                      |

**Примечание:** ОПП — острое повреждение почек

\* — Разница в числе ковидных пациентов обусловлена тем, что анкеты не по всем пунктам заполнялись на 100%, что повлияло на дальнейшие результаты при проведении статистического анализа

**Note:** AKI stands for acute kidney injury.

\* — The difference in the number of covid patients is due to the fact that not all items in the questionnaires were completed, which affected the results of the statistical analysis

Между сопоставляемыми признаками отмечалась несущественная связь ( $V = 0,077$ ). Шансы летального исхода среди пациентов с ХБП при назначении интерферонов увеличивались в 4,2 раза (95 % ДИ: 1,5–11,6,  $p=0,007$ ). Между сопоставляемыми признаками отмечалась слабая связь ( $V = 0,142$ ). Шансы летального исхода среди пациентов с ХБП при назначении диуретиков увеличивались в 1,7 раза (95 % ДИ: 1,2–2,6,  $p=0,007$ ). Между сопоставляемыми признаками отмечалась слабая связь ( $V = 0,102$ ). Шансы летального исхода среди пациентов с ХБП при назначении отхаркивающих препаратов уменьшались в 0,6 раза (95 % ДИ: 0,4–0,9,  $p=0,009$ ). Между сопоставляемыми признаками отмечалась слабая связь ( $V = 0,1$ ).

Поскольку среди пациентов с ОПП не было зарегистрировано умерших в группах лекарственной терапии, то осуществить анализ влияния ОПП на летальность пациентов не представилось возможным.

**Таблица 7.** Выживаемость пациентов с ХБП и инфекцией COVID-19 в зависимости от терапевтического воздействия  
**Table 7.** Survival of patients with CKD and COVID-19 infection according to the therapeutic intervention

| Группа препаратов<br>Class of drugs | Выжившие<br>Survivors<br>(n=573) | Умершие<br>Lethal<br>outcomes<br>(n=120) | P      | ОШ;<br>95%ДИ<br>OR;<br>95%CI | V Кра-<br>мера<br>Cramer's<br>V |
|-------------------------------------|----------------------------------|--|--------|------------------------------|---------------------------------|
| иАПФ<br>ACE inhibitors              |                                  |  |        |                              |                                 |
| Не назначены<br>Not prescribed      | 373<br>(65,1%)                   | 71<br>(59,2%)                            | 0,218  |                              | 0,047                           |
| Назначены<br>Prescribed             | 200<br>(34,9%)                   | 49<br>(40,8%)                            |        |                              |                                 |
| АРА<br>ARA                          |                                  |  |        |                              |                                 |
| Не назначены<br>Not prescribed      | 410<br>(71,6%)                   | 101<br>(84,2%)                           | 0,004* | 0,5<br>(0,3–0,8)             | 0,108                           |
| Назначены<br>Prescribed             | 163<br>(28,4%)                   | 19<br>(15,8%)                            |        |                              |                                 |
| Статины<br>Statins                  |                                  |  |        |                              |                                 |
| Не назначены<br>Not prescribed      | 423<br>(73,8%)                   | 84<br>(70,0%)                            | 0,390  |                              | 0,033                           |
| Назначены<br>Prescribed             | 150<br>(26,2%)                   | 36<br>(30,0%)                            |        |                              |                                 |
| ББ<br>BB                            |                                  |  |        |                              |                                 |
| Не назначены<br>Not prescribed      | 297<br>(51,8%)                   | 66<br>(55,0%)                            | 0,528  |                              | 0,024                           |
| Назначены<br>Prescribed             | 276<br>(48,2%)                   | 54<br>(45,0%)                            |        |                              |                                 |
| БКК<br>CCB                          |                                  |  |        |                              |                                 |
| Не назначены<br>Not prescribed      | 428<br>(74,7%)                   | 94<br>(78,3%)                            | 0,401  |                              | 0,032                           |
| Назначены<br>Prescribed             | 145<br>(25,3%)                   | 26<br>(21,7%)                            |        |                              |                                 |

**Таблица 7.** (Продолжение)  
**Table 7.** (Continuation)

| Группа препаратов<br>Class of drugs    | Выжившие<br>Survivors<br>(n=573) | Умершие<br>Lethal<br>outcomes<br>(n=120) | P      | ОШ;<br>95%ДИ<br>OR;<br>95%CI | V Кра-<br>мера<br>Cramer's<br>V |
|--|----------------------------------|--|--------|------------------------------|---------------------------------|
| Ингаляционные ГКС<br>ICS               |                                  |  |        |                              |                                 |
| Не назначены<br>Not prescribed         | 562<br>(98,1%)                   | 116<br>(96,7%)                           | 0,308  |                              | 0,037                           |
| Назначены<br>Prescribed                | 11<br>(1,9%)                     | 4<br>(3,3%)                              |        |                              |                                 |
| Парацетамол<br>Paracetamol             |                                  |  |        |                              |                                 |
| Не назначен<br>Not prescribed          | 320<br>(55,8%)                   | 75<br>(62,5%)                            | 0,181  |                              | 0,051                           |
| Назначен<br>Prescribed                 | 253<br>(44,2%)                   | 45<br>(37,5%)                            |        |                              |                                 |
| Аспирин<br>Aspirin                     |                                  |  |        |                              |                                 |
| Не назначен<br>Not prescribed          | 451<br>(78,7%)                   | 96<br>(80,0%)                            | 0,752  |                              | 0,012                           |
| Назначен<br>Prescribed                 | 122<br>(21,3%)                   | 24<br>(20,0%)                            |        |                              |                                 |
| НПВС<br>NSAIDs                         |                                  |  |        |                              |                                 |
| Не назначены<br>Not prescribed         | 475<br>(82,9%)                   | 109<br>(90,8%)                           | 0,030* | 0,5<br>(0,3–0,9)             | 0,082                           |
| Назначены<br>Prescribed                | 98<br>(17,1%)                    | 11<br>(9,2%)                             |        |                              |                                 |
| Антигистаминные<br>Antihistamines      |                                  |  |        |                              |                                 |
| Не назначены<br>Not prescribed         | 355<br>(97,8%)                   | 92<br>(100%)                             | 0,368  |                              | 0,067                           |
| Назначены<br>Prescribed                | 8 (2,2%)                         | 0  |        |                              |                                 |
| Бронходилататоры<br>Bronchodilators    |                                  |  |        |                              |                                 |
| Не назначены<br>Not prescribed         | 517<br>(90,2%)                   | 107<br>(89,2%)                           | 0,724  |                              | 0,013                           |
| Назначены<br>Prescribed                | 56 (9,8%)                        | 13<br>(10,8)                             |        |                              |                                 |
| Интерфероны (п/к)<br>Interferons (SC)  |                                  |  |        |                              |                                 |
| Не назначены<br>Not prescribed         | 355<br>(97,8%)                   | 84<br>(91,3%)                            | 0,007* | 4,2<br>(1,5–11,6)            | 0,142                           |
| Назначены<br>Prescribed                | 8<br>(2,2%)                      | 8<br>(8,7%)                              |        |                              |                                 |
| Гидроксихлорохин<br>Hydroxychloroquine |                                  |  |        |                              |                                 |
| Не назначен<br>Not prescribed          | 428<br>(74,7%)                   | 100<br>(83,3%)                           | 0,043* | 0,6<br>(0,4–0,99)            | 0,077                           |
| Назначен<br>Prescribed                 | 145<br>(25,3%)                   | 20<br>(16,7%)                            |        |                              |                                 |
| В/в ГКС<br>IV CS                       |                                  |  |        |                              |                                 |
| Не назначены<br>Not prescribed         | 333<br>(63,5%)                   | 81<br>(68,6%)                            | 0,296  |                              | 0,041                           |
| Назначены<br>Prescribed                | 191<br>(36,5%)                   | 37<br>(31,4%)                            |        |                              |                                 |

Таблица 7. (Окончание)  
Table 7. (The end)

| Группа препаратов<br>Class of drugs  | Выжившие<br>Survivors<br>(n=573) | Умершие<br>Lethal<br>outcomes<br>(n=120) | P      | ОИ;<br>95%ДИ<br>OR;<br>95%CI | V Крамера<br>Cramer's<br>V |
|--|----------------------------------|--|--------|------------------------------|----------------------------|
| Инсулины короткого действия<br>Short-acting insulins                       |                                  |  |        |                              |                            |
| Не назначены<br>Not prescribed   | 460<br>(81,1 %)                  | 91<br>(76,5 %)                           | 0,245  |                              | 0,044                      |
| Назначены<br>Prescribed  | 107<br>(18,9 %)                  | 28<br>(23,5 %)                           |        |                              |                            |
| Инсулины длительного действия<br>Long-acting insulin                       |                                  |  |        |                              |                            |
| Не назначены<br>Not prescribed   | 482<br>(85,0 %)                  | 108<br>(90,8 %)                          | 0,1    |                              | 0,063                      |
| Назначены<br>Prescribed  | 85<br>(15,0 %)                   | 11<br>(9,2 %)                            |        |                              |                            |
| Сахароснижающие таблетированные препараты<br>Oral hypoglycemic medications |                                  |  |        |                              |                            |
| Не назначены<br>Not prescribed   | 505<br>(89,1 %)                  | 115<br>(96,6 %)                          | 0,011* | 0,3<br>(0,1–0,8)             | 0,097                      |
| Назначены<br>Prescribed  | 62<br>(10,9 %)                   | 4 (3,4 %)                                |        |                              |                            |
| Диуретики<br>Diuretics   |                                  |  |        |                              |                            |
| Не назначены<br>Not prescribed   | 324<br>(57,1 %)                  | 52<br>(43,7 %)                           | 0,007* | 1,7<br>(1,2–2,6)             | 0,102                      |
| Назначены<br>Prescribed  | 243<br>(42,9 %)                  | 67<br>(56,3 %)                           |        |                              |                            |
| Отхаркивающие<br>Expectorants  |                                  |  |        |                              |                            |
| Не назначены<br>Not prescribed   | 259<br>(45,7 %)                  | 70<br>(58,8 %)                           | 0,009* | 0,6<br>(0,4–0,9)             | 0,1                        |
| Назначены<br>Prescribed  | 308<br>(54,3 %)                  | 49<br>(41,2 %)                           |        |                              |                            |
| Антиагреганты<br>Antiplatelets   |                                  |  |        |                              |                            |
| Не назначены<br>Not prescribed   | 439<br>(76,6 %)                  | 94<br>(78,3 %)                           | 0,684  |                              | 0,015                      |
| Назначены<br>Prescribed  | 134<br>(23,4 %)                  | 26<br>(21,7 %)                           |        |                              |                            |
| Таргетная терапия<br>Targeted therapy                                      |                                  |  |        |                              |                            |
| Не назначена<br>Not prescribed   | 265<br>(76,6 %)                  | 70<br>(75,3 %)                           | 0,790  |                              | 0,013                      |
| Назначена<br>Prescribed  | 81<br>(23,4 %)                   | 23<br>(24,7 %)                           |        |                              |                            |

**Примечание:** различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ );

АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II;

ББ — бета-адреноблокаторы;

БКК — блокаторы медленных кальциевых каналов;

ГКС — глюкокортикостероиды;

иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;

НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты;

ССП — сахароснижающие препараты

\* — Разница в числе ковидных пациентов обусловлена тем, что анкеты не по всем пунктам заполнялись на 100%, что повлияло на дальнейшие результаты при проведении статистического анализа

Note: The differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

ACE — angiotensin-converting enzyme; ARA — angiotensin II receptor antagonists;

BB — beta-blockers; CCB — slow calcium channels blockers; CS — corticosteroids;

ICS — inhaled corticosteroids; NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs.

\* — The difference in the number of covid patients is due to the fact that not all items in the questionnaires were completed, which affected the results of the statistical analysis

## Заключение

Таким образом, в ходе анализа базы данных регистров АКТИВ и АКТИВ 2 было показано, что распространенность ХБП в группе пациентов с COVID-19 не превышает таковую в популяции в целом. ОПП развивалась в 11,6% случаев при инфекции COVID-19 и возникала чаще у пациентов с избыточным весом и гипергликемией. ХБП и ОПП повышали риск госпитальной летальности у пациентов с COVID-19. Также было отмечено, что в постковидном периоде на протяжении 3 и 12 месяцев наблюдения отмечалось повышение смертности в группе пациентов с ХБП, и наиболее высокая разница в смертности отмечалась через 12 месяцев. У пациентов, перенесших ОПП в период коронавирусной инфекции, высокая смертность в постковидном периоде отмечалась только в первые 3 месяца наблюдения. Применение определенного медикаментозного лечения продемонстрировало свою эффективность в отношении снижения смертности у пациентов с COVID-19 на фоне ХБП, что открывает возможности для коррекции существующих схем терапии у данной категории пациентов. В частности, показана польза АРА, НПВС, гидроксихлорохина, таблетированных сахароснижающих препаратов и муколитиков. Анализ данных являлся ретроспективным, а его результаты могут быть положены в основу проведения рандомизированных клинических исследований у пациентов с ХБП и COVID-19.

**Ограничениями данного исследования авторы считают** дефекты заполнения ИРК (пропуски, отсутствие данных в исходных историях болезни), что влияет на качество полученных данных. Так же в данной работе не проводился многофакторный анализ, что может быть применено на дальнейших этапах работы. Дизайн исследования не предполагал сбора медицинской информации о пациенте на догоспитальном этапе, поэтому формулировка «ХБП» используется только в отношении пациентов с изолированным снижением СКФ менее 60 мл/мин/1.73м<sup>2</sup>.

## Вклад авторов

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

**Батюшин М.М.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): автор, ответственный за анализ, интерпретацию данных, обоснование и написание рукописи, проверку критически важного интеллектуального содержания, ответственный за все аспекты работы

**Трубникова М.М.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4116-096X>): автор, ответственный за сбор и интерпретацию данных, написание рукописи

**Тарловская Е.И.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9659-7010>): автор, ответственный за концепцию и дизайн исследования

**Арутюнов Г.П.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>): автор, ответственный за концепцию и дизайн исследования

**Батлук Т.И.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0210-2321>): автор, ответственный за сбор информации, интерпретацию данных

**Башкинов Р.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>): автор, ответственный за сбор информации, интерпретацию данных

автор, ответственный за сбор информации, интерпретацию данных

**Мельников Е.С.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8521-6542>): автор, ответственный за сбор информации, интерпретацию данных

**Арутюнов А.Г.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-3549>): автор, ответственный за концепцию и дизайн исследования, проверку критически важного интеллектуального содержания

### Author Contribution

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

**Batiushin M.M.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): author responsible for analysis, interpretation of data, substantiation and writing of the manuscript, verification of critical intellectual content, responsible for all aspects of the work

**Trubnikova M.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4116-096X>): author responsible for collecting and interpreting data, writing the manuscript

**Tarlovskaya E.I.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9659-7010>): author responsible for the concept and design of the study

**Arutyunov G.P.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>): author responsible for the concept and design of the study

**Batluk T.I.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0210-2321>): author responsible for collecting information, interpreting data

**Bashkinov R.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>): author responsible for collecting information, interpreting data

**Melnikov E.S.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8521-6542>): author responsible for collecting information, interpreting data

**Arutyunov A.G.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-3549>): author responsible for the concept and design of the study, review of critical intellectual content.

### Авторы выражают благодарность за участие в заполнении ИРК:

Ю.Н. Беленков, А.О. Конради, Ю.М. Лопатин, А.П. Ребров, С.Н. Терещенко, А.И. Чесникова, Г.Г. Айрапетян, А.П. Бабин, И.Г. Бакулин, Н.В. Бакулина, Л.А. Балыкова, А.С. Благонравова, М.В. Болдина, М.И. Бутомо, А.Р. Вайсберг, А.С. Галявич, В.В. Гомонова, Н.Ю. Григорьева, И.В. Губарева, И.В. Демко, А.В. Евзерихина, А.В. Жарков, А.А. Затейщикова, У.К. Камилова, З.Ф. Ким, Т.Ю. Кузнецова, А.Н. Куликов, Н.В. Ларева, Е.В. Макарова, С.В. Мальчикова, С.В. Недогода, М.М. Петрова, И.Г. Починка, К.В. Протасов, Д.Н. Проценко, Д.Ю. Рузанов, С.А. Сайганов, А.Ш. Сарыбаев, Н.М. Селезнева, А.Б. Сугралиев, И.В. Фомин, О.В. Хлынова, О.Ю. Чижова, И.И. Шапошник, Д.А. Щукарев, А.К. Абдрахманова, С.А. Аветисян, О.Г. Авоян, К.К. Азарян, Г.Т. Аймаханова, Д.А. Айыпова, А.Ч. Акунов, М.К. Алиева, А.Р. Алмухамбедова, А.В. Апаркина, О.Р. Арусланова, Е.Ю. Ашина, О.Ю. Бадина, О.Ю. Барышева, А.С. Батчаева, А.М. Битиева, И.У. Бихтеев, Н.А. Бородулина, М.В. Брагин, В.А. Бражник, А.М. Буду, Г.А. Быкова, К.Р. Вагапова, Д.Д. Варламова, Н.Н. Везикова, Е.А. Вербицкая, О.Е. Вилкова, Е.А. Винникова, В.В. Вустина, Е.А. Галова, В.В. Генкель, Д.Б. Гиллер, Е.И. Горшенина, Е.В. Григорьева, Е.Ю. Губарева, Г.М. Дабылова, А.И. Демченко, О.Ю. Долгих, М.Ы. Дуйшобаев, Д.С. Евдокимов, К.Е. Егорова, А.Н. Ермилова, А.Е. Желдыбаева, Н.В. Заречнова, Ю.Д. Зимица, С.Ю. Иванова, Е.Ю. Иванченко, М.В. Ильина, М.В. Казаковцева, Е.В. Казымова, Ю.С. Калинина, Н.А. Камардина, А.М. Караченова, И.А. Каретников, Н.А. Кароли, М.Х. Карсиев, Д.С. Каскаева, К.Ф. Касымова, Ж.Б. Керимбекова, Е.С. Ким, Н.В. Киселева, Д.А. Клименко, А.В. Климова, О.В. Ковалишена, С.В. Козлов, Е.В. Колмакова, Т.П. Колчинская, М.И. Колядич, О.В. Кондрякова, М.П. Коновал, Д.Ю. Константинов, Е.А. Константинова, В.А. Кордюкова, Е.В. Королева, А.Ю. Крапошина, Т.В. Крюкова, А.С. Кузнецова, Т.Ю. Кузьмина, К.В. Кузьмичев, Ч.К. Кулчороева, Т.В. Куприна, И.М. Куранова,

Л.В. Куренкова, Н.Ю. Курчугина, Н.А. Кушубакова, В.И. Леванкова, А.А. Ледяева, Т.В. Лисун, В.Е. Лисянская, Н.А. Любавина, Н.А. Магдеева, К.В. Мазалов, В.И. Майсеенко, А.С. Макарова, А.М. Маринов, Н.В. Марков, А.А. Марусина, А.И. Метлинская, Н.Б. Моисеенко, Ф.Н. Мурадова, Р.Г. Мурадян, Ш.Н. Мусаелян, Е.С. Некаева, Н.М. Никитина, С.Е. Нифонтов, Е.Ю. Оболенцева, А.А. Обухова, Б.Б. Огурлиева, А.А. Одегова, Ю.В. Омарова, Н.А. Омурзакова, Ш.О. Оспанова, В.А. Павлова, Е.В. Пахомова, Л.Д. Петров, С.С. Пластинина, Д.А. Платонов, В.А. Погребецкая, Д.В. Поляков, Д.С. Поляков, Е.В. Пономаренко, Л.Л. Попова, А.А. Потанин, Н.А. Прокофьева, Ю.Д. Рабик, Н.А. Раков, А.Н. Рахимов, Н.А. Розанова, С. Серикболкызы, Я.А. Сидоркина, А.А. Симонов, В.В. Скачкова, Р.Д. Скворцова, Д.С. Скуридин, Д.В. Соловьева, И.А. Соловьева, И.М. Сухомлинова, А.Г. Сушилова, Д.Р. Тагаева, Ю.В. Титойкина, Е.П. Тихонова, Д.С. Токмин, А.А. Толмачева, М.С. Торгунакова, К.В. Треногина, Н.А. Тростянецкая, Д.А. Трофимов, А.А. Туличев, А.Т. Турсунова, Н.Д. Уланова, О.В. Фатенков, О.В. Федоришина, Т.С. Филь, И.Ю. Фомина, И.С. Фоминова, И.А. Фролова, С.М. Цвингер, В.В. Цома, М.Б. Чолпонбаева, Т.И. Чудиновских, И.В. Шаврин, О.А. Шевченко, Д.Р. Шихалиев, Е.А. Шишкина, К.Ю. Шишков, С.Ю. Щербаков, Г.В. Щербакова, Е.А. Яшуева.

**The authors are grateful:** Y.N. Belenkov, A.O. Konradi, Y.M. Lopatin, A.P. Rebrov, S.N. Tereshchenko, A.I. Chesnikova, H.G. Hayrapetyan, A.P. Babin, I.G. Bakulin, N.V. Bakulina, L.A. Balykova, A.S. Blagonravova, M.V. Boldina, M.I. Butomo, A.R. Vaisberg, A.S. Galyavich, V.V. Gomonova, N.Y. Grigorieva, I.V. Gubareva, I.V. Demko, A.V. Evzerikhina, A.V. Zharkov, A.A. Zateishchikova, U.K. Kamilova, Z.F. Kim, T.Y. Kuznetsova, A.N. Kulikov, N.V. Lareva, E.V. Makarova, S.V. Malchikova, S.V. Nedogoda, M.M. Petrova, I.G. Pochinka, K.V. Protasov, D.N. Protsenko, D.Y. Ruzanov, S.A. Sayganov, A.S. Sarybaev, N.M. Selezneva, A.B. Sugraliev, I.V. Fomin, O.V. Khlynova, O.Y. Chizhova, I.I. Shaposhnik, D.A. Sh'ukarev, A.K. Abdrakhmanova, S.A. Avetisian, H.G. Avoyan, K.K. Azarian, G.T. Aymakhanova, D.A. Ayipova, A.C. Akunov, M.K. Alieva, A.R. Almukhambedova, A.V. Aparkina, O.R. Aruslanova, E.Y. Ashina, O.Y. Badina, O.Y. Barysheva, A.S. Batchayeva, A.M. Bitieva, I.U. Biktseyev, N.A. Borodulina, M.V. Bragin, V.A. Brazhnik, A.M. Budu, G.A. Bykova, K.R. Vagapova, D.D. Varlamova, N.N. Vezikova, E.A. Verbitskaya, O.E. Vilkova, E.A. Vinnikova, V.V. Vustina, E.A. Galova, V.V. Genkel, D.B. Giller, E.I. Gorshenina, E.V. Grigorieva, E.Y. Gubareva, G.M. Dabylova, A.I. Demchenko, O.Y. Dolgikh, M.Y. Duyshobayev, D.S. Evdokimov, K.E. Egorova, A.N. Ermilova, A.E. Zheldybayeva, N.V. Zarechnova, Y.D. Zimina, S.Y. Ivanova, E.Y. Ivanchenko, M.V. Ilina, M.K. Vladimirovna, E.V. Kazymova, Y.S. Kalinina, N.A. Kamardina, A.M. Karachenova, I.A. Karetnikov, N.A. Karoli, M.Kh. Karsiev, D.S. Kaskaeva, K.F. Kasymova, Zh.B. Kerimbekova, E.S. Kim, N.V. Kiseleva, D.A. Klimenko, A.V. Klimova, O.V. Kovalishena, S.V. Kozlov, E.V. Kolmakova, T.P. Kolchinskaya, M.I. Koliadich, O.V. Kondriakova, M.P. Konoval, D.Y. Konstantinov, E.A. Konstantinova, V.A. Kordukova, E.V. Koroleva, A.Y. Kraposhina, T.V. Kriukova, A.S. Kuznetsova, T.Y. Kuzmina, K.V. Kuzmichev, Ch.K. Kulchoroeva, T.V. Kuprina, I.M. Kouranova, L.V. Kurenkova, N.Y. Kurchugina, N.A. Kushubakova, V.I. Levankova, A.A. Ledyeva, T.V. Lisun, V.E. Lisyanskaya, N.A. Lyubavina, N.A. Magdeyeva, K.V. Mazalov, V.I. Maiseenko, A.S. Makarova, A.M. Maripov, N.V. Markov, A.A. Marusina, A.I. Metlinskaya, N.B. Moiseenko, F.N. Muradova, R.G. Muradyan, Sh.N. Mусаelian, E.S. Nekaeva, N.M. Nikitina, S.E. Nifontov, E.Y. Obolentseva, A.A. Obukhova, B.B. Ogurlieva, A.A. Odegova, Y.V. Omarova, N.A. Omurzakova, Sh.O. Ospanova, V.A. Pavlova, E.V. Pahomova, L.D. Petrov, S.S. Plastinina, D.A. Platonov, V.A. Pogrebetskaya, D.V. Polyakov, D.S. Polyakov, E.V. Ponomarenko, L.L. Popova, A.A. Potanin, N.A. Prokofeva, J.D. Rabik, N.A. Rakov, A.N. Rakhimov, N.A. Rozanova, S. Serikbolkyzy, Y.A. Sidorkina,

A.A. Simonov, V.V. Skachkova, R.D. Skvortcova, D.S. Skuridin, D.V. Soloveva, I.A. Soloveva, I.M. Sukhomlinova, A.G. Sushilova, D.R. Tagayeva, Y.V. Titokjina, E.P. Tikhonova, D.S. Tokmin, A.A. Tolmacheva, M.S. Torgunakova, K.V. Trenogina, N.A. Trostianetckaia, D.A. Trofimov, A.A. Tulichev, A.T. Tursunova, N.D. Ulanova, O.V. Fatenkov, O.V. Fedorishina, T.S. Fil, I.Y. Fomina, I.S. Fominova, I.A. Frolova, S.M. Tsvinger, V.V. Tsoma, M.B. Cholponbaeva, T.I. Chudinovskikh, I.V. Shavrin, O.A. Shevchenko, D.R. Shikhaliyev, E.A. Shishkina, K.Y. Shishkov, S.Y. Sherbakov, G.V. Shcherbakova, E.A. Yausheva.

## Список литературы / References:

1. Арутюнов А.Г., Сеферович П., Бакулин И.Г. и др. Реабилитация после COVID-19. Резолюция Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):135–151. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4694. Arutyunov A.G., Seferovic P., Bakulin I.G., et al. Rehabilitation after COVID-19. Resolution of the International Expert Council of the Eurasian Association of Therapists and the Russian Society of Cardiology. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4694. [In Russian]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4694>
2. Добронравов В.А., Ватазин А.В., Смирнов А.В. и др. Нефрологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (позиция ассоциации нефрологов). Нефрология. 2021; 1: 9–17. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-9-17. Dobronravov V.A., Vatazin A.V., Smirnov A.V., et al. Renal service during the COVID-19 pandemic (Association of nephrologists position statement). Nephrology (Saint-Petersburg). 2021;25(1):9-17. [In Russian]. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-1-9-17>
3. Kant S., Menez S.P., Hanouneh M. et al. The COVID-19 nephrology compendium: AKI, CKD, ESKD and transplantation. BMC Nephrology. 2020; 21(1): 449. doi: 10.1186/s12882-020-02112-0.
4. Nadim M.K., Forni L.G., Mehta R.L. et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. Nat Rev Nephrology. 2020; 16(12):747-764. doi: 10.1038/s41581-020-00356-5.
5. Громова Г.Г., Верижникова Л.Н., Жбанова Н.В., и др. Повреждение почек при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Клиническая нефрология. 2021; 3: 17-22. doi: 10.18565/nephrology.2021.3.17-22. Gromova G.G., Verizhnikova L.N., Zhbnova N.V., et al. Kidney damage in the new coronavirus disease covid-19. Clinical nephrology. 2021; 3: 17-22. [In Russian]. doi: 10.18565/nephrology.2021.3.17-22
6. Ng J.H., Hirsch J.S., Hazzan A. et al. Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. American Journal of Kidney Disease. 2021; 77(2): 204-215. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.002.
7. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Кардиология. 2020; 60(11): 30-34. doi: 10.18087/cardio.2020.11.n1398. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., et al. International register "Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV SARS-CoV-2)". Kardiologiya. 2020; 60(11): 30-34. [In Russian]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1398>
8. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(4): 4470. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4470. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. Russian Journal of Cardiology. 2021; 26(4): 4470. [In Russian]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4470>
9. Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Конради А.О. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2). Кардиология. 2021; 61(9): 20-32. doi: 10.18087/cardio.2021.9.n1680. Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Konradi A.O., et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry («Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2»). Kardiologiya. 2021;61(9):20-32. [In Russian]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.9.n1680>
10. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ) и регистр «Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2» (АКТИВ 2). Российский кардиологический журнал. 2021; 26(3): 4358. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4358. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV) and the register "Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak" (AKTIV 2). Russian Journal of Cardiology. 2021; 26(3): 4358. [In Russian]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4358>
11. Батюшин М.М., Гаврилов Д.В., Гусев А.В. и др. Распространенность хронической болезни почек по данным ретроспективного когортного исследования «Эпидемиология ХБП» (город Киров). Нефрология и диализ. 2021; 23(2): 192-203. doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-192-202/ Batiushin M.M., Gavrilov D.V., Gusev A.V., et al. The prevalence of chronic kidney disease according to the retrospective cohort study "Epidemiology of CKD" (Kirov). Nephrology and dialysis. 2021; 23(2): 192-203. [In Russian]. doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-192-202/
12. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International supplements Volume 2/issue 1/ March 2012 <http://www.kidney-international.org>
13. Шилов Е.М., Котенко О.Н., Шилова М.М. и др. Эпидемиология COVID-19 у пациентов, получающих заместительную почечную терапию в Российской Федерации: итоги 2020 г. Клиническая нефрология. 2021; 13(1): 5-12. doi: 10.18565/nephrology.2021.1.5-12. Shilov E.M., Kotenko O.N., Shilova M.M., et al. Epidemiology of COVID-19 in patients receiving renal replacement therapy in the Russian Federation: results of 2020. Clinical Nephrology. 2021; 13(1): 5-12. [In Russian]. doi: 10.18565/nephrology.2021.1.5-12.

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-129-135

УДК 616-006.441-06:616.71-007.234

EDN: PKIKVA



Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, О.А. Приколота,  
А.В. Приколота, К.Э. Могилевская\*

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, ДНР, Россия

## САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ И ТЕЧЕНИЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА, ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

G.A. Ignatenko, A.E. Bagriy, O.A. Prikolota,  
A.V. Prikolota, K.E. Mogilevskaya\*

State educational organization of higher professional education «m. Gorky Donetsk national medical university», Donetsk, DPR, Russia

## Hypoglycemic Therapy and the Course of Post-Covid Syndrome, is There a Connection?

### Резюме

Сахарный диабет (как 1, так и 2 типа) считается одним из факторов риска тяжелого течения COVID-19 и смерти от этой инфекции. Перенесенная инфекция COVID-19 приводит к ухудшению контроля уже имеющегося сахарного диабета, прогрессированию предиабета в диабет, увеличению числа новых случаев диабета и росту удельного веса глюкокортикоид-индуцированного диабета, что значительно усугубляет течение постковидного синдрома для данной категории пациентов. Сахароснижающие препараты могут влиять на патогенез COVID-19, что может иметь значение для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и постковидным синдромом. В обзоре также представлены собственные данные о влиянии на постковидный синдром различных режимов приема пероральных сахароснижающих средств у лиц с сахарным диабетом 2 типа. Наблюдение показало, что использование ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в составе лечебной стратегии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с перенесенной инфекцией COVID-19 ассоциировалось с уменьшением продолжительности и выраженности проявлений постковидного синдрома.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инфекция COVID-19, постковидный синдром, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, метформин

### 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 15.08.2022 г.

Принята к публикации 09.12.2022 г.

**Для цитирования:** Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Приколота О.А. и др. САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ И ТЕЧЕНИЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА, ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ? Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(2): 129-135. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-129-135. EDN: PKIKVA

### Abstract

Diabetes mellitus (both type 1 and type 2) is considered one of the risk factors for severe COVID-19 and death from this infection. Past infection with COVID-19 leads to deterioration in the control of existing diabetes mellitus, progression of pre-diabetes to diabetes, an increase in the number of new cases of diabetes and an increase in the proportion of glucocorticoid-induced diabetes, which significantly aggravates the course of post-COVID syndrome for this category of patients. Antihyperglycemic drugs may influence the pathogenesis of COVID-19, which may be of relevance for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and post-COVID syndrome. The review also presents our own data on the effect of

\*Контакты: Кристина Элмурадовна Могилевская, e-mail: dzkristi@yandex.com

\*Contacts: Kristina E. Mogilevskaya, e-mail: dzkristi@yandex.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1912-5052>

various regimens of oral hypoglycemic agents on post-COVID syndrome in people with type 2 diabetes mellitus. The observation showed that the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as part of a treatment strategy in patients with type 2 diabetes mellitus with a past COVID-19 infection was associated with a decrease in the duration and severity of post-COVID symptoms.

**Key words:** diabetes mellitus, COVID-19 infection, post-COVID syndrome, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, metformin

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 15.08.2022

Accepted for publication on 09.12.2022

**For citation:** Ignatenko G.A., Bagriy A.E., Prikolota O.A. et al. Hypoglycemic Therapy and the Course of Post-Covid Syndrome, is There a Connection? The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(2): 129-135. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-129-135. EDN: PKIKVA

АПФ2 — ангиотензин-превращающий фермент-2, арППП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, СД — сахарный диабет, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, впервые появилась в Китае в декабре 2019 года и быстро распространилась по всему миру.

Вирус SARS-CoV-2, вызывающий эту инфекцию, является РНК-вирусом, его геном с односпиральной РНК покрыт двуслойной протеин-липидной оболочкой. Основным рецептором для фиксации этого вируса на клетках человека и проникновения в них является ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ2), широко представленный в клетках альвеол, эндотелия сосудов, миокардиоцитах и ряде других (включая β-клетки поджелудочной железы, тиреоциты и т.д.).

Основным путем передачи инфекции от человека к человеку является респираторный. Обычно симптомы развиваются через 5-6 дней после инфицирования (иногда — 10-14 дней). Умеренно выраженные респираторные и общеинфекционные (лихорадка, слабость, головная боль, миалгии, возможно тошнота и диарея) проявления затем продолжают в течение около 2 недель. Однако у существенной части пациентов на этом этапе происходит развитие значительного по объему поражения легких (вирусная пневмония), осложняющегося острым респираторным дистресс-синдромом, синдромом системного воспалительного ответа, мультиорганным поражением, шоком и приводящее в итоге к смерти. В развитии этих осложнений важную роль играют цитокиновый шторм (гипериммунное воспаление) и тромбоваскулит. Инфекция COVID-19 нередко приводит к дестабилизации и обострению имевшихся ранее у пациента хронических заболеваний [1, 2].

Для пациентов с COVID-19 сахарный диабет (СД) считается одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний и встречается примерно у 20 % пациентов. Известно, что СД 2 типа может негативно влиять на клинические результаты [3]. Возможные неблагоприятные исходы включают умеренные и тяжелые случаи заболевания COVID-19, более высокие уровни госпитализации в отделение интенсивной терапии, большую потребность в назначении антител к рецептору

интерлейкина-6 (тоцилизумаб) и высокую смертность. Также имеются сообщения, что гипергликемия во время инфекции COVID-19 связана с худшими исходами заболевания и может быть неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов как с СД 2 типа, так и без него. У лиц с гипергликемией может наблюдаться снижение эффективности некоторых препаратов, особенно тоцилизумаба, показанного для пациентов с пневмонией COVID-19 среднетяжелой и тяжелой степени. Таким образом, не только СД 2 типа, но и гипергликемия могут оказывать неблагоприятное влияние на госпитализацию, клинические исходы и медикаментозную терапию, приводя к худшему прогнозу у пациентов с COVID-19 [3, 4].

Преыдущие тяжелые вирусные респираторные инфекции (severe acute respiratory syndrome (SARS), грипп H1N1) демонстрировали возможность длительного персистирования развившихся в ходе заболевания нарушений, в т.ч. метаболических. Такие же особенности отмечаются и у COVID-19. Отмечено, что у части пациентов возможно продолжительное (до 12 месяцев и более) сохранение дислипидемии, инсулинорезистентности, дисгликемии. Не является редкостью и развитие хронического пост-вирусного синдрома, характеризующегося сочетанием хронической усталости, переменных и неспецифических миалгий, депрессии, тревожности, раздражительности, гипертермии (включая субфебрильную и эпизоды фебрильной), нарушений сна и другие проявления (рис. 1) [5].

Этот симптомокомплекс нередко обозначается в отечественной литературе как «постковидный синдром» (за рубежом также используются термины «post-COVID», «long COVID»). Некоторые авторы считают правомочным применение обозначения «хронический COVID» (с учетом данных о возможности длительной персистенции вирусных частиц в различных тканях организма). Синдром охватывает лиц, уже перенесших инфекцию COVID-19 (обычно тех, у которых прошло более 28-30 дней от ее начала) и продолжающих иметь нарушения самочувствия. В структуре пациентов, переносивших COVID-19, таких не менее 30-50 %.

|   |     |  |  |     |
|---|-----|--|--|-----|
| Слабость (Weakness)                       | 95% | «Туман в голове», снижение внимания, затруднение принятия решений, когнитивные нарушения ("Fog in the head", decreased attention, difficulty making decisions, cognitive impairment) | 85%                                      |     |
| Одышка (Dyspnea)                          | 78% |  | Нарушения сна (Sleep disorders)          | 68% |
| Миалгии (Myalgia)                         | 68% |  | Нарушения памяти (Memory disorders)      | 65% |
| Сердцебиения (Palpitations)               | 68% |  | Тревожность (Anxiety)                    | 58% |
| Сухой кашель (Dry cough)                  | 65% |  | Раздражительность (Irritability)         | 52% |
| Тахикардия (Tachycardia)                  | 62% |  | Депрессия (Depression)                   | 48% |
| Диарея (Diarrhea)                         | 56% |  | Головные боли (Headache)                 | 40% |
| Гипертермия (Hyperthermia)                | 56% |  | Тремор (Tremor)                          | 40% |
| Потливость (Sweating)                     | 55% |  | Апатия (Apathy)                          | 38% |
| Снижение аппетита (Reduction of appetite) | 55% |  | Нарушения обоняния (Olfactory disorders) | 35% |
| Боли в грудной клетке (Chest pain)        | 53% |  | Нарушения вкуса (Taste disorders)        | 33% |
| Артралгии (Arthralgia)                    | 52% |  | Невралгии (Neuralgia)                    | 32% |
| Тошнота (Nausea)                          | 48% |  |  |     |
| Дисменорея (Dysmenorrhea)                 | 35% |  |  |     |
| Зуд кожи (Itching of the skin)            | 33% |  |  |     |
| Светобоязнь (Photophobia)                 | 30% |  |  |     |
| Сухость глаз (Dry eyes)                   | 27% |  |  |     |
| Кашель с мокротой (Cough with phlegm)     | 26% |  |  |     |
| Запор (Constipation)                      | 20% |  |  |     |

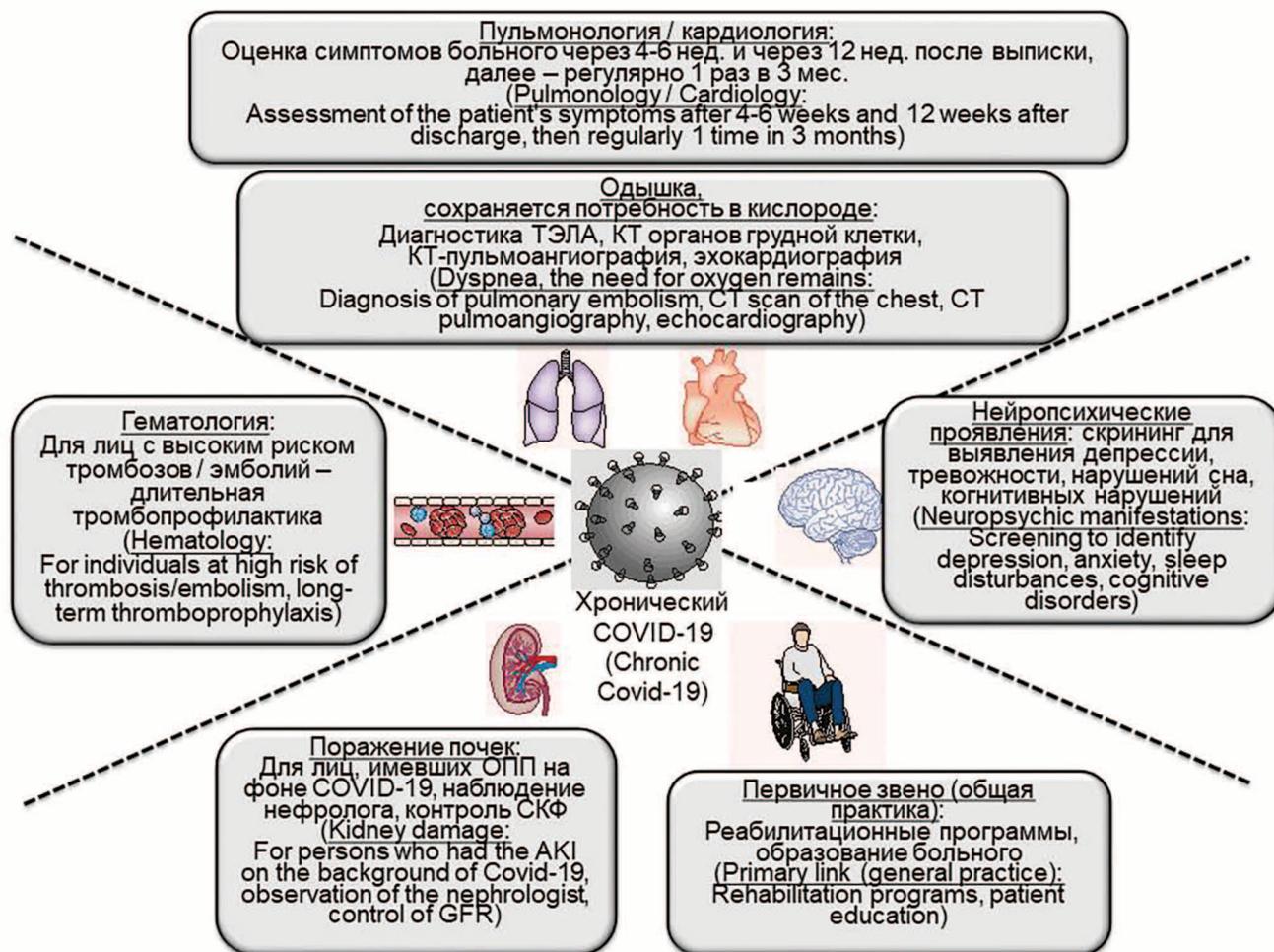
**Рисунок 1.** Частота некоторых общесоматических (слева) и нейропсихических (справа) симптомов среди 3762 пациентов, имевших нарушения самочувствия после перенесенной инфекции COVID-19 (адаптировано из Davis H.E. et al., 2021)

**Figure 1.** The frequency of some general somatic (left) and neuropsychiatric (right) symptoms among 3762 patients who had health problems after suffering a COVID-19 infection (adapted from Davis H.E. et al., 2021)

Длительное сохранение симптоматики вполне возможно не только у перенесших тяжелый вариант инфекции, но и у тех, инфекция у которых протекала с умеренной симптоматикой. Клинические проявления могут быть весьма разнообразны, иногда — значительны по выраженности и приводить к нарушению трудоспособности. У лиц, перенесших COVID-19, констатируется повышение риска тромбоэмболических осложнений (включая тромбоэмболию легочной артерии, инфаркты миокарда, ишемические инсульты), а также общей смертности. Не менее 1/3 лиц, выписанных из стационаров, где они находились по поводу инфекции COVID-19, в течение ближайших 6 месяцев нуждаются в повторных госпитализациях вследствие различных причин. После перенесенного COVID-19 многим пациентам требуется продолжение тщательного врачебного наблюдения с применением мультидисциплинарного подхода (рис. 2), в ряде случаев необходимо использование адекватных реабилитационных программ [6].

С патофизиологической точки зрения постковидный синдром представляет собой не единую клиническую единицу, а совокупность симптомов и синдромов, обусловленных множеством биологических факторов, которые требуют дополнительных исследований.

Общепризнанные факторы включают повреждение органов, стойкие нарушения регуляции воспалительных и иммунных реакций, а также нераспознанный микрососудистый тромбоз и эндотелиит. Было выдвинуто предположение о влиянии некоторых других причин: постоянные тканевые источники SARS-CoV-2, реактивация других вирусов, дисфункция ствола мозга и/или блуждающего нерва и активация аутоиммунитета из-за молекулярной мимикрии между белками патогена и хозяина. Кроме того, развитию данного состояния могут способствовать вторичные инфекции (бактериальные или грибковые), последствия длительной госпитализации, критического состояния и интенсивной терапии, побочные эффекты лекарственных препаратов (например, кортикостероидов),



**Рисунок 2.** Междисциплинарный подход к больному, перенесшему COVID-19 (адаптировано из Nalbandian A. et al., 2021)

**Примечание:** ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; КТ – компьютерная томограмма; ОПП – острое повреждение почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

**Figure 2.** Multidisciplinary approach to the COVID-19 survivor (adapted from Nalbandian A. et al., 2021)

**Note:** PE – pulmonary embolism; CT – computed tomography; AKI – acute kidney injury; GFR – glomerular filtration rate

социально-экономические и психологические аспекты. Кроме того, недостаток белка и микронутриентов в результате длительной госпитализации и плохого перорального питания вызывает состояние дефицита питательных веществ у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [4, 6, 7].

Перенесенная инфекция COVID-19 приводит к ухудшению контроля уже имеющегося СД, прогрессированию предиабета в диабет, увеличению числа новых случаев СД и росту удельного веса глюкокортикоид-индуцированного диабета, что значительно усугубляет течение постковидного синдрома для данной категории пациентов. Поэтому чрезвычайно важным является вопрос о применении различных классов гипогликемических препаратов не только во время заболевания COVID-19, но и в постинфекционный период [3].

Сахароснижающие препараты могут влиять на патогенез COVID-19, и эти же эффекты могут иметь значение для лечения пациентов с СД 2 типа и постко-

видным синдромом. На данный момент отсутствуют результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучалась бы роль различных классов гипогликемических препаратов у этой категории пациентов.

Имеющиеся данные о применении гипогликемических препаратов касаются непосредственно периода заболевания инфекцией COVID-19, но не постковидного синдрома. Однако на основании данных о применении гипогликемических препаратов в острый период можно предполагать их схожее действие у лиц с «хроническим COVID», что требует дальнейшего изучения.

В настоящее время широко обсуждается РКИ DARE-19 с представителем ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) дапаглифлозином, в котором изучается влияние препаратов этой группы на течение инфекции COVID-19, но не постковидного синдрома [8]. Исследование включало 1250 пациентов (средний возраст 61 год),

госпитализированных с этой инфекцией (исключались лица в критическом состоянии, с выраженным респираторным дистрессом). Все исследуемые имели  $\geq 1$  фактора кардиометаболического риска (СД наблюдался у 51 % пациентов, артериальная гипертензия — у 85 %). Рандомизация проводилась на прием дапаглифлозина 10 мг/сут или плацебо. В результате исследования не было отмечено снижения риска развития респираторной, сердечно-сосудистой или почечной дисфункции и смертности на фоне дапаглифлозина, однако подтверждена его удовлетворительная переносимость. Данные DARE-19 позволяют достаточно уверенно использовать препараты иНГЛТ-2 при нетяжелом течении COVID-19, а у пациентов со средней тяжестью — с осторожностью. Из-за риска дегидратации, диабетического кетоацидоза и острого повреждения почек при тяжелом течении коронавирусной инфекции иНГЛТ-2 не назначают [8].

Имеются новые данные, указывающие, что иНГЛТ-2 обладают также противовоспалительным действием, включая поляризацию макрофагов и снижение уровня провоспалительных цитокинов [9-11]. Так, в исследовании с эмпаглифлозином было показано, что он ингибирует ацетилхолинэстеразу, снижает окислительный стресс и благоприятно модулирует нейротрансмиссию и пластичность нейронов с очевидным нейропротекторным эффектом, являющимся важным фактором в лечении лиц с постковидным синдромом [9, 11, 12].

Надежно установленными в настоящее время считаются данные о достаточной безопасности и удовлетворительной переносимости ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и инсулина [13].

В ряде экспериментальных и эпидемиологических исследований продемонстрированы потенциальные позитивные биологические эффекты иДПП-4 при инфекции COVID-19, хотя благоприятное влияние на прогноз доказано не было. Препараты этого класса хорошо переносятся даже при тяжелом течении инфекции. Ввиду этого иДПП-4 можно продолжать при COVID-19 различной степени тяжести [13].

Мембранный фермент дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) играет неотъемлемую роль в иммунной системе в качестве маркера активированных Т-лимфоцитов и регулятора экспрессии многих хемокинов, включая лиганд 5 хемокина (мотив С-С, CCL5), полученный из стромальных клеток фактор 1 (он же хемокин 12 мотива С-Х-С — CXCL12), хемокин лиганд 2 (CXCL2, также известный как бета-регулируемый белок роста — GRO-b) и С-Х-С мотив хемокина 11 (CXCL11). Ранее были высказаны опасения по поводу повышенного риска вирусных инфекций при ингибировании ДПП-4, однако данные клинических испытаний о связи между применением иДПП-4 и риском внебольничной пневмонии у пациентов с СД 2 типа не подтверждают указанное предположение. Несмотря на то, что АПФ2 признан основным рецептором SARS-CoV-2, ДПП-4 также может связываться с вирусом (поскольку молекула ДПП-4 ранее была идентифицирована как рецептор

вируса Middle East respiratory syndrome (MERS), учитывая сходство возбудителя, SARS-CoV-2 также способен взаимодействовать с этой молекулой). Теоретически, модуляция ДПП-4 может помочь компенсировать цитокин-опосредованные осложнения COVID-19 [14]. Вопрос о том, влияют ли иДПП-4 на функцию ДПП-4 как вирусного рецептора, является предметом споров. В исследовании *in vitro* лечение иДПП-4 ситаглиптином, вилдаглиптином или саксаглиптином не блокировало проникновение коронавируса в клетки, а в эксперименте на периферической крови человека применение препаратов данной группы подавляло иммунный ответ Т-клеток на вирус [15].

Количество исследований, связанных с использованием иДПП-4 у пациентов с СД 2 типа и COVID-19, в настоящее время весьма ограничено. В ретроспективном исследовании случай-контроль, проведенном в северной Италии, лечение ситаглиптином во время госпитализации было связано со снижением смертности и улучшением клинических исходов [16]. В другой итальянской серии случаев была описана связь между лечением иДПП-4 и статистически значимым снижением смертности; однако этот результат был основан только на 11 пациентах (из которых один умер) [17]. Еще в одном исследовании лечение иДПП-4 было связано с худшими результатами (показатели летальности не представлены) у 27 пациентов с СД 2 типа, получавших данные препараты, чем у 49 использовавших другие сахароснижающие средства [18].

Влияние ингибирования ДПП-4 на функцию Т-клеток и опосредованные Т-клетками воспалительные и иммунные реакции у пациентов с COVID-19 требует дальнейшего изучения. Необходимы более подробные исследования, чтобы полностью охарактеризовать роль иДПП-4 у пациентов с COVID-19 / постковидным синдромом и СД 2 типа.

Препараты инсулина — ведущий класс сахароснижающих средств при тяжелом течении COVID-19 (а именно их внутривенное применение) для обеспечения адекватного контроля гликемии и снижения риска ацидоза. Во многих случаях потребность в инсулине может быть очень высокой, отражая негативное влияние «гипервоспаления» на инсулинорезистентность. Препараты инсулина также обладают противовоспалительными эффектами, снижая оксидативный и воспалительный стресс. Многие больные, получавшие ранее пероральные сахароснижающие препараты, в острой фазе COVID-19 нуждаются в переводе на инсулин, подкожное введение которого затем нужно будет продолжать и после перевода на амбулаторный режим лечения. Важными задачами затем являются адекватный подбор дозы инсулина, уменьшение риска развития гипогликемии, возможный возврат приема пероральных гипогликемических препаратов [2, 13].

В эпидемиологических исследованиях агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) эффекты этого класса препаратов на смертность при сочетании СД и COVID-19 оказывались нейтральными. При тяжелом течении COVID-19 их применение

могут ограничивать снижение аппетита и желудочно-кишечные побочные эффекты. В то же время, рассматриваются потенциальные противовоспалительные эффекты [2, 3].

Метформин в экспериментальных исследованиях показал ряд возможных благоприятных эффектов при COVID-19. Использование препарата считается достаточно безопасным у амбулаторных пациентов с нетяжелым течением этой инфекции. В связи с риском дегидратации и лактатацидоза у госпитализированных пациентов с COVID-19 его следует применять с осторожностью, а у лиц, пребывающих в реанимационных отделениях — не использовать (заменять на инсулин). При приеме препарата требуется регулярный контроль уровней креатинина в крови.

При сочетании СД и COVID-19 препараты сульфонилмочевины изучены меньше других средств. В связи с риском развития гипогликемии даже при нетяжелом течении COVID-19 рекомендуют соблюдать особую осторожность. При среднетяжелом и тяжелом течении этой инфекции прием препаратов сульфонилмочевины считают нежелательным [2, 19].

Данные о применении тиазолидиндионов при COVID-19 также весьма ограничены. Хотя они потенциально могут оказывать органопротекторные эффекты, их осторожное применение ограничивают лицам с нетяжелым COVID-19; они не используются при среднетяжелом и тяжелом течении инфекции [2, 19].

Представляем собственное клиническое наблюдения за пациентами с постковидным синдромом на фоне СД 2 типа. На базе Центральной городской клинической больницы (ЦГКБ) № 1 г. Донецка и Дорожной клинической больницы станции Донецк наблюдали за 53 пациентами (29 мужчин и 24 женщины, возраст  $64,6 \pm 9,4$  лет) с СД 2 типа (давность  $7,6 \pm 1,8$  лет, сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС) была в 58,6% случаев). Все пациенты перенесли инфекцию COVID-19, из них у 31 (58,5%) протекала с полисегментарной пневмонией, требовавшей госпитализации в стационар (у 22 — в условия интенсивной терапии), средняя длительность пребывания в стационаре составила 32 дня. В 20 (37,7%) случаях инфекция COVID-19 не требовала госпитализации. До инфекции все получали пероральные сахароснижающие средства. 29 (54,7%) пациентов в ходе пребывания в стационаре переводились на инсулинотерапию с последующим возобновлением имевшегося до инфекции COVID-19 перорального лечения. Наряду с этим, пациентам рекомендовали адекватные изменения образа жизни, прием необходимых органопротекторных и антитромботических препаратов. Все пациенты спустя 1 месяц после выписки из стационара или завершения амбулаторного лечения сохраняли клинические проявления постковидного синдрома, включая слабость (91,8%), одышку (79,4%), миалгии (72,8%), сухой кашель (65,7%), кашель с мокротой (27,3%), гипертермию (56,1%), артралгии (54,3%), нарушения сна / памяти / внимания (70,9%), раздражительность (52,2%), депрессию (47,8%), нарушения обоняния (35,6%).

Выраженность клинических проявлений постковидного синдрома больные оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

В зависимости от особенностей приема сахароснижающих препаратов были выделены 2 группы: А (28 пациентов, прием метформина 1000-2000 мг/сут + иДПП-4 саксаглиптин 5 мг/сут или ситаглиптин 50-100 мг/сут или вилдаглиптин 50-100 мг/сут) и Б (25 пациентов, метформин в той же дозе + препараты сульфонилмочевины гликлазид 60-120 мг/сут или глимепирид 2-4 мг/сут или глибенкламид 5-10 мг/сут). Противопоказаний к приему препаратов не было. Группы были сравнимы по демографическим характеристикам, исходным уровням тощаковой гликемии, гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), степени тяжести перенесенной инфекции COVID-19 и характеристикам постковидного синдрома. Целевой уровень  $HbA_{1c}$  был 6,5-7,0%. В динамике осмотры пациентов проводили не реже 1 раза в 1-2 месяца, средняя длительность наблюдения составила 8 месяцев.

Лечение в обеих группах переносилось удовлетворительно; ни в одном наблюдении не потребовалось его отмены из-за побочных эффектов. Целевой уровень  $HbA_{1c}$  был достигнут у 21 пациента (84% случаев) в группе А и у 20 пациентов (80% случаев) — в группе Б,  $p=0,7$ . За время наблюдения устранение или значительное уменьшение выраженности проявлений постковидного синдрома (на  $40,1 \pm 1,5\%$  согласно ВАШ) отмечено в 75% (21 пациент) наблюдений в группе А и в 48% (12 пациентов) — в группе Б,  $p=0,05$ . В группе А статистически значимо реже, чем в группе Б, требовались госпитализации в стационар по любым причинам (21,4% против 48%, 6 человек и 12 человек соответственно) и эпизоды тромбоемболических осложнений (3,6% против 24%, 1 пациент и 6 пациента соответственно),  $p=0,05$ . Суммарная продолжительность проявлений постковидного синдрома в группе А составила  $5,6 \pm 0,9$  месяцев, в группе Б —  $6,2 \pm 1,2$  месяцев,  $p=0,04$ . Позитивный эффект на течение постковидного синдрома на фоне приема иДПП-4 не зависел от тяжести перенесенной инфекции COVID-19, а также от наличия сопутствующей ИБС.

Таким образом, в нашем наблюдении использование иДПП-4 в составе лечебной стратегии у пациентов с СД 2 типа с перенесенной инфекцией COVID-19 ассоциировалось с уменьшением продолжительности и выраженности проявлений постковидного синдрома.

**Заключение.** Для пациентов с СД 2 типа в сочетании с постковидным синдромом чрезвычайно важным является правильный выбор сахароснижающих препаратов. Одним из перспективных классов гипогликемических средств являются иДПП-4, которые способны улучшать отдаленный прогноз у этой категории пациентов. Необходимы проспективные РКИ в различных популяциях лиц с СД 2 типа и постковидным синдромом, чтобы оценить потенциальное улучшение выживаемости, связанное с ингибированием ДПП-4 у лиц с COVID-19, которое также может распространяться на пациентов без СД.

**Вклад авторов**

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

**Игнатенко Г.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): создание идеи и концепции рукописи, утверждение окончательного варианта.

**Багрий А.Э.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>): создание дизайна рукописи, критический обзор материала, окончательное редактирование рукописи.

**Могилевская К.Э.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1912-5052>): сбор, анализ и подача клинико-лабораторных данных пациентов.

**Приколота А.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9128-2511>): сбор и анализ литературных данных, написание обзорной части и заключения рукописи, редактирование рукописи.

**Приколота О.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2127-6925>): написание обсуждения и заключения.

**Author Contribution**

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

**Ignatenko G.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): generating the idea and the concept of the manuscript, approval of the final version.

**Bagriy A.E.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>): creating the article design, editing a manuscript.

**Mogilevskaya K.E.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1912-5052>): collection, analysis and presentation of clinical and laboratory data of patients; investigation results.

**Prikolota A.V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9128-2511>): collection and analysis of literature data, writing the review and conclusion of the manuscript, editing of the manuscript.

**Prikolota O.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2127-6925>): writing of discussion and conclusion.

**Список литературы / References:**

1. Steenblock Ch., Schwarz P.E. H., Ludwig B. et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (11): 786-798. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00244-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00244-8)
2. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Сахарный диабет: руководство для врачей. Донецк, РБ Позитив. 2022; 640 с.  
Ignatenko G.A., Bagriy A. Je., Oprishhenko A.A. et al. *Diabetes mellitus: a guide for physicians.* Donetsk, RB Pozitiv. 2022; 640 p.
3. Apicella M., Campopiano M.C., Mazoni L. et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8 (9): 782-792. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2
4. Lim S., Bae J.H., Kwon H.S. et al. COVID-19 and diabetes mellitus: From pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021; 17 (1): 11-30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
5. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international: 7 months of symptoms and their impact. *EClini-calMedicine.* 2021; 38: 101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
6. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine.* 2021; 27 (4): 601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
7. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [May 31, 2022]
8. Kosiborod M.N., Esterline R., Furtado R.H. M. et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (9): 586-594. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00180-7
9. Manu P. Drug Therapy for Unexplained Dyspnea in Post-COVID-19 Fatigue Syndrome: Empagliflozin and Sildenafil. *Am J Ther.* 2022; 29 (4): e447-e448. doi: 10.1097/MJT.0000000000001483. PMID: 35412483
10. Kang Y., Zhan F., He M. et al. Anti-inflammatory effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on atherosclerosis. *Vascul Pharmacol.* 2020; 133-134: 106779. doi: 10.1016/j.vph.2020.106779
11. Pawlos A., Broncel M., Wozniak E. et al. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors. *Molecules.* 2021; 26: 7213. doi: 10.3390/molecules26237213
12. Wiciński M., Wódkiewicz E., Górski K. et al. Perspective of SGLT2 inhibition in treatment of conditions connected to neuronal loss: focus on alzheimer's disease and ischemia-related brain injury. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020; 13: 379. doi: 10.3390/ph13110379
13. Bornstein S.R., Rubino F., Khunti K. et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8 (6): 546-550. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2
14. Жмеренецкий К.В., Витько А.В., Петричко Т.А. и др. Сложные вопросы ведения пациентов с COVID-19, коморбидных по сердечно-сосудистым заболеваниям и сахарному диабету 2-го типа. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2020; 2: 102-114.  
K.V. Zhmerenetskii, A.V. Vitko, T.A. Petrichko et al. Difficult issues in the management of patients with COVID-19 comorbid for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Far Eastern Medical Journal.* 2020; 2: 102-114. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2020-2-101-113>
15. Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N. et al. Polymorphisms in dipeptidylpeptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 155-168. doi: 10.1080/22221751.2020.1713705
16. Solerte S.B., D'Addio F., Trevisan R. et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter case-control retrospective observational study. *Diabetes Care.* 2020; 43 (12): 2999-3006. <https://doi.org/10.2337/dc20-1521>
17. Mirani M., Favacchio G., Carrone F. et al. Impact of comorbidities, glycemia at admission, and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetic patients with COVID-19: a case series from an academic hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care.* 2020; 43 (12): 3042-3049. <https://doi.org/10.2337/dc20-1340>
18. Dalan R., Ang L.W., Tan W.Y. T. et al. The association of hypertension and diabetes pharmacotherapy with COVID-19 severity and immune signatures: an observational study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2021; 7 (3): e48-e51. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa098>
19. Scherer P.E., Kirwan J.P., Rosen C.J. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective. *Elife.* 2022; 11: e78200. doi: 10.7554/eLife.78200

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-136-143

УДК 616.928.8-071

EDN: RRUXRV



Я.Д. Янковская\*<sup>1,2</sup>, Т.А. Чеканова<sup>2</sup>, М.В. Кутателадзе<sup>1</sup>,  
К. Петремгвлишвили<sup>2</sup>, Т.Я. Чернобровкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>—Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета  
Федерального государственного автономного образовательного учреждения  
высшего образования «Российский Национальный Исследовательский  
Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> — Лаборатория эпидемиологии природно-очаговых инфекций Федерального  
бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт  
эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

## СЛОЖНОСТИ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА ЛИХОРАДКИ КУ ПРИ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ ПЦР-ТЕСТИРОВАНИЯ

Ya.D. Yankovskaya\*<sup>1,2</sup>, T.A. Chekanova<sup>2</sup>, M.V. Kutateladze<sup>1</sup>,  
K. Petremgvdlishvili<sup>2</sup>, T.Ya. Chernobrovkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Medical Faculty,  
Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — Laboratory for Epidemiology of Natural Focal Infections, Central Research Institute  
of Epidemiology, Moscow, Russia

## Difficulties of Q Fever Diagnostic Verification at Negative PCR Testing Results

### Резюме

**Цель работы:** продемонстрировать сложность верификации диагноза лихорадки Ку при отрицательных результатах ПЦР-тестирования на наличие в крови ДНК *Coxiella burnetii* и оценить встречаемость серологических маркеров среди пациентов, отобранных для настоящего исследования по совокупности клинико-эпидемиологических данных. **Материалы и методы:** у 111 пациентов методами иммуноферментного анализа и полимеразно-цепной реакции изучены образцы плазмы/сыворотки крови на наличие специфических антител и ДНК возбудителя. При выявлении антител к *C. burnetii* II фазы дополнительно проводились исследования на наличие IgG/IgA к коксиеллам I фазы, а также была изучена avidность специфических иммуноглобулинов класса G. **Результаты:** у 10 пациентов с отрицательными результатами полимеразно-цепной реакции были выявлены антитела к *C. burnetii*. В статье приведено подробное описание трех клинических случаев с лабораторным подтверждением инфицирования *C. burnetii* на основании анализа полученных серологических профилей, титров специфических антител и оценки их avidности. **Заключение:** результаты исследования свидетельствуют о том, что отрицательные результаты ПЦР-тестирования не исключают у пациентов инфицирования *C. burnetii*. В связи с этим, пациентам, у которых по клинико-эпидемиологическим данным не исключается лихорадка Ку, целесообразно назначение комплекса лабораторных исследований для верификации диагноза, предусматривающего не только исследования ДНК возбудителя, но и специфических антител. Для уточнения стадии заболевания и снижения риска развития осложнений коксиеллеза необходим мониторинг динамики титров антител к *C. burnetii* в I и II фазовых состояниях дифференциально. Оценка avidности антител будет полезна для понимания срока давности инфицирования *C. burnetii*.

**Ключевые слова:** лихорадка Ку, коксиеллез, антитела к *Coxiella burnetii*

### Конфликт интересов

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

\*Контакты: Янина Дмитриевна Янковская, e-mail: yankovskaya@gmail.com

\*Contacts: Yanina D. Yankovskaya, e-mail: yankovskaya@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9096-5217>

## Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 26.06.2022 г.

Принята к публикации 13.09.2022 г.

**Для цитирования:** Янковская Я.Д., Чеканова Т.А., Кутателадзе М.В. и др. СЛОЖНОСТИ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА ЛИХОРАДКИ КУ ПРИ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ ПЦР-ТЕСТИРОВАНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(2): 136-143. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-136-143. EDN: RRUXRV

## Abstract

**Aim of the work:** to demonstrate the difficulty of verifying the diagnosis of Q fever with negative results of PCR (DNA of *Coxiella burnetii*) in the blood and to assess the occurrence of serological markers among patients selected for this study based on a combination of clinical and epidemiological data. **Materials and methods:** plasma/serum samples of 111 patients according to clinical and epidemiological data studied due ELISA and PCR for specific antibodies to *Coxiella burnetii* and DNA of pathogen. Additionally, in the presence IgG to *C. burnetii* phase II, IgG / IgA to phase I and the avidity of specific IgG were studied. **Results:** the specific antibodies to *C. burnetii* antigens at negative results of PCR detected in 10 cases. The article provides the description of three clinical cases for demonstration of difficulties of coxiellosis diagnosis with analysis of serological profiles, titers and avidity of antibodies. **Conclusion:** the results of the study indicate that negative results of PCR testing do not exclude *C. burnetii* infection. For patients who, according to clinical and epidemiological data, Q fever is not excluded, it is advisable to prescribe a complex of laboratory tests to verify the diagnosis, which includes not only studies of the pathogen's DNA, but also specific antibodies. To clarify the stage of the disease and reduce the risk of developing complications of coxiellosis, it is necessary to monitor the dynamics of antibody titers to *C. burnetii* in phase I and II phase states differentially.

**Key words:** Q fever, coxiellosis, antibodies to *Coxiella burnetii*

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 26.06.2022

Accepted for publication on 13.09.2022

**For citation:** Yankovskaya Ya.D., Chekanova T.A., Kutateladze M.V. et al. Difficulties of Q Fever Diagnostic Verification at Negative PCR Testing Results. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(2): 136-143. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-136-143. EDN: RRUXRV

ПЦР — полимеразно-цепная реакция

## Введение

Коксиеллез (лихорадка Ку, лихорадка Q) — зоонозное заболевание, вызываемое облигатным внутриклеточным бактериальным патогеном *Coxiella burnetii*, широко распространенное во всем мире [1]. Болезнь была впервые описана в 1933 г. у рабочих скотобоев в г. Брисбен штата Квинсленд (Австралия) Эдвардом Холбруком Дерриком, который предложил называть ее «Q-лихорадка» (от *англ.* query — сомнение, неясность) [2]. Особенности коксиеллеза являются: многообразие входных ворот, полиморфизм клинических проявлений, субклиническое течение у значительной части (до 60%) инфицированных и развитие серьезных осложнений в хронической стадии [3]. Многообразие клинических проявлений острой лихорадки Ку связывают с механизмом заражения, инфицирующей дозой и состоянием иммунной системы человека [4].

Наиболее распространенными источниками инфекции являются жвачные сельскохозяйственные животные, такие как крупный рогатый скот, козы, овцы. Млекопитающие выделяют коксиеллы во внешнюю среду с испражнениями, молоком, мочой. Максимальное количество возбудителя накапливается в репродуктивных органах, что приводит у самок к преждевременным родам, абортam и мертворождению [5]. Дикие

и домашние птицы также служат источником инфекции, выделяя возбудителя с испражнениями. Клещи разных родов являются резервуаром и переносчиками возбудителя инфекции как в природных, так и в антропогенных очагах коксиеллеза [6-8]. Высокая устойчивость в окружающей среде и к различным внешним факторам способствуют длительному сохранению возбудителя во внешней среде, распространению пылевого аэрозоля с воздушными потоками на значительные расстояния. Человек может заразиться лихорадкой Ку фекально-оральным, контактным и трансмиссивным механизмами [9, 10].

Инкубационный период при лихорадке Ку колеблется от 10 до 40 дней, в среднем — 12-20 дней. Острое начало болезни встречается у 75% пациентов, и, чаще всего, характеризуется симптомокомплексом, схожим с гриппом. Примерно у 25% пациентов наблюдается полиморфная сыпь. На высоте температуры могут развиваться явления менингизма. Поражения сердечно-сосудистой системы при острой лихорадке Ку могут быть представлены миокардитом, перикардитом, эндокардитом, а также нарушениями ритма. Другие возможные проявления острой формы коксиеллеза — атипичная пневмония, гепатит, панкреатит, лимфаденопатия, экстрапиримидные расстройства и др. Развитие хронической формы лихорадки Ку, как правило,

регистрируют в течение 3-6 месяцев после перенесенной острой инфекции, в среднем, у 5 % пациентов. При хроническом течении чаще развиваются осложнения в виде коксиеллезного эндокардита с поражением клапанов сердца, аневризмы, инфицирования сосудистых протезов, остеомиелита позвоночника, гепатитов и др. [11-16].

На основании результатов молекулярно-генетического, серологического тестирования и наличия клинических симптомов рядом экспертных групп была предпринята попытка описать диагностические критерии для определения острой и хронической стадии инфекции, допуская в последнем случае такие термины как «доказанная», «вероятная» и «возможная». Положительный результат полимеразно-цепной реакции (ПЦР) на наличие в крови ДНК возбудителя почти всегда коррелирует с острой стадией лихорадки Q, но реакция быстро становится отрицательной после начала антибиотикотерапии и по мере нарастания специфических антител, поэтому ПЦР желательно проводить в течение первых двух недель с момента появления клинических симптомов и до приема антибиотиков. Однако данное условие соблюдается на практике редко [17, 18].

Серологические исследования являются диагностическими методами первой линии. Иммуный ответ индуцирует выработку антител к коксиеллам фазы II и фазы I, в связи с тем, что возбудитель имеет антигенные вариации, связанные с мутационным изменением состава липополисахарида. Диагноз первичной (острой) инфекции может быть подтвержден при выявлении выраженного изменения динамики уровня антител IgG и/или IgM II фазы в парных сыворотках, взятых с оптимальным временным интервалом. Антитела к коксиеллам фазы II, как правило, обнаруживаются в кровотоке больного первыми и, чаще всего, выявляются через 7–15 дней после инфицирования, затем уровень их постепенно уменьшается, но они обнаруживаются долгое время [18]. Особое значение имеет дифференцированное выявление иммуноглобулинов разных классов к антигенам *S. burnetii* в двух фазовых состояниях. Оценка динамики антител к антигенам I и II фаз *S. burnetii* в парных сыворотках крови позволяет в ряде случаев предположить у пациента стадию инфекционного процесса [19]. Титры IgG к антигенам в фазе II, как правило, выше титров IgG к фазе I при текущей (острой) инфекции. При коксиеллезном эндокардите и, зачастую, и других проявлениях хронического коксиеллеза титры (количество) антител IgG к коксиеллам фазы I почти всегда выше титров (количества) антитела IgG к коксиеллам фазы II [20]. Учитывая, что четких диагностических критериев острой и хронической стадий заболеваний по-прежнему не существует, недавно были опубликованы работы, в которых представлена оценка изучения авидности IgG к *S. burnetii* в клинической практике, из которых следует, что низкоавидные IgG к *S. burnetii* II фазы свидетельствуют в пользу недавнего инфицирования. Более высокие значения показателей

авидности IgG к коксиеллам I фазы по сравнению с авидностью IgG к коксиеллам во II фазовом состоянии свидетельствует в пользу развития хронического коксиеллеза [21, 22].

**Цель работы** — продемонстрировать сложность верификации диагноза лихорадки Ку при отрицательных результатах ПЦР-тестирования на наличие в крови ДНК *S. burnetii* и оценить встречаемость серологических маркеров среди пациентов, отобранных для настоящего исследования по совокупности клинико-эпидемиологических данных. Авторы посчитали необходимым привести подробное описание трех клинических случаев лихорадки Ку, подтвержденных серологическими методами, с оценкой профилей антител к *S. burnetii*.

## Материалы и методы

Были отобраны и изучены образцы плазмы/сыворотки крови 111 пациентов, проходивших обследование и лечение в инфекционном стационаре г. Москвы с апреля по октябрь 2021 г. по клинико-эпидемиологическим данным (наличие лихорадки, факта присасывания/наползания клеща и др.)

При наличии у пациента лихорадки, сыпи, обнаружении маркеров возбудителей трансмиссивных инфекций в клеще, снятом с пациента, методом ПЦР в режиме реального времени проводились исследования плазмы крови, направленные на выявление возбудителей боррелиозной инфекции, клещевого энцефалита, клещевого риккетсиоза, гранулоцитарного анаплазмоза и моноцитарного эрлихиоза человека с применением наборов производства ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора: «АмплиСенс<sup>®</sup> TBEV, *B. burgdorferi* sl, *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis*/*E. muris*-FL», «АмплиСенс<sup>®</sup> *Coxiella burnetii*-FL», «АмплиСенс<sup>®</sup> *Rickettsia* spp. SFG-FL».

Сыворотки крови пациентов были также протестированы с применением зарегистрированных в РФ наборов реагентов:

- для скринингового определения IgG/IgM к возбудителю лихорадки Ку (наборы «*Coxiella burnetii* ELISA IgG», «*Coxiella burnetii* ELISA IgM» производства «Vicell S.L», Испания);
- для подтверждения и дифференциального выявления антител разных классов к коксиеллам Бернета в I и II фазовых состояниях с помощью наборов реагентов производства компании «Virion/Serion Institute», Германия: «Virion/Serion *Coxiella burnetii* Phase I IgG», «Virion/Serion *Coxiella burnetii* Phase I IgA», «Virion/Serion *Coxiella burnetii* Phase II IgG», «Virion/Serion *Coxiella burnetii* Phase II IgM»;
- для определения IgM/IgG к боррелиям — наборы «Anti-*Borrelia* ELISA (IgM)» и «Anti-*Borrelia* ELISA (IgG)» производства EUROIMMUN AG, Германия;

- для определения IgG/IgM к риккетсиям группы клещевой пятнистой лихорадки — наборы «*Rickettsia conorii* ELISA IgG/IgM» (Vicell S.L, Испания).

Дополнительно были изучены показатели авидности IgG к антигенам *S. burnetii* в I и II фазовых состояниях (при их наличии) согласно ранее описанной методике [22].

Образцы сыворотки крови пациентов были исследованы на 1-2-й день обращения за медицинской помощью, а пятерым было проведено серологическое исследование в парных сыворотках через 14-30 дней.

Всем пациентам были назначены общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, а также другие необходимые дополнительные лабораторные и инструментальные исследования для уточнения их состояния.

## Результаты

Скрининговое исследование позволило выявить у 10 пациентов из 111 обследованных наличие в сыворотке крови специфических антител к *S. burnetii* при отрицательных значениях ПЦР-тестирования (ДНК *S. burnetii* в плазме крови). Среди серопозитивных лиц было 5 мужчин и 5 женщин старше 54 лет. Все пациенты обратились за медицинской помощью в мае-июне 2021г и имели в анамнезе сведения о контакте с клещами (один пациент снимал клещей с домашнего животного). Как удалось выяснить при сборе эпидемиологического анамнеза, пациенты до обращения к врачу территориально находились в одной из областей вблизи Московского региона (Тульской, Ярославской, Владимирской, Рязанской), а четверо — в Московской области. У одного пациента в анамнезе были неоднократные случаи присасывания клещей до 2020 г.

Стационарное лечение получили 5 из 10 серопозитивных лиц, которые были госпитализированы с 5-30-й дни болезни со следующими направительными диагнозами: внебольничная пневмония (двое), клещевой боррелиоз (один), трахеобронхит (один), клещевой энцефалит (один пациент). Ведущими жалобами являлись повышение температуры тела от 37,8 до 39°C и слабость. В анамнезе трех пациентов отмечены артралгии, у двух — мигрирующая эритема. В клиническом анализе крови у двух пациентов отмечалась умеренная тромбоцитопения (до  $130 \times 10^9/\text{л}$ ) и снижение гемоглобина (до 105 г/л).

Амбулаторные пациенты обращались за консультативной помощью после присасывания клеща без предъявления активных жалоб, и только у одного из них отмечена мигрирующая эритема.

У 6 из 10 обследуемых в сыворотке крови одновременно с антителами к возбудителю лихорадки Ку были обнаружены антитела к антигенам других трансмиссивных инфекций: к риккетсиям группы клещевой пятнистой лихорадки (один пациент), к антигенам клещевого энцефалита (два пациента), у троих пациентов

регистрировались антитела к антигенам боррелий. Наличие в сыворотке крови только антител к *S. burnetii* выявлено у четырех пациентов.

Ниже приведем клинические примеры из нашей практики, которые демонстрируют сложности верификации лихорадки Ку.

## Клинический пример № 1

В инфекционный стационар г. Москвы поступила пациентка М. 62-х лет на двенадцатый день болезни с жалобами на повышение температуры до 39°C, выраженную слабость, малопродуктивный кашель, перидические головокружения, тяжесть в грудной клетке и одышку при физической нагрузке. Присасывание клеща в подколенную область отметила 02.05.2021, когда находилась на даче в Ярославской области. Клещ не исследовался на наличие маркеров трансмиссивных инфекций, эритема не обнаружена. На 3-й день после присасывания клеща пациентка отметила повышение температуры тела до 39°C. За неделю до госпитализации после консультации врача принимала амоксициллин 500 мг 2 раза в день без ощутимого эффекта. В связи с сохраняющейся высокой лихорадкой пациентка М. была госпитализирована бригадой скорой помощи с диагнозом «Внебольничная пневмония, состояние после присасывания клеща».

Состояние при поступлении расценено как средней тяжести. Отеков, геморрагий и экзантем нет. При осмотре на коже левой подколенной области визуализируется язвочка, покрытая корочкой до 3 мм в диаметре, без зуда и эритемы. Периферические лимфоузлы не пальпируются. В легких аускультативно хрипы не выслушиваются, дыхание везикулярное, ослабленное слева, частота дыхания — 23 в мин. Артериальное давление — 125/85 мм рт.ст., пульс — 80 ударов в минуту. Печень и селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме.

В общем анализе крови лейкоциты —  $5,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты —  $344 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты —  $1,73 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин — 113 г/л, эритроциты —  $3,42 \times 10^{12}/\text{л}$ . Биохимический анализ крови без особенностей, С-реактивный белок — 45 мг/л (норма — до 5 мг/л), фибриноген — 6,9 г/л (норма — до 4 г/л). Результаты ПЦР-исследования на наличие возбудителей клещевого энцефалита, анаплазмоза, коронавирусной инфекции, гриппа типа А и В — отрицательные. IgG и IgM к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* не обнаружены. Авидность антител IgG к цитомегаловирусу — 84 % (высокоавидные постинфекционные).

На компьютерной томографии органов грудной клетки от 16.05.2021 — картина двусторонней интерстициальной пневмонии с преимущественным поражением левого легкого. В стационаре назначена базисная внутривенная дезинтоксикационная и антибактериальная терапия цефтриаксоном по 1 г 2 раза в день парентерально.

По эпидемиологическим показаниям (присасывание клеща) были проведены исследования на наличие

маркеров инфекций, передающихся клещами, включая лихорадку Ку. Молекулярно-генетические маркеры возбудителей боррелиозной инфекции, клещевого энцефалита, клещевого риккетсиоза, гранулоцитарного анаплазмоза, моноцитарного эрлихиоза человека, коксиеллеза в крови не выявлены.

При исследовании сыворотки крови от 18.05.2021 г в ИФА были определены IgM к антигенам боррелий с коэффициентом позитивности (КП) = 2,5 (положительный результат ИФА при КП больше 1,1), IgG к боррелиям — отрицательный результат. Также в ИФА с применением наборов производства «Vircell S.L.» в отсутствие специфических IgG были выявлены IgM *S. burnetii* фазы II в титре 1: 100. При исследовании второго образца сыворотки крови, спустя две недели после первого забора, получены следующие результаты: IgM к антигенам боррелий с КП=2,9 — положительный результат; IgG к боррелиям — отрицательный результат; IgM к *S. burnetii* фазы II не выявлены, IgG к *S. burnetii* фазы II — положительный результат, конечный положительный титр — 1: 200. Индекс авидности IgG к *S. burnetii* фазы II составил 32,2% (низкоавидные антитела), что свидетельствовало о недавнем инфицировании.

Дополнительно сыворотки крови были изучены в ИФА с применением тест-систем, позволяющих дифференциально выявлять антитела разных классов к антигенам *S. burnetii* I и II фазы производства «Virion/Serion Institute». В первой и второй сыворотке крови пациентки М. не были выявлены IgG/IgA к *S. burnetii* фазы I, однако в первом образце обнаружены IgM к *S. burnetii* фазы II с оптической плотностью (ОП) = 0,897 о.е. (положительный результат ИФА при ОП выше 0,680 о.е.). Во второй сыворотке крови после начатого лечения было отмечено снижение ОП до сомнительного (пограничного) результата по IgM. Также было выявлено нарастание сигналов ОП во втором образце, по сравнению с первым, при тестировании на наличие IgG к *S. burnetii* фазы II до положительно результата (титр — 1: 200). Полученные лабораторные результаты свидетельствовали в пользу недавнего микст-инфицирования (иксодовый клещевой боррелиоз + коксиеллез).

Больная после лечения была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача-инфекциониста с рекомендациями динамического исследования специфических антител к *S. burnetii* в течение длительного времени, а также других клинико-лабораторных и инструментальных показателей.

Данный клинический случай демонстрирует сложность распознавания коксиеллезной инфекции (сочетанная инфекция) без проведения специфических лабораторных исследований.

### Клинический пример № 2

Пациент К., 71 год, 13.04.2021 был госпитализирован в инфекционный стационар бригадой скорой помощи с жалобами на сухой кашель и лихорадку до

фебрильных цифр в течение месяца, предварительный диагноз — «ОРВИ, трахеобронхит, лихорадка неуточненной этиологии». Считал себя больным с 15 марта 2021 г, когда отметил повышение температуры до 39°C. Ранее находился на стационарном лечении с диагнозом «Обострение хронического простатита», после был выписан с улучшением, но с субфебрильной температурой и жалобами на боли в правой поясничной области с иррадиацией в правый тазобедренный сустав и бедро. Больной вновь обратился к терапевту в поликлинику с жалобами на повышение температуры до 39°C, кашель, слабость, боли в пояснице 05.04.2021. Лечился амбулаторно левофлоксацином, арбидолом, лазолваном без видимого эффекта. За время лечения пациенту дважды проводилось томографическое исследование органов грудной клетки и ПЦР-исследование на SARS-CoV-2 с отрицательным результатом.

Из анамнеза жизни: страдает хронической ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения 3 функционального класса, гипертонической болезнью 2 степени, атеросклерозом аорты и сосудов головного мозга, хроническим пиелонефритом, хроническим бронхитом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, фиброзом печени. В 2013 г. проходил лечение в стационаре по причине травмы позвоночника, с тех пор его периодически беспокоят боли в поясничной области. В 2014 г. с диагнозом «неспецифический остеомиелит» лечился в противотуберкулезном стационаре, однако данных за туберкулезную инфекцию не было получено. Пациент в течение нескольких лет до обращения в инфекционный стационар за помощью неоднократно снимал с себя клещей, находясь на даче во Владимирской области.

Состояние при поступлении было расценено как средней тяжести. Температура тела — 38,7 °C. В легких выслушивались сухие хрипы, тоны сердца были приглушены, ритмичные; периферических отеков и геморрагий нет. Частота дыхания — 18 в минуту, артериальное давление — 130/80 мм рт.ст. Периферические лимфоузлы не пальпировались. Следов от расчесов и укусов не найдено. Живот мягкий при пальпации и безболезненный во всех отделах. Пальпировалась увеличенная плотная печень ниже края правой реберной дуги на 4 см и увеличенная селезенка. Стул оформленный, регулярный.

Учитывая наличие в общем анализе мочи лейкоцитурии, эритроцитурии, бактериурии, была заподозрена инфекция мочевыводящих путей и назначена антибактериальная терапия цефтриаксоном по 1 г 2 раза в день внутримышечно с пробиотиками. Температура тела нормализовалась на 2-й день пребывания в стационаре. В общем анализе крови отмечалась умеренная тромбоцитопения ( $121 \times 10^9/\text{л}$ ), в биохимическом анализе крови — повышение активности щелочной фосфатазы (240 ЕД/л) и С-реактивного белка (15 мг/л). На ЭКГ — блокада левой ножки пучка Гиса.

По совокупности сведений из анамнеза жизни, клинико-лабораторных и инструментальных данных, было принято решение провести дополнительные

исследования сыворотки крови на наличие специфических маркеров инфекций, передающихся членистоногими, включая лихорадку Ку. Методом ПЦР не были выявлены генетические маркеры возбудителей боррелиозной инфекции, клещевого энцефалита, клещевого риккетсиоза, гранулоцитарного анаплазмоза, моноцитарного эрлихиоза человека и коксиеллеза. Однако при исследовании сыворотки крови в ИФА были обнаружены IgG к *S. burnetii* фазы II (ОП = 1,121 о.е., положительный результат — выше 0,78 о.е.) в отсутствии IgM к коксиеллам Бернета фазы II. Конечный положительный титр — 1:500. Авидность IgG к коксиеллам во II фазовом состоянии составила 76% (высокоавидные). Для уточнения стадии коксиеллезной инфекции было проведено дополнительное исследование на наличие IgG/IgA к *S. burnetii* фазы I. В сыворотке крови обнаружены IgA к *S. burnetii* фазы I с ОП = 1,500 о.е. (положительный результат выше 1,081 о.е.), титр — 1:800. Полученные лабораторные данные свидетельствовали в пользу вероятной хронической лихорадки Ку. Больной был выписан 19.04.2021 в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача-инфекциониста с рекомендациями динамического исследования специфических антител в течение длительного времени, а также других необходимых клинико-лабораторных и инструментальных показателей.

Данный клинический случай демонстрирует сложность распознавания коксиеллезной инфекции в хронической стадии без проведения специфических лабораторных исследований, и, как в описанном выше клиническом случае, отсутствие настороженности у врачей в отношении лихорадки Ку.

### Клинический пример № 3

Пациент Е., 55 лет обратился в консультативно-поликлиническое отделение инфекционного стационара г. Москвы за помощью 02.06.2021 в связи с обнаружением в клеще ДНК боррелий, снятом с себя 06.05.2021. Исследование клеща на наличие ДНК к *S. burnetii* и риккетсий не проводилось. Жалоб на момент обращения пациент не предъявлял. Присасывание клеща произошло во Владимирской области. Лекарственных препаратов пациент не принимал. Из анамнеза известно, что ранее проходил лечение хронической HCV-инфекции. При осмотре места присасывания клеща на коже правой подмышечной области эритемы не отмечено. В связи с обнаружением ДНК боррелий в клеще пациенту Е. была назначена антибактериальная терапия амоксициллином с клавулоновой кислотой в дозе 875/125 мг 2 раза в день длительностью 10 дней.

Учитывая факт присасывания клеща, были проведены дополнительные исследования плазмы/сыворотки крови пациента Е. на наличие маркеров инфекций, передающихся клещами, включая лихорадку Ку. В крови больного не выявлены генетические маркеры возбудителей боррелиоза, вируса клещевого энцефалита, клещевого риккетсиоза, гранулоцитарного

анаплазмоза, моноцитарного эрлихиоза человека, коксиеллеза. Вместе с тем, в ИФА с применением тест-системы производства фирмы «Vircell» в сыворотке крови от 02.06.2021 г. обнаружены IgG к *S. burnetii* фазы II с КП=13,6, конечный положительный титр — 1:500. В парной сыворотке крови, спустя две недели после взятия первого образца, отмечено небольшое снижение КП до 11,1, конечный положительный титр сыворотки — 1: 500. Мы также определили IgG к *S. burnetii* фазы I в обоих образцах: при разведении сыворотки крови 1: 500 ОП сигнала (первый образец) составила 0,948 о.е. (cut off = 0, 670), во втором образце — ОП=0,866. IgA к *S. burnetii* фазы I и специфические IgM к возбудителю не обнаружены.

В первом образце авидность IgG к *S. burnetii* фазы I составила 87%, IgG к *S. burnetii* фазы II — 74,5%. Через две недели показатели авидности остались практически прежними — 85,8% и 77,2%, соответственно.

Высокий уровень антител класса G к возбудителю в I фазовом состоянии и высокоавидные IgG (с превышением показателей авидности IgG к коксиеллам фазы I по сравнению с авидностью IgG II фазы) свидетельствовали в пользу давнего инфицирования *S. burnetii* пациента, но этот факт был установлен впервые. По совокупности лабораторных данных у пациента Е. не исключается хроническая стадия коксиеллеза.

Пациенту рекомендован серологический мониторинг за уровнем антител к *S. burnetii* и другие необходимые клинико-инструментальные исследования для предупреждения развития осложнений.

### Обсуждение

Отсутствие патогномичных клинических признаков коксиеллеза и нередкое субклиническое течение заболевания приводит к тому, что оно остается нераспознанным в большинстве случаев. Вместе с тем, инфицирование *S. burnetii* чревато развитием грозных осложнений, порой фатальных для больного. Доказать этиологию без применения специфических лабораторных методов диагностики невозможно. Лабораторному исследованию подлежат лица по данным эпидемиологического анамнеза (работа в животноводстве, содержание и уход за крупным и мелким рогатым скотом, домашней птицей, употребление сырого молока, молочных и мясных продуктов, не прошедших достаточной термической обработки), пациенты с наличием лихорадки, синдрома интоксикации, поражения дыхательной системы, гепатомегалии, желтушного синдрома, экзантемы, с нарушением системы гемостаза, газообмена и осложнений [16]. Этот список клинических признаков можно дополнить наблюдениями других ведущих исследователей в этой области, особенно тех, кто вел пациентов во время и после самой крупной вспышки лихорадки Ку в Нидерландах в 2007-2010 гг., когда число инфицированных превысило 4000 человек [23]. Из-за высокой стоимости диагностикомов соответствующего назначения на практике нередко

ограничиваются либо только выявлением антител (чаще без дифференциальной оценки иммуноглобулинов к коксиеллам в двух фазовых состояниях), либо только выявлением ДНК возбудителя.

Наше исследование показало, что коксиеллез встречается в Московском регионе и соседних с ним субъектах, однако его распознавание затруднительно. Нами не была выявлена ДНК возбудителя методом ПЦР ни в одном из тестируемых образцов плазмы. В большинстве случаев, у серопозитивных к *S. burnetii* пациентов кровь для исследования была взята либо уже после начатого курса антибиотикотерапии, либо в отдаленные сроки заболевания. Поэтому отрицательный результат ПЦР-тестирования не явился для нас окончательным для утверждения отсутствия инфицирования. Также важно не пропустить не только острую фазу заболевания, но и хроническую, поскольку повышается риск развития жизнеугрожающих осложнений. Поэтому нами было проведено двухэтапное исследование: на первом этапе — серологический скрининг на наличие IgG/IgM *S. burnetii* фазы II, и в случае положительного результата исследование было дополнено выявлением антител классов А и G к *S. burnetii* фазы I, а также оценкой авидности антител. Серологически нам удалось подтвердить коксиеллезную инфекцию у 10 пациентов, т.к. была возможность изучить подробно клинический материал при наличии соответствующих диагностикумов. Оценка авидности антител класса G способствовала уточнению стадии заболевания.

В приведенном клиническом примере № 1 первичную острую коксиеллезную инфекцию (сочетанное инфицирование с боррелиозом) удалось лабораторно подтвердить сероконверсией антител к антигенам коксиелл во II фазовом состоянии, причем в первом образце были выявлены специфические IgM, а во втором мы наблюдали переключение синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgG. Низкоавидные иммуноглобулины класса G свидетельствовали в пользу недавнего инфицирования коксиеллами, которое, по-видимому, произошло трансмиссивным путем. Ведущими клиническими симптомами в этом случае были лихорадка, слабость и признаки пневмонии.

Следует особо обращать внимание на лиц старшего возраста и длительно лихорадящих пациентов для исключения коксиеллезной инфекции. Особое значение приобретает полнота сбора анамнеза настоящей болезни, перенесенных заболеваний и эпидемиологических данных. В клиническом примере № 2 приведено одно из возможных клинических проявлений при хроническом коксиеллезе, вероятно, в период обострения, учитывая ухудшение состояния больного и текущую лихорадку. Это нашло лабораторное подтверждение в виде повышения уровней антител к липополисахаридному комплексу коксиелл в I фазовом состоянии, которое достаточно часто коррелирует с развитием осложнений коксиеллеза, особенно, со стороны сердечно-сосудистой системы [21]. Специфические антитела класса G были расценены как высокоавидные, что

дополнительно подтверждало давнее инфицирование, которое не было ранее вовремя распознано и явилось, по-видимому, причиной ряда осложнений.

Клинический пример № 3 наглядно демонстрирует, что проявления коксиеллеза могут быть стертыми и невыраженными. Наличие IgG к *S. burnetii* в I фазовом состоянии и высокоавидных IgG свидетельствовали в пользу давнего инфицирования пациента. Этот факт был установлен случайно.

## Выводы

По совокупности клинических и эпидемиологических данных не всегда удается даже заподозрить лихорадку Ку у пациента. Этиологию заболевания невозможно установить без специфических методов лабораторной диагностики. Однако и лабораторная диагностика коксиеллеза сопряжена с определенными сложностями, поскольку отрицательный результат ПЦР-тестирования на наличие ДНК *S. burnetii* не исключает инфицирование пациента. Кроме того, независимо от стадии заболевания, ведущими экспертными рабочими группами по лихорадке Ку рекомендован длительный серологический мониторинг сроком до 5 лет для предупреждения грозных осложнений и рецидивов [11]. В связи с этим, не вызывает сомнения важность проведения дополнительных серологических исследований: все пациенты с подозрением на коксиеллезную инфекцию и лица с ранее установленным диагнозом должны быть обследованы на наличие специфических антител *S. burnetii* I и II фазы.

Изучение серологического профиля с дифференциальной оценкой титров (уровня) антител разных классов к возбудителю и их авидности может предоставить лечащему врачу много ценной информации о течении инфекционного процесса. Перспективными, на наш взгляд, являются расширенные исследования на наличие маркеров лихорадки Ку (ДНК возбудителя; титр антител классов А, М, G к *S. burnetii* I и II фазы; индекс авидности) в группе лиц, пострадавших от присасывания клеща, а также среди лихорадящих пациентов с неустановленной этиологией заболевания. Данные исследования позволяют уточнить диагностический алгоритм лихорадки Ку и тактику ведения пациентов с подозрением на коксиеллезную инфекцию.

### Вклад авторов:

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

**Янковская Я.Д.** (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9096-5217>): разработка дизайна публикации, написание статьи, обзор публикаций по теме исследования, ведение пациентов

**Чеканова Т.А.** (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2532-0054>): лабораторные исследования и анализ данных, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи

**Кутателадзе М.М.:** ведение пациентов, сбор анамнеза, обзор публикаций по теме статьи

Петремгвдлшвили К. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8330-336X>): проведение лабораторных исследований, анализ данных  
 Чернобровкина Т.Я.: ведение пациентов, коррекция рукописи, обзор публикаций по теме 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

Yankovskaya Ya.D. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9096-5217>): publication design, article writing, review of research publications, case management

Chekanova T.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2532-0054>): laboratory testing and data analysis, article writing, review of publications on the topic of the article

Kutateladze M.M.: case management, history taking, review of publications on the topic of the article

Petremgvdlishvili K. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8330-336X>): laboratory testing, data analysis

Chernobrovkina T.Ya.: case management, manuscript correction, review of publications on the topic of the article

#### Список литературы / References:

- Salifu SP, Bukari ARA, Frangoulidis D, et al. Current perspectives on the transmission of Q fever: Highlighting the need for a systematic molecular approach for a neglected disease in Africa. *Acta Trop.* 2019; 193: 99-105. doi: 10.1016/j.actatropica.2019.02.032.
- Derrick EH. «Q» fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Rev Infect Dis.* 1983; 5(4): 790-800. doi: 10.1093/clinids/5.4.790.
- Maurin M., Raoult D. Q fever. *Clinical Microbiology Reviews.* 1999; 12(4): 518–553
- Малов В.А., Горобченко А.Н., Гюлазян Н.М. и др. «Неясная лихорадка»: восемьдесят лет спустя. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2017; 22(4): 200–207. doi: 10.18821/1560-9529-2017-22-4-200-207.  
Malov V.A., Gorobchenko A.N., Gyulazyan N.M., et al. «Unclear fever»: eighty years later. *Epidemiology and infectious diseases.* 2017; 22(4): 200–207. doi: 10.18821/1560-9529-2017-22-4-200-207 [in Russian].
- Van den Brom R, van Engelen E, Roest HI, et al *Coxiella burnetii* infections in sheep or goats: an opinionated review. *Vet Microbiol.* 2015; 181(1-2): 119-29. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.07.011.
- Škultéty L. Q fever and prevention. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* Spring 2020; 69(2): 87-94
- Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека. Руководство для врачей. СПб, ЭЛБИ-СП. 2002; 473 с.  
Loban K.M., Lobzin Yu.V., Lukin E.P. Human rickettsiosis. Guide for doctors. St. Petersburg, ELBI-SP. 2002; 473 p [in Russian].
- Honarmand H. Q Fever: an old but still a poorly understood disease. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2012; 2012: 131932. doi: 10.1155/2012/131932.
- Яковлев Э.А., Борисевич С.В., Попова А.Ю., и др. Заболеваемость лихорадкой Ку в Российской Федерации и странах Европы: реалии и проблемы. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2015; 4: 49-54.  
Yakovlev E.A., Borisevich S.V., Popova A.Yu., et al. The incidence of Q fever in the Russian Federation and European countries: realities and problems. *Problems of especially dangerous infections.* 2015; 4: 49-54 [in Russian]
- Kazar J. Q fever. In book: Kazar J, Toman R. *Rickettsiae and Rickettsial Diseases.* Bratislava, Slovakia: Slovak Academy of Sciences. 1996; 353–362.
- Eldin C., Mélenotte C., Mediannikov O., et al. From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. *Clin Microbiol. Rev.* 2017; 30(1): 115-190.
- Elena E., Aída G.-D., José A., et al. Clinical presentation of acute Q fever in Spain: seasonal and geographical differences. *Intern. J. of Infect. Dis.* 2014 Sep; 26: 162-4. doi: 10.1016/j.ijid.2014.06.016.
- Houpikian P., Habib G., Mesana T., et al Changing clinical presentation of Q fever endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34(5): e28–31. doi: 10.1086/338873
- España PP, Uranga A, Cillóniz C, et al. Q Fever (*Coxiella burnetii*). *Semin Respir Crit Care Med.* 2020; 41(4): 509-521. doi: 10.1055/s-0040-1710594.
- T. Kobayashi, F.Casado Castillo, et al. *Coxiella burnetii* vascular graft infection. *IDCases,* 2021; 25: 01230. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01230.
- Карпенко С.Ф. Современное представление о клинике и терапии коксиеллеза. *Вестник новых медицинских технологий.* 2013; 20(3): 117-122.  
Karpenko S.F. Modern understanding of the clinic and therapy of coxiellosis. *Bulletin of new medical technologies.* 2013; 20(3): 117-122 [in Russian]
- Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, et al. Diagnosis and management of Q fever—United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR Recomm Rep.* 2013; 62(RR-03): 1–30.
- Wegdam-Blans MC, Kampschreur LM, Deising CE et al. Dutch Q fever Consensus Group. Chronic Q fever: review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. *Journal of Infection.* 2012; 64(3): 247-59.
- Чеканова Т.А., Шпынов С.Н., Неталиева С.Ж. и др. Диагностическая значимость определения спектра антител к *Coxiella burnetii* в I и II фазовых состояниях. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2018; 23(4): 165-171. doi: 10.18821/1560-9529-2018-23-4-165-171.  
Chekanova T.A., Shpynov S.N., Netalieva S.Zh., et al. Diagnostic significance of antibodies spectrum to *Coxiella burnetii* in I and II phases. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2018; 23(4): 165-171. doi: 10.18821/1560-9529-2018-23-4-165-171 [in Russian].
- Landais C, Fenollar F, Thuny F, et al. From acute Q fever to endocarditis: serological follow-up strategy. *Clin Infect Dis* 2007; 44(10): 1337–40.
- Luciani L, L'Ollivier C, Million M, Amphoux B, Edouard S, Raoult D. 2019. Introduction to measurement of avidity of anti-*Coxiella burnetii* IgG in diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol.* 57: e00539-19.
- Чеканова Т.А., Неталиева С.Ж., Бабаева М.А. Перспективы изучения avidности антител класса G к *Coxiella burnetii* в клинической практике. *Национальные приоритеты России.* 2021; 3(41): 298-300.  
Chekanova T.A., Netalieva S.Zh., Babaeva M.A. Prospects for studying of the IgG avidity to *Coxiella burnetii* in clinical practice. *Russia's national priorities.* 2021; 3(41): 298-300 [in Russian].
- Dijkstra F, van der Hoek W, Wijers N, et al. The 2007–2010 Q fever epidemic in The Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012; 64(1): 3-12. doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00876.x.

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-144-154

УДК 616.441-008.64-07-036.85

EDN: UIKABZ



Е.В. Резник\*<sup>1,2</sup>, В.А. Годи́ло-Годле́вский<sup>1</sup>, Ю.И. Зайну́ллина<sup>1</sup>,  
Л.М. Михале́ва<sup>2,3</sup>, И.В. Смирнова<sup>2</sup>, О.А. Васюкова<sup>2,3</sup>, Г.Н. Голухов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ГБУЗ «ГКБ № 31» ДЗМ, Москва, Россия

<sup>3</sup> — ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия

## ДРАМАТИЧЕСКИЙ ИСХОД ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА С ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

E.V. Reznik\*<sup>1</sup>, V.A. Godilo-Godlevsky<sup>1</sup>, Y.I. Zaynullina<sup>1</sup>,  
L.M. Mikhaleva<sup>2,3</sup>, I.V. Smirnova<sup>2</sup>, O.A. Vasyukova<sup>2,3</sup>, G.N. Golukhov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Department of Propedeutics of Internal disease of the medical faculty, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — City Clinical Hospital № 31, Moscow, Russia

<sup>3</sup> — Federal State Scientific Institution Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

## The Dramatic Outcome of the Late Diagnosis of the Chronic Autoimmune Thyroiditis with the Severe Primary Hypothyroidism

### Резюме

Статья посвящена разбору клинического случая поздней диагностики тяжелого гипотиреоза. Приведен обзор так называемых «клинических масок» гипотиреоза, затрудняющих диагностику. Акцентируется внимание на необходимости своевременного включения в план комплексного обследования коморбидных пациентов анализов уровня тиреотропного гормона гипофиза и гормонов щитовидной железы. Показано, что несвоевременное начало заместительной терапии гипотиреоза ассоциировано с плохим прогнозом.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, хронический аутоиммунный тиреоидит, тиреотропный гормон, полисерозит, кишечная непроходимость

### 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 18.06.2022 г.

Принята к публикации 16.02.2023 г.

**Для цитирования:** Резник Е.В., Годи́ло-Годле́вский В.А., Зайну́ллина Ю.И. и др. ДРАМАТИЧЕСКИЙ ИСХОД ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА С ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ. Архив внутренней медицины. 2023; 13(2): 144-154. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-144-154. EDN: UIKABZ

### Abstract

The article is devoted to the analysis of a clinical case of the severe hypothyroidism. A review of the "clinical masks" of the hypothyroidism is presented. The examination of the polymorbid patients should include the level of thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones. The untimely initiation of substitution therapy is associated with a poor prognosis, and the early start of the treatment is a guarantee of saving the life of a patient with severe hypothyroidism.

**Key words:** hypothyroidism, chronic autoimmune thyroiditis, thyroid-stimulating hormone, polyserositis, intestinal obstruction

\*Контакты: Елена Владимировна Резник, e-mail: elenaresnik@gmail.com

\*Contacts: Elena V. Reznik, e-mail: elenaresnik@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

**Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interests

**Sources of funding**

The authors declare no funding for this study

Article received on 18.06.2022

Accepted for publication on 16.02.2023

**For citation:** Reznik E.V., Godilo-Godlevsky V.A., Zaynullina Y.I. et al. The Dramatic Outcome of the Late Diagnosis of the Chronic Autoimmune Thyroiditis with the Severe Primary Hypothyroidism. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(2): 144-154. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-144-154. EDN: UIKABZ

NYHA — New York Heart Association, SpO<sub>2</sub> — насыщение крови кислородом, АД — артериальное давление, АИТ — аутоиммунный тиреоидит, АТ к ТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, Т3 — трийодтиронин, Т4 — тироксин, ТТГ — тиреотропный гормон, ТРГ — тиреотропин-рилизинг гормон, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭОС — электрическая ось сердца, ЭХО-КГ — эхокардиография

Гипотиреозом называют клинический синдром, обусловленный стойким снижением действия тиреоидных гормонов, вследствие чего развиваются различные нарушения во всех органах и системах [1].

Большинство научных публикаций XX века о данной патологии начинаются с исторической справки о том, что автором термина «гипотиреоз» был английский лейб-медик William Withey Gull, который в 1873 г. описал явления микседемы при атрофии щитовидной железы, а термин «микседема» предложил в 1878 г. William Miller Ord [2].

Под гипотиреозом W. Gull понимал отсутствие выделения веществ из щитовидной железы [3]. Эти вещества ещё не назывались гормонами. До определения химической формулы тироксина (Т4) прошло около 50 лет, а трийодтиронина (Т3) — около 80 лет. Точное определение количества гормонов щитовидной железы в крови пациентов стало возможным лишь через 100 лет [2].

В 1882–1883 гг. хирургами Э.Т. Кохером и Ж.Л. Реверденом была выявлена связь между тиреоидэктомией и возникновением комплекса симптомов гипотиреоза. В дальнейшем предпринимались попытки лечения послеоперационной микседемы с помощью трансплантации ткани щитовидной железы (M. Schiff в 1884 г.) и экстракта тиреоидной ткани овцы (G.R. Murray, 1891 г.). Таким образом, гипотиреоз можно назвать первым эндокринным заболеванием, в лечении которого использовалась идея заместительной терапии.

Учитывая, что изучением гипотиреоза занимаются уже более полутора веков, имеется огромное количество посвященных этой проблеме публикаций и исследований. Совершенствуются препараты для лечения заболевания: начиная с использования экстракта щитовидной железы крупного рогатого скота, до имеющих в настоящее время безлактозных и инкапсулированных гелевых форм синтетического левотироксина. Практически ежегодно выпускаются рекомендации тиреоидологических ассоциаций по лечению различных видов гипотиреоза [4].

В мире более 665 млн. человек имеют эндемический зоб или другие заболевания щитовидной железы, у 1,5 млрд. — существует риск развития йод-дефицитных состояний. Ежегодный прирост числа заболеваний щитовидной железы составляет 5% [1].

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), по частоте выявления в структуре эндокринных заболеваний нарушения функции щитовидной железы занимают второе место после сахарного диабета. Так в России, согласно различным данным, среди пациентов с патологией щитовидной железы у 58,8% встречается гипертиреоз, у 35,3% — гипотиреоз [5]. Если сравнивать эти данные со статистикой зарубежных стран, то можно обнаружить, что в Соединённых Штатах Америки (США) распространённость манифестного гипотиреоза среди населения в целом колеблется от 0–3% до 3–7%, а в Европе — от 0–2% до 3–5%, в зависимости от используемого метода определения [6].

По данным метаанализов, проведенных в девяти европейских странах, распространённость недиагностированного гипотиреоза, включая как явные, так и легкие случаи, составляет около 5%. Различия в йодном статусе влияют на распространённость гипотиреоза. Гипотиреоз чаще встречается у женщин, у лиц старше 65 лет, у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный атрофический гастрит и целиакия, может возникать как часть множественных аутоиммунных заболеваний. Люди с синдромом Дауна или синдромом Тернера имеют повышенный риск гипотиреоза.

Патогенетически гипотиреоз подразделяется на первичный, вторичный и третичный. Вторичный и третичный гипотиреоз часто объединяют термином центральный (гипоталамо-гипофизарный) гипотиреоз, и развиваются они вследствие дефицита тиреотропного гормона (ТТГ) и тиреотропин-рилизинг гормона (ТРГ). В большинстве случаев центральный гипотиреоз сочетается с недостаточностью других тропных гормонов аденогипофиза, развивается при воспалительных, травматических или деструктивных поражениях гипоталамо-гипофизарной области (некроз, опухоль, кисты, кровоизлияния, хирургические вмешательства, облучение) [1]. Центральный гипотиреоз — редкое состояние, на его долю приходится не более 1% всех случаев гипотиреоза. Это состояние одинаково часто диагностируется как у мужчин, так и у женщин; распространённость в популяции варьирует от 1:16 000 до 1:100 000 населения в зависимости от возраста и этиологии [7].

Наибольшее клиническое значение и распространение имеет первичный гипотиреоз, наиболее частыми причинами которого являются аутоиммунный тиреоидит, хирургическое вмешательство на щитовидной железе и лечение радиоактивным йодом (I-131) или лучевая терапия злокачественных новообразований, расположенных на шее [5]. При этих состояниях развивается, как правило, стойкий, необратимый дефицит тиреоидных гормонов. В течение нескольких последних десятилетий широкое применение в клинической практике ряда лекарственных препаратов, в частности фенитоина, глюкокортикостероидов, антибиотиков, барбитуратов, мочегонных, амиодарона, привело к значительному росту лекарственного гипотиреоза, в ряде случаев диктующего необходимость отмены терапии [8].

Первичный гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. По данным крупного популяционного исследования The third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III), распространенность первичного гипотиреоза составила 4,6% населения. Носительство антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) определяется у 10% среди женщин и зависит от этнического состава популяции [7].

Как правило, гипотиреоз носит перманентный характер, однако при ряде заболеваний щитовидной железы он может быть транзиторным [9]. При некоторых заболеваниях (подостром, послеродовом, цитокин-индуцированном тиреоидите), а также при воздействии ряда лекарственных препаратов (избыточные дозы йода, тиреостатики) может развиваться транзиторный гипотиреоз, который купируется в процессе естественного течения заболевания или после прекращения воздействия вызвавшего его фактора (например, после отмены тиреостатика) [10].

Выделяют периферический гипотиреоз. Его причина — резистентность тканей и органов к действию тиреоидных гормонов или образование антител к ним. На практике эта форма заболевания встречается крайне редко [1].

По степени тяжести гипотиреоз делят на следующие виды:

- субклинический гипотиреоз (или латентный) — клинические симптомы могут отсутствовать или слабо выражены; определяется повышенный уровень ТТГ в крови при нормальных показателях тиреоидных гормонов. Встречается у 10–20% населения. Известно, что около 5% случаев субклинического гипотиреоза ежегодно переходит в манифестный, который в течение ближайших 4–8 лет развивается уже у 20–50% пациентов;
- манифестный гипотиреоз — сопровождается клиническими проявлениями, определяется повышенный уровень ТТГ и снижение уровня тиреоидных гормонов в крови;
- тяжелый гипотиреоз (длительно существующий) с исходом в гипотиреодную (микседематозную) кому [1].

Причиной микседематозной комы является отсутствие лечения гипотиреоза или неадекватная доза заместительной терапии. Гипотиреоидная кома характеризуется прогрессирующей брадикардией и артериальной гипотонией, гипотермией, задержкой мочи, кишечной непроходимостью. Снижается мозговой кровоток, развивается гиперкапния и, как следствие, нарушение сознания, ступор и кома. Даже если лечение начато своевременно, для гипотиреоидной комы характерна высокая летальность (50–80%) [1].

В проспективном исследовании, проведенном клиникой Cesar Milstein в Буэнос-Айресе (Аргентина), показано, что явный гипотиреоз во время госпитализации достоверно связан с повышенной смертностью [11].

Для диагностики гипотиреоза и выработки адекватной тактики заместительной терапии достаточно провести гормональное исследование: определить уровень ТТГ и свободного Т4. Другие методы исследования (ультразвуковое исследование щитовидной железы, эластография, изотопная скинтиграфия, определение антител к ткани щитовидной железы и т.д.) помогают установить причину гипотиреоза [1].

С одной стороны, может показаться, что диагностика гипотиреоза проста и весьма доступна, с другой — очень часто гипотиреоз маскирует многочисленные соматические, гинекологические и другие эндокринные патологии. В этом заключается сложность ранней диагностики этого многоликого заболевания [5].

Для каждого пациента клинические проявления гипотиреоза индивидуальны. У одного пациента гипотиреоз может не иметь никаких клинических проявлений, у другого — незначительное повышение уровня ТТГ будет сопровождаться множеством жалоб [12]. Также стоит отметить, что нет четкой корреляции между клиническими проявлениями гипотиреоза и уровнем ТТГ, тироксина, что также увеличивает продолжительность диагностического поиска.

Многообразие клинических проявлений манифестного гипотиреоза обусловлено широким спектром воздействия тиреоидных гормонов на клеточный метаболизм. Наряду с энергетическим обменом они регулируют углеводный, жировой и белковый обмен, таким образом, влияя на функционирование всех органов и систем. Отсутствие специфичных клинических синдромов гипотиреоза часто не позволяет своевременно диагностировать заболевание. Длительное время пациенты могут наблюдаться врачами разных специальностей по поводу наиболее выраженного и ранее других диагностированного синдрома. Как правило, в этом случае лечение неэффективно, поскольку лечится маска гипотиреоза, а не сам гипотиреоз [1].

Ранние симптомы тиреоидной недостаточности неспецифичны, в ряде случаев симптомы полностью отсутствуют (особенно это справедливо в отношении субклинической формы гипотиреоза). К первым проявлениям данного состояния относятся зябкость, быстрая утомляемость, вялость, подергивания мышц, запоры, меноррагия [1].

На сегодняшний день известно 11 масок гипотиреоза:

- «терапевтическая»: при которой основные симптомы обусловлены артериальной гипертензией, реже гипотензией, явлениями сердечной недостаточности вследствие снижения сократительной способности миокарда, дислипидемией, артропатией, полисерозитом, миокардитом, пиелонефритом, гепатитом, дискинезией желчевыводящих путей и гипокинезией кишечника;
- «гематологическая»: анемии (железодефицитная нормо- и гипохромная);
- «хирургическая»: повышение литогенности желчи с образованием холелитиаза, кишечная непроходимость;
- «гинекологическая»: опсоменорея, меноррагия, метроррагия, аменорея;
- «эндокринологическая»: ожирение, импотенция, снижение либидо, задержка полового развития;
- «неврологическая»: миопатия, полинейропатия, энцефалопатия;
- «дерматологическая»: алопеция, гирсутизм;
- «психиатрическая»: депрессия, микседематозный делирий, гиперсомния, агрипния;
- «отоларингологическая»: тугоухость, синусит, ларингит;
- «гастроэнтерологическая»: анорексия, колит, холецистит;
- «нефрологическая»: пиелонефрит.

Весьма сложным для диагностики является выявление гипотиреоза у пациентов старше 60 лет, среди которых распространенность гипотиреоза составляет 6–12%. Во многом это связано с большим количеством и тяжестью сопутствующих заболеваний у этой категории лиц, необходимостью медикаментозной коррекции

данных состояний, а также общим психосоматическим статусом пациента [5].

К клиническим особенностям течения гипотиреоза у лиц старшего возраста можно отнести:

- медленное и постепенное нарастание симптоматики, незаметное как для самого пациента, так и для окружающих;
- многообразие проявлений гипотиреоза с вовлечением в процесс практически всех органов и систем организма, что пролонгирует время диагностического поиска и начала медикаментозной коррекции, способствует развитию осложнений.

Лица пожилого возраста с постепенным развитием гипотиреоза, наблюдаются врачами многих специальностей с различными симптомами: охриплость голоса, снижение слуха, скованность мышц, онемение и слабость рук, неустойчивость походки, сухость кожи, анемия, запоры. Эти широко распространенные и неспецифические симптомы часто приписываются процессу старения [5].

Приводим клинический случай поздно диагностированного гипотиреоза, протекавшего под масками кишечной непроходимости, сердечной недостаточности, пиелонефрита, анемии, осложнившийся гипотиреоидной комой, и приведший к летальному исходу.

## Клиническое наблюдение

Пациентка Ю., 60 лет, поступила в сентябре 2020г. в терапевтическое отделение многопрофильной клинической больницы, с жалобами на боли в животе колющего характера неопределенной локализации, диарею, продолжающуюся в течение 4 дней до госпитализации, тошноту, отсутствие аппетита, чувство покалывания в грудной клетке, выраженную общую слабость.



**Рисунок 1.** Электрокардиограмма пациентки с гипотиреозом: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 80 ударов в минуту, нормальное направление электрической оси сердца (ЭОС), изменения миокарда в верхушечной, боковой и нижней стенках левого желудочка. Стрелками показаны отрицательные зубцы Т в соответствующих отведениях

**Figure 1.** Electrocardiogram of the patient with hypothyroidism: sinus rhythm, heart rate 80 per minute, normal heart axis, negative T waves in the apical, lateral and inferior walls of the left ventricle. The arrows indicate negative T waves in the respective leads

Сбор анамнеза был затруднён ввиду когнитивных нарушений. Со слов пациентки, максимальные цифры артериального давления (АД) 140/100 мм рт.ст. С 2010г. отмечается нейросенсорная тугоухость, хронический пиелонефрит. С сентября 2018г. — хроническая гипохромная анемия (уровень гемоглобина — 96 г/л), проводился онкопоиск. В ноябре 2019г. в связи с развитием тетрапареза, с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) пациентка была госпитализирована, диагноз подтверждён не был. В ходе госпитализации у пациентки развилась клиника острой динамической кишечной непроходимости, потребовавшей проведения лапаротомии. Послеоперационный период осложнился стафилококковым сепсисом. После выписки из стационара у пациентки постепенно стали нарастать отеки нижних конечностей, увеличился в размерах живот. В марте 2020 года пациентка вновь была госпитализирована в хирургическое отделение с клиникой спаечной кишечной

непроходимости. На фоне проведённого консервативного лечения, была выписана с улучшением. Настоящее ухудшение самочувствия связывает с психологическим стрессом, после которого отметила задержку стула в течение 5 дней. После приема слабительных препаратов появился жидкий стул в течение 4 дней, выросла слабость, появились колющие боли в животе и в левой половине грудной клетки. Бригадой скорой медицинской помощи (СМП) на электрокардиограмме (рис. 1) зарегистрированы отрицательные зубцы Т в отведениях II, III, aVF, V4-V6. С подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) была госпитализирована в отделение кардиореанимации. При поступлении ангинозные боли не беспокоили, тропонин дважды отрицательный, ЭКГ — без отрицательной динамики. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, отмечены диффузные изменения печени и поджелудочной железы, выявлена свободная жидкость в брюшной полости

Таблица 1. Течение заболевания у пациентки с гипотиреозом, скрывавшегося за различными «масками»

Анамнез заболевания пациентки Ю.

| 2010 год   | Сентябрь 2018 года   | Сентябрь-Ноябрь 2019 года  | Декабрь 2019<br>февраль 2020 года  | Март 2020 года   | Сентябрь 2020 года  |
|--|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  |  |   |
| Двусторонняя нейросенсорная <b>тугоухость</b> , <b>хронический пиелонефрит</b> | Выраженная общая слабость, повышенная утомляемость, гипохромная <b>анемия</b> (гемоглобин — 96г/л) | Клиника <b>тетрапареза</b> , острой динамической <b>кишечной непроходимости</b> (оперативное лечение), <b>анемия</b> (гемоглобин 93 г/л) | Нарастание <b>отеков</b> нижних конечностей, <b>увеличение живота</b> в размерах | Клиника спаечной <b>кишечной непроходимости</b> (консервативное лечение), анемия (гемоглобин 80 г/л) | <b>Динамическая кишечная непроходимость</b> , <b>задержка стула</b> , <b>анасарка</b> |

Table 1. History of symptoms of hypothyroidism, hiding behind various “masks”

Anamnesis of the disease of the patient Y.

| 2010   | September 2018   | September-November 2019   | December 2019<br>February 2020   | March 2020   | September 2020   |
|--|--|---|--|--|--|
|  |  |   |  |  |  |
| Bilateral sensorineural hearing loss, Chronic pyelonephritis | Severe general weakness, increased fatigue, hypochromic anemia (hemoglobin — 96 g/L) | Clinic of tetraparesis, acute dynamic intestinal obstruction (surgical treatment), anemia (hemoglobin 93 g/L) | The increase in edema of the lower extremities, an increase in the abdomen in size | Clinic of adhesive intestinal obstruction (conservative treatment), anemia (hemoglobin 80 g/L) | <b>Dynamic intestinal obstruction</b> , <b>stool retention</b> , <b>anasarca</b> |

во всех отделах, в кармане Морисона толщина слоя до 8 мм, размеры почек: правая почка 86\*45 мм, левая почка 99\*44 мм, эхогенность паренхима обычная, чашечно-лоханочная система уплотнена, не расширена, толщина паренхима 15 мм. Для проведения диагностического поиска и выбора тактики дальнейшего лечения пациента была переведена в терапевтическое отделение (табл. 1).

В гинекологическом анамнезе две беременности, двое родов; протекали без осложнений. Курение, употребление алкоголя, наркотических и психотропных веществ пациентка отрицает.

### Объективный статус при поступлении в терапевтическое отделение

Состояние тяжелое. Сознание ясное. Положение активное. Менингеальные симптомы отрицательные. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Речь замедлена. Пациентка сонлива.

Кожный покров с желтушным оттенком, тёплый, нормальной влажности. Алопеция. Отмечается генерализованный отек подкожной жировой клетчатки, в том числе передней брюшной стенки, лица, век. Температура тела 36,4° С. На передней брюшной стенке по срединной линии послеоперационный рубец после лапаротомии, заживший вторичным натяжением.

При осмотре отмечается одышка смешанного характера. Грудная клетка равномерно участвует в дыхании. Перкуторный звук ясный легочный. Дыхание жесткое, ослаблено нижнебоковых отделах. Хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) 20 в мин.

Область сердца не изменена. Границы сердца не расширены. Пульс ритмичный, 66 в минуту, слабого наполнения, не напряжен. Ритм сердца правильный. Тоны сердца приглушены. Сердечные шумы не выслушиваются. Артериальное давление 90/60 мм рт. ст. на обеих руках. Сатурация (Sp O<sub>2</sub>) — 94 %.

Язык розовый, влажный, обложен белым налётом. Живот симметричный, увеличен в размерах за счёт ненапряжённого асцита, умеренно вздут, мягкий, чувствительный при пальпации во всех отделах. Печень пальпаторно не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Желчный пузырь не пальпируется. Перистальтика вялая. Перитонеальные симптомы отрицательные.

Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено.

В общем анализе крови лейкоцитоз со сдвигом влево до 23,59×10<sup>9</sup>/л, миелоциты — 3 %, палочкоядерные — 17 %, сегментоядерные — 71 %; лимфопения — 4 %.

В биохимическом анализе крови отмечены гипергликемия до 7,1 ммоль/л; гиперхолестеринемия до 6,0 ммоль/л; мочевины до 9,7 ммоль/л; АЛТ 23 ЕД/л, АСТ 38 ЕД/л, ЛДГ 446 ЕД/л, гипербилирубинемия: общий билирубин до 33,6 мкмоль/л, прямой — 10 мкмоль/л; повышение уровня креатинфосфокиназы до 736 Ед/л; МВ-фракция 53,8 ЕД/л, мозговой натрийуретический

пептид (МНУП) 5 пг/мл, ЩФ 63 ЕД/л, общий белок 67 г/л, альбумин 36 г/л, калий 4,37 ммоль/л, гипонатриемия до 117 ммоль/л; гипохлоремия до 93 ммоль/л, С-реактивный белок 5,86 мг/л, прокальцитонин 1,8 нг/мл со снижением до 0,48 нг/мл в динамике, снижение железа до 5,4 мкмоль/л.

В общем анализе мочи протеинурия 1 г/л, лейкоцитурия 92 в поле зрения, бактериурия — 18623 (КОЕ/мл). В анализе мочи по Нечипоренко отмечалось повышение лейкоцитов 13500 в мл, цилиндров 9000/мл.

При эхокардиографии (ЭХО-КГ) выявлено уплотнение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов. Камеры сердца не расширены. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ). Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Фракция выброса (ФВ по Симпсону) левого желудочка (ЛЖ) 56 %. Митральная регургитация 1 степени, трикуспидальная регургитация — 1 степени. Незначительный гидроперикард — расхождение листков перикарда до 4 мм за задней стенкой ЛЖ (ЗСЛЖ, рис. 2).

По данным нативной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки — без очаговых и инфильтративных изменений. Признаки гидроторакса, асцита.

При компьютерной томографии органов брюшной полости с контрастированием выявлена КТ — картина колита, асцита, двусторонний гидроторакс (справа до 500 см<sup>3</sup>; слева до 250 см<sup>3</sup>), с признаками компрессии легочной паренхимы в нижней доле справа. При сравнении с результатами КТ, выполненной семьёю месяцами ранее, отмечена отрицательная динамика в виде анасарки, нарастания степени отека толстой кишки. Выраженный диффузный отек стенки толстой кишки указан на рисунке стрелками (Рис. 3).



**Рисунок 2.** Эхокардиограмма пациентки с гипотиреозом: В-режим, парастернальная позиция по длинной оси. Жидкость (обозначена стрелкой) в полости перикарда, расхождение листков перикарда по задней стенке до 4 мм

**Figure 2.** Echocardiogram of the patient with hypothyroidism. Fluid (indicated by an arrow) in the pericardial cavity, divergence of the pericardial sheets along the posterior wall up to 4 mm

Пациентке был выставлен предварительный диагноз: Тубулоинтерстициальное воспалительное заболевание почек бактериальной этиологии. Интоксикационный синдром. Синдром системной воспалительной реакции. Хроническая болезнь почек С3а (расчетная СКФ по СКД-ЕРІ 51,46 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), А2. Хроническая гипохромная анемия средней степени тяжести. Артериальная гипертензия 3 степени, неконтролируемая АГ.

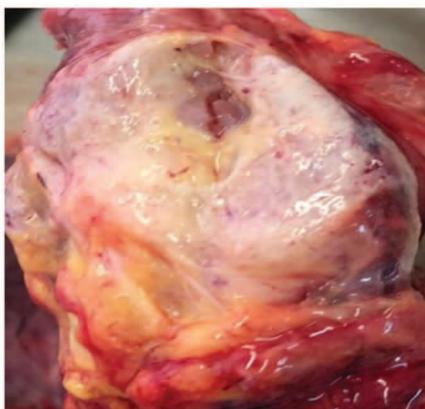
Отечно-асцитический синдром: двухсторонний гидроторакс, гидроперикард, асцит. Синдром водно-электролитных нарушений. Дислипидемия. Очень высокий сердечно-сосудистый риск. Хроническая ишемия головного мозга. Нейросенсорная тугоухость. НАЖБП: неалкогольный стеатогепатит с умеренной лабораторной активностью. Спаечная болезнь. Хронический колит, стадия обострения.



**Рисунок 3.**

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости и забрюшинного пространства: отек стенки толстой кишки (обозначен стрелками)

**Figure 3.** Multislice computed tomography (MSCT): edema of the colon wall throughout (indicated by arrows)



а) Правая доля щитовидной железы



б) Левая доля щитовидной железы

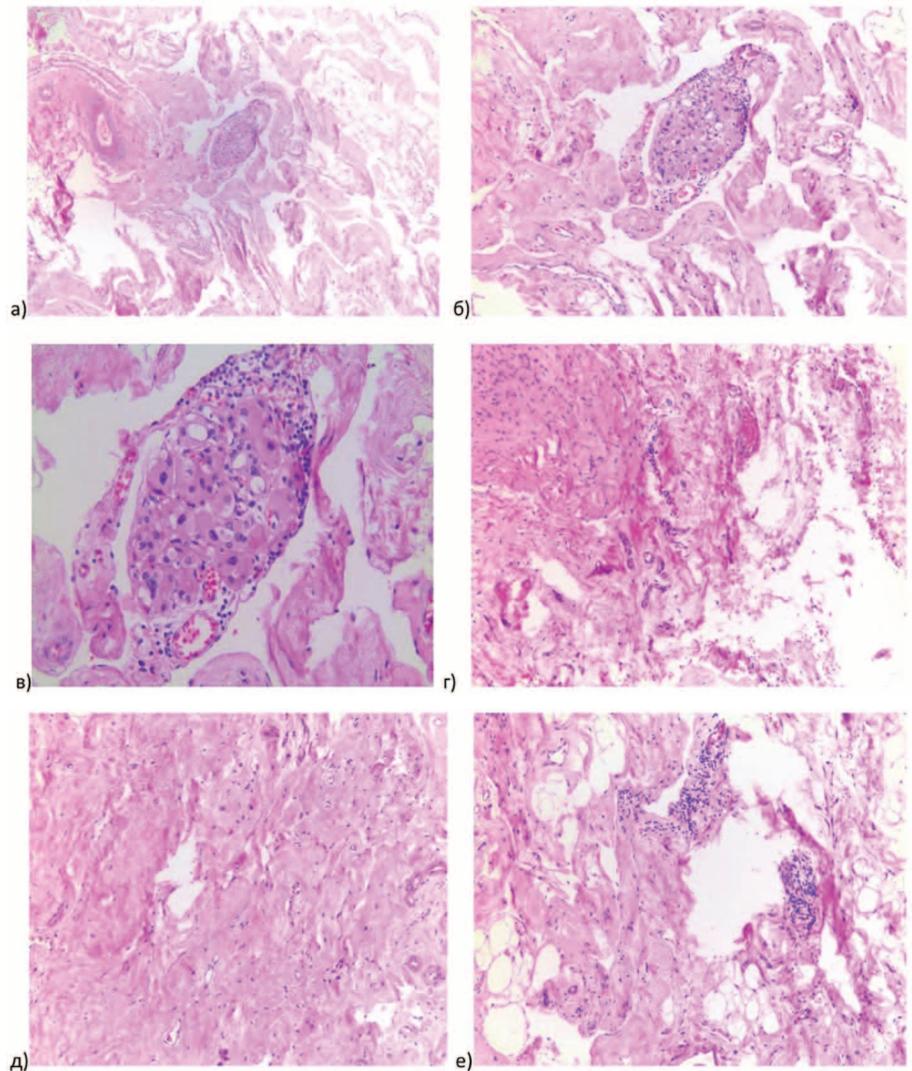
**Рисунок 4.** Атрофия правой и левой доли щитовидной железы. Макропрепарат. Увеличение 1x1000

**Figure 4.** Atrophy of the right and left lobe of the thyroid gland. macropreparation. Magnification 1x1000

С учетом наличия алопеции, отеочного синдрома при нормальной систолической функции ЛЖ и нормальном уровне МНУП, замедленности речи и движений, заподозрена патология щитовидной железы с недостаточностью ее функции. Гипотиреоз был подтвержден результатами лабораторных исследований: уровень ТТГ составил 32,6 мкЕД/мл; Т4 свободный <1 пмоль/л; Т3 общий <40 нмоль/л; антитела к тиреопероксидазе <10 Ед/мл. При УЗИ щитовидной железы объем щитовидной железы был значительно уменьшен и составил 1,6 см<sup>3</sup> при норме объема щитовидной железы у женщин 4,0-18,0 см<sup>3</sup>. Изменений экзогенности и структуры железы, характера кровоснабжения, изменений регионарных лимфоузлов не выявлено.

За период госпитализации пациентка получила комплексную терапию в полном объеме:

- Т. Levothyroxini 100 мкг 1 раз в сутки перорально в качестве заместительной гормональной терапии, учитывая наличие выраженного гипотиреоза по данным лабораторно-инструментальных методов диагностики;
- S. Cefoperazoni + Sulbactami 1г+1г 2 раза в сутки внутривенно капельно по поводу обострения хронического пиелонефрита;
- S. Furosemidi 40 мг по 2 таблетки 1 раз в сутки и Т. Spironolactoni 50 мг в сутки перорально для коррекции отеочно-асцитического синдрома;
- Т. Omeprazoli 20 мг по 1 капсуле 2 раза в сутки перорально с целью гастропротекции;
- S. Natrii chloridi 0,9% 500,0 мл; S. Trisoli 400,0 мл 1 раз в сутки внутривенно капельно с целью коррекции водно-электролитных нарушений;
- S. Metoclopramidi 10 мг 2 мл внутримышечно с прокинетической целью;
- S. Platiphyllini 4 мг 2 мл внутримышечно со спазмолитической целью.



**Рисунок 5.** Ткань правой доли щитовидной железы: поля фиброзной гиалинизированной соединительной ткани с выраженным отеком, очаговой лимфоцитарной инфильтрацией и единичными плазматическими клетками (а, б, г, д, е), единичные фолликулы из крупных клеток Ашкинази-Гюртля с оксифильной цитоплазмой и центрально расположенным базофильным ядром (в), множество тонкостенных полнокровных сосудов (б, в, д, е)

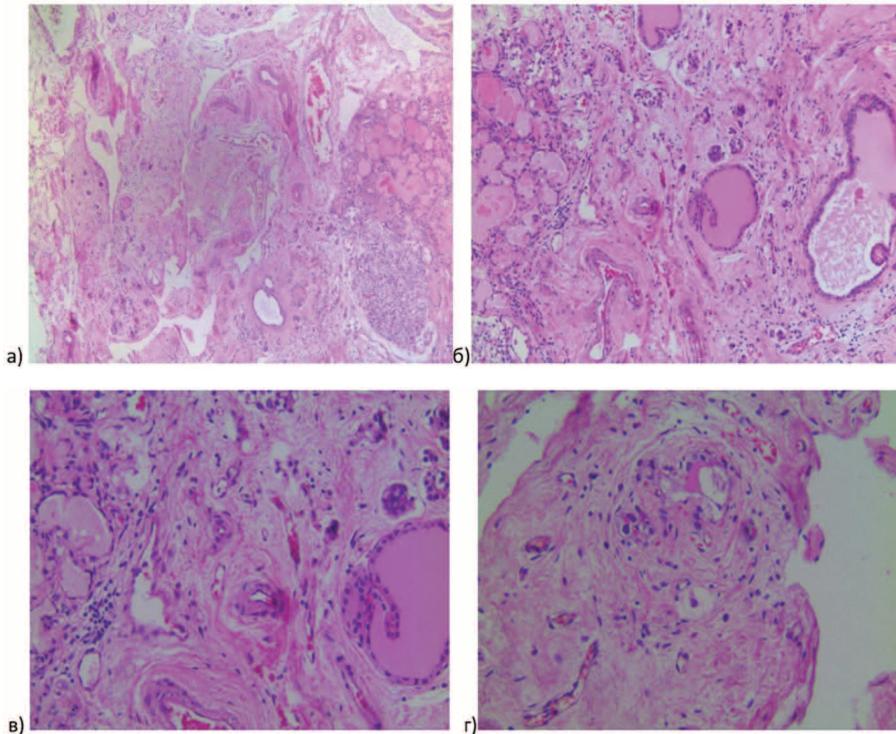
Окраска гематоксилином и эозином, а) увеличение  $\times 50$ , б) увеличение 100, в) увеличение  $\times 200$ , г) увеличение  $\times 100$ , д) увеличение  $\times 100$ , е) увеличение  $\times 100$

**Figure 5.** Tissue of the right lobe of the thyroid gland: fields of fibrous hyalinized connective tissue with severe edema, focal lymphocytic infiltration and single plasma cells (a, b, g, d, e), single follicles of large Ashkinazi-Gurtl cells with oxyphilic cytoplasm and a centrally located basophilic nucleus (v), many thin-walled full-blooded vessels (b, v, d, e)

Staining with hematoxylin and eosin, a) magnification  $\times 50$ , б) magnification 100, в) magnification  $\times 200$ , г) magnification  $\times 100$ , д) magnification  $\times 100$ , е) magnification  $\times 100$

Несмотря на проводимую терапию, на двенадцатые сутки госпитализации развилась остановка кровообращения. На ЭКГ мониторе — электромеханическая диссоциация с ЧСС 8-10/мин с переходом в асистолию, реанимационные мероприятия успеха не дали, была констатирована биологическая смерть.

При аутопсии основное заболевание — первичный гипотиреоз, вероятно, в исходе аутоиммунного



**Рисунок 6.** Поля фиброзной соединительной ткани с выраженным отеком, очаговой лимфоцитарной инфильтрацией и единичными плазматическими клетками, в одном из препаратов лимфоцитарная инфильтрация представлена лимфоидным фолликулом (а); среди фиброзной стромы встречаются островки ткани железы представленные фолликулами различного размера, частично заполненные коллоидом (а, б, в, г), в единичных фолликулах сосочковые разрастания (б, в) ткани левой доли щитовидной железы: Окраска гематоксилином и эозином, а) увеличение  $\times 50$ , б) увеличение  $\times 100$ , в) увеличение  $\times 200$ , г) увеличение  $\times 200$

**Figure 6.** Fields of fibrous connective tissue with pronounced edema, focal lymphocytic infiltration and single plasma cells, in one of the preparations, lymphocytic infiltration is represented by a lymphoid follicle (a); among the fibrous stroma, there are islands of gland tissue represented by follicles of various sizes, partially filled with colloid (a, б, в, г), in single follicles papillary growths (б, в) of the tissue of the left lobe of the thyroid gland: Staining with hematoxylin and eosin, а)  $\times 50$  magnification, б) magnification  $\times 100$ , в) magnification  $\times 200$ , г) magnification  $\times 200$



**Рисунок 7.** Макропрепарат толстой кишки. Стрелкой указаны наложения фибрина

**Figure 7.** Macropreparation of the large intestine. The arrow indicates the imposition of fibrin

тиреоидита (безантительный вариант), впервые выявленный.

Осложнения: Дистрофия внутренних органов. Анасарка: гидроперикард (100 мл), двусторонний гидроторакс (справа — 1500 мл, слева — 800 мл); асцит (2000 мл); отеки конечностей, лица, туловища, отёк легких, отёк головного мозга. Очаговая бронхопневмония в нижней доле левого легкого. Анемия (гемоглобин — 109 г/л). Протеинурия (белок мочи 1,0 г/л). Фибринозный хронический колит, обострение.

Сопутствующая патология: Артериальная гипертензия (масса сердца 320 г, толщина миокарда ЛЖ 1,7 см). Атеросклероз аорты (4 стадия, 2 степень). Атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты и коронарных артерий (3 стадия, 2 степень, стеноз до 25%). Последствия острого нарушения мозгового кровообращения: бурая киста в левых подкорковых ядрах, атеросклероз артерий головного мозга (1 стадия, 2 степень). Плотные фиброзные спайки в брюшной полости. Лапаротомия по поводу острой динамической кишечной непроходимости в 2019 году.

При патологоанатомическом исследовании обратило внимание, что при извлечении органокомплекса щитовидная железа не определялась ни при осмотре, ни при пальпации. При серии разрезов в области анатомической локализации правой доли щитовидной железы обнаружен тяж бледно-розовой ткани размерами  $3,2 \times 1,0 \times 0,7$  см (рис. 4а), в области анатомической локализации левой доли щитовидной железы выявлен аналогичного вида тяж ткани размерами  $3,9 \times 0,7 \times 0,9$  см (рис. 4б), при макроскопическом обследовании перешеек железы не определялся.

При гистологическом исследовании правой доли щитовидной железы выявлены поля фиброзной гиалинизированной соединительной ткани с выраженным отеком, очаговой

лимфоцитарной инфильтрацией и единичными плазматическими клетками, единичные фолликулы из крупных клеток Ашкинази-Портля с оксифильной цитоплазмой и центрально расположенным базофильным ядром, множество тонкостенных полнокровных сосудов (рис. 5).

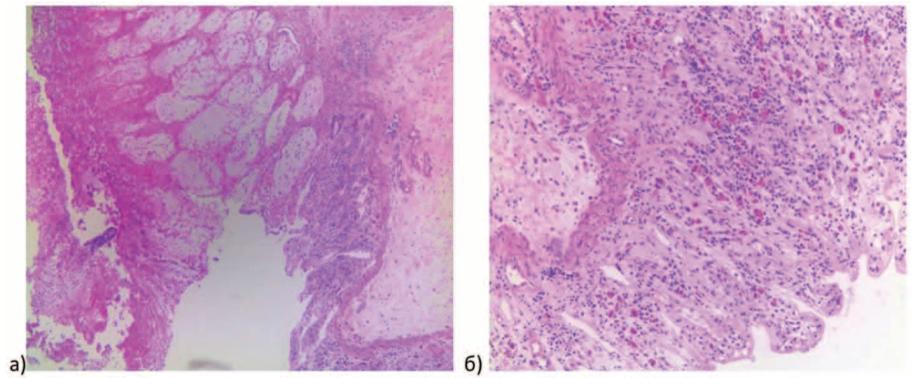
При гистологическом исследовании левой доли щитовидной железы (рис. 6) выявлены поля фиброзной соединительной ткани с выраженным отеком, очаговой лимфоцитарной инфильтрацией и единичными плазматическими клетками, в одном из препаратов лимфоцитарная инфильтрация представлена лимфоидным фолликулом; среди фиброзной стромы встречаются островки ткани железы, представленные фолликулами различного размера, частично заполненные коллоидом, в фолликулах определяются сопочковые разрастания.

Макроскопически серозная оболочка толстой кишки серо-розовая, гладкая, блестящая. Стенка кишки отчетливая, уплотнена. Слизистая оболочка красновато-вишневая с множественными наложениями фибрина и дефектами слизистой овальной формы размерами от 0,2×0,1×0,1 см до 0,3×0,2×0,1 см, дно дефектов красного цвета (рис. 7).

При патоморфологическом исследовании в стенке кишки определяется укорочение и атрофия крипт. На участках некроз поверхностных отделов крипт, покрытых фибрином. Слизистая и подслизистая оболочка с выраженным отеком и выраженной инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками, единичными эозинофилами и макрофагами, нагруженными гемосидерином. Склероз собственной пластинки слизистой оболочки. В подслизистой оболочке полнокровные расширенные сосуды, мышечная оболочка с умеренным отеком (рис. 8).

## Обсуждение и заключение

Представлен клинический случай пациентки 60 лет с тяжелым гипотиреозом на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита. Диагноз гипотиреоза пациентке впервые был установлен лишь спустя год после появления его манифестных симптомов, свидетельствовавших о тяжелом течении с практически всеми характерными для этого заболевания проявлениями. К моменту диагностики у пациентки имелись такие проявления тяжелого гипотиреоза, как вялость, адинамия, сонливость, алопеция, явления депрессии, интеллектуальное



**Рисунок 8.** Укорочение и атрофия крипт слизистой стенки толстой кишки. На отдельных участках некроз поверхностных отделов крипт, покрытых фибрином (а). Слизистая и подслизистая оболочка с выраженным отеком и выраженной инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками, единичными эозинофилами и макрофагами, нагруженными гемосидерином (б). Склероз собственной пластинки слизистой оболочки. В подслизистой оболочке полнокровные расширенные сосуды, мышечная оболочка с умеренным отеком. Окраска гематоксилином и эозином, а) увеличение ×50, б) увеличение ×100

**Figure 8.** Shortening and atrophy of the crypts of the mucous wall of the colon. In some areas, necrosis of the superficial sections of the crypts covered with fibrin (a). Mucosa and submucosa with severe edema and severe infiltration of lymphocytes and plasmacytes, single eosinophils and macrophages loaded with hemosiderin (b). Sclerosis of the lamina propria. In the submucosa there are full-blooded dilated vessels, the muscular membrane with moderate edema. Hematoxylin and eosin staining, a) ×50 magnification, б) ×100 magnification

снижение, гипотония, анасарка с асцитом, гидротораксом, гидроперикардом, преходящая тетраплегия в анамнезе, динамическая кишечная непроходимость, а также выраженные водно-электролитные расстройства (гипонатриемия, гипохлоремия), дислипидемия. К сожалению, несмотря на назначение заместительной гормональной терапии, компенсировать состояние пациентки и избежать летального исхода не удалось.

Приведенный клинический случай является ярким примером трудностей оценки, казалось бы, типичных симптомов первичного гипотиреоза и интерпретации их как следствия совершенно других соматических и психоневрологических заболеваний.

Несмотря на кажущуюся простоту, в диагностике гипотиреоза присутствуют свои сложности. Во-первых, к моменту последней госпитализации у пациентки имелся ряд осложнений лечения заболеваний и состояний в рамках гипотиреоза, что маскировало клинические проявления. Во-вторых, данные аутопсии верифицировали последствия проявления болезни в виде последствий ОНМК, которые также могли способствовать развитию интеллектуально-мнестических нарушений. В-третьих, у пациентки на поздней стадии хронического аутоиммунного тиреоидита, уже отсутствовало повышение титра антител к тиреопероксидазе.

Таким образом, сталкиваясь в реальной клинической практике с так называемыми «масками» гипотиреоза, в том числе отечно-асцитическим синдромом, анемией, кишечной непроходимостью неясной этиологии, врач любой специальности должен включать

в дифференциально-диагностический ряд синдром гипотиреоза, для своевременного проведения исследования уровня сывороточного ТТГ и начала заместительной терапии до развития тяжелых осложнений.

#### Вклад авторов:

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

**Резник Е.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): разработка названия, дизайна публикации; написание и редактирование текста рукописи; обзор публикаций по теме статьи; утверждение окончательного варианта статьи; взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации к печати

**Годило-Годлевский В.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2321-9561>): разработка названия, дизайна обзора; разработка текста резюме; написание и редактирование текста рукописи; обзор публикаций по теме статьи

**Зайнуллина Ю.И.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0932-3987>): обзор публикаций по теме статьи, написание, редактирование и оформление текста рукописи; работа с графическим материалом

**Михалева Л.М.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>): подготовка и интерпретация данных аутопсии; подготовка макро- и микропрепаратов, полученных во время аутопсии, написание текста рукописи

**Смирнова И.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8937-9293>): подготовка макро- и микропрепаратов, полученных во время аутопсии, написание текста рукописи

**Васюкова О.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6068-7009>): подготовка макро- и микропрепаратов, полученных во время аутопсии, написание текста рукописи

**Голухов Г.Н.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>): научная консультация, редактирование рукописи

#### Authors' contribution:

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

**Reznik E.V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): title development, review design; writing and editing the text of the manuscript; review of publications on the topic of the article; approval of the final version of the article; interaction with the editors in the process of preparing the publication for publication

**Godilo-Godlevsky V.A** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2321-9561>): development of the title, review design; development of the summary text; writing and editing the text of the manuscript; review of publications on the topic of the article

**Zainullina Yu.I.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0932-3987>): review of publications on the topic of the article, writing, editing and formatting the text of the manuscript; work with graphic material

**Mikhaleva L.M.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>): preparation and interpretation of autopsy data; preparation of macro- and micropreparations obtained during autopsy, writing the text of the manuscript

**Smirnova I.V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8937-9293>): preparation of macro- and micropreparations obtained during autopsy, writing the text of the manuscript

**Vasyukova O.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6068-7009>): preparation of macro- and micropreparations obtained during autopsy, writing the text of the manuscript

**Golukhov G.N.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>): scientific consultation, manuscript editing

#### Список литературы/ References:

- Новиков В.И., Новиков К.Ю. Междисциплинарные аспекты синдрома гипотиреоза: диагностика и лечение. Эффективная фармакотерапия. 2014; 46: 50-55.  
Novikov V.I., Novikov K.YU. Interdisciplinary aspects of hypothyroidism syndrome: diagnosis and treatment. Effektivnaya farmakoterapiya. 2014; 46: 50-55. [In Russian]
- Ушаков А.В. Гипотиреоз: искажение сущности. М.: Клиника доктора А.В. Ушакова, 2020; 96 с.  
Ushakov A.V. Gipotireoz: iskazhenie sushhnosti. M.: Klinika doktora A.V. Ushakova, 2020; 96 p. [In Russian].
- Балаболкин М.И. Эндокринология. Москва, Универсум паблшинг. 1998; 580 с.  
Balabolkin M.I. Endocrinology. Moscow, Universum Publishing. 1998; 580 p. [In Russian].
- Кручинин Е.В., Лебедев И.А., Козлов М.В. и др. «Типичный пациент» с гипотиреозом (клинический случай). Уральский медицинский журнал. 2019; 13 (181): 97-100. DOI: 10.25694/URMJ.2019.13.26  
Kruchinin E.V., Lebedev I.A., Kozlov M.V. et al. "Typical patient" with hypothyroidism (clinical case). Ural'skij medicinskij zhurnal. 2019; 13 (181): 97-100. DOI: 10.25694/URMJ.2019.13.26 [In Russian]
- Вернигородский В.С., Власенко М.В., Паламарчук А.В. и др. Терапевтические маски гипотиреоза. Международный эндокринологический журнал. 2018; 14 (5):503-507. DOI: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142688  
Vernigorodskij V.S., Vlasenko M.V., Palamarchuk A.V. et al. Therapeutic masks for hypothyroidism. International Journal of Endocrinology. 2018; 14 (5):503-507. DOI: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142688 [In Russian]
- Chaker L., Bianco A.C., Jonklaas J. et al. Hypothyroidism. Lancet. 2017; 390 (10101):1550-1562. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1
- Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов. 2021; 34 с.  
Dedova I.I., Melnichenko G.A. Hypothyreosis. Clinical Recommendations. Russian Association of Endocrinologists. 2021; 34 p. [In Russian].
- Бирюкова Е.В., Шинкин М.В. Гипотиреоз: клиника, диагностика, подходы к терапии. Терапия. 2017; 7 (17); 110-115.  
Biryukova E.V., Shinkin M.V. Hypothyroidism: clinic, diagnosis, approaches to therapy. Therapy. 2017; 7 (17); 110-115. [In Russian].
- Свириденко Н.Ю. Вопросы терапии гипотиреоза. РМЖ. 2012; 13: 633.  
Sviridenko N.Yu. Issues in the treatment of hypothyroidism. RMJ. 2012; 13: 633. [In Russian].
- Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Гипотиреоз: современные принципы диагностики и лечения. Медицинский совет. 2016; 3: 79-81. DOI:10.21518/2079-701X-2016-3-79-81  
Morgunova T.B., Fadeev V.V. Hypothyroidism: modern principles of diagnosis and treatment. Medicinskij sovet. 2016; 3: 79-81. DOI:10.21518/2079-701X-2016-3-79-81. [In Russian].
- Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J. et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Thyroid. 2014; 24(12): 1670–1751. DOI: 10.1089/thy.2013.0171
- Петунина Н.А., Трухина Л.В. Гипотиреоз. РМЖ. 2007; 2: 89.  
Petunina N.A., Trukhina L.V. Hypothyroidism. RMJ. 2007; 2: 89. [In Russian].

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-155-160

УДК 616.34-002.191-079.4-085

EDN: WZYSCA



Е.В. Резник\*<sup>1,2</sup>, А.С. Смирнова<sup>1</sup>, Ю.Ю. Гудилова<sup>3</sup>,  
И.Е. Байкова<sup>1</sup>, Г.Н. Голухов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ГБУЗ ГКБ № 31 ДЗМ, Москва, Россия

<sup>3</sup> — Международный медицинский центр ОН КЛИНИК, Москва, Россия

## МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ КОЛИТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

E.V. Reznik\*<sup>1,2</sup>, A.S. Smirnova<sup>1</sup>, Y.Y. Gudilova<sup>3</sup>,  
I.E. Baykova<sup>1</sup>, G.N. Golukhov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — Russian National Research Medical University (RNRMU) n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — State Budgetary Healthcare Institution City Clinical Hospital No. 31 of the Moscow Health Department, Moscow, Russia

<sup>3</sup> — International Medical Center ON CLINIC, Moscow, Russia

## Microscopic Colitis: A Clinical Case

### Резюме

Микроскопический колит — это воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии, проявляющееся в виде хронической диареи водянистого характера, с отсутствием эндоскопических признаков поражения кишечника, но наличием микроскопических изменений. Диагностика микроскопического колита основывается на гистологическом исследовании биоптата кишечника и требует высокой квалификации гастроэнтеролога, эндоскописта и гистолога. В статье представлен клинический случай микроскопического колита у пациентки 42 лет, обсуждаются основные этапы дифференциальной диагностики и лечения.

**Ключевые слова:** микроскопический колит, будесонид, коллагенозный колит

### 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 06.06.2022 г.

Принята к публикации 16.02.2023 г.

**Для цитирования:** Резник Е.В., Смирнова А.С., Гудилова Ю.Ю. и др. МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ КОЛИТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(2): 155-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-155-160. EDN: WZYSCA

### Abstract

Microscopic colitis is an inflammatory bowel disease of unknown etiology that presents as chronic watery diarrhea with no endoscopic evidence of the bowel involvement but with the microscopic changes. Diagnosis of microscopic colitis is based on the histological examination of the intestinal biopsy and requires a highly qualified gastroenterologist, endoscopist and histologist. The article presents a clinical case of microscopic colitis in a 42-year-old patient, reflects the main stages of diagnosis and treatment of the patient.

**Key words:** microscopic colitis, budesonide, collagenous colitis

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 06.06.2022

Accepted for publication on 16.02.2023

\*Контакты: Елена Владимировна Резник, e-mail: elenaresnik@gmail.com

\*Contacts: Elena V. Reznik, e-mail: elenaresnik@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

**For citation:** Reznik E.V., Smirnova A.S., Gudilova Y.Y. et al. Microscopic Colitis: A Clinical Case. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(2): 155-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-155-160. EDN: WZYSCA

МК — микроскопический колит, КК — коллагенозный колит, ЛК — лимфоцитарный колит, СРК — синдром раздраженной кишки, ГКС — глюкокортикостероиды, ИППП — ингибиторы протонной помпы

Микроскопический колит (МК) — это воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии, проявляющееся в виде хронической диареи водянистого характера, с отсутствием эндоскопических признаков поражения кишечника, но наличием микроскопических изменений [1]. Принято классифицировать МК на два типа: коллагенозный колит (КК) и лимфоцитарный колит (ЛК). Распространенность МК составляет 103,0 на 100000 человек: 39,3 на 100000 человек для КК и 63,7 на 100000 человек для ЛК. Согласно клиническим рекомендациям United European Gastroenterology (UEG) и European Microscopic Colitis Group (EMCG) 2021 года иногда выделяют третий тип МК — неполный МК. Диагностика МК основывается на гистологическом исследовании биоптата кишечника и требует высокой квалификации гастроэнтеролога, эндоскописта и гистолога. Тип МК определяется морфологически. Клиническая картина различных типов сходна [2].

Заболеваемость МК выше у пожилых, медиана возраста пациентов составляет 64,9 лет у КК и 62,2 года — у ЛК. Однако в последних исследованиях до 25 % пациентов с диагнозом КК были моложе 45 лет. Также были описаны случаи КК у детей и подростков [3].

Этиология и патогенез МК до конца не изучены. В литературе обсуждаются разные механизмы и факторы риска, потенциально ассоциированные с развитием МК, в числе которых генетическая предрасположенность, нарушение эпителиальной проницаемости, инфекционные и иммунологические факторы, нарушение метаболизма коллагена (для КК), мальабсорбция желчных кислот [2].

Большинство авторов склоняется к иммунопосредованной природе МК, в генез которой заметный вклад вносят и иммунная система, и цитотоксические реакции. Вероятнее всего, воспалительный каскад запускает воздействие определенных внутрипросветных бактериальных антигенов, попадающих в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника, а также лекарственных препаратов, которые увеличивают проницаемость слизистой. Под действием генетических факторов нарушаются процессы презентации антигена иммунокомпетентными клетками в слизистой оболочке кишечника, что приводит к гиперактивации иммунного ответа по Th1- и Th17-типу и к реализации цитотоксических эффектов с последующим повреждением эпителия. Повышенные концентрации профиброгенных цитокинов в слизистой оболочке, таких как трансформирующий фактор роста  $\beta$ , интерлейкины 6 и 22, по-видимому, в большей степени связаны с КК, чем с другими формами МК, и, вероятно, опосредуют субэпителиальное отложение коллагена, которое является отличительным гистологическим признаком КК [2, 4].

Представляем клинический случай, демонстрирующий сложности постановки диагноза у пациентки с МК.

Пациентка, 42 лет, в январе 2021 года обратилась в международный медицинский центр «ОН КЛИНИК» к гастроэнтерологу с жалобами на жидкий стул водянистого характера (тип 6 по Бристольской шкале кала) до 6 раз в день, на резкие неконтролируемые позывы к дефекации, вздутие живота, сопровождающееся умеренно выраженным болевым синдромом. Из анамнеза известно, что вышеуказанные жалобы беспокоят пациентку в течение четырех лет. В анамнезе у пациентки каких-либо хронических заболеваний ранее диагностировано не было. За этот период проводились неоднократные обследования: ультразвуковая диагностика органов брюшной полости, клинические и биохимические анализы крови, копрологическое исследование, анализы кала на микробиоценоз, анализы кала на простейшие и яйца гельминтов, по результатам которых отклонений выявлено не было. Гормоны щитовидной железы (тиреотропный гормон, трийодтиронин и тироксин) в пределах нормальных значений. За год до обращения проведена фиброколоноскопия, по результатам которой никаких отклонений со стороны толстого кишечника выявлено не было. У пациентки были исключены целиакия, лактазная недостаточность, хронический панкреатит и синдром избыточного бактериального роста. Неоднократные курсы терапии различными спазмолитиками, ферментосодержащими препаратами, пребиотиками, пробиотиками, антидиарейными препаратами проводились без значимого эффекта. Пациентка вынуждена была практически постоянно использовать лоперамид, носить памперс.

Аллергические реакции и вредные привычки пациентка отрицает. У отца в возрасте 70 лет был диагностирован рак прямой кишки, по материнской линии наследственность не отягощена.

При осмотре пациентки кожный покров и видимые слизистые обычного цвета. Рост 177 см, вес 58 кг (индекс массы тела 18,5 кг/м<sup>2</sup>). Язык влажный, обложен белым налетом. При осмотре живот обычной формы, мягкий, умеренно вздут, болезненный при поверхностной пальпации в эпигастральной области. Глубокая скользящая пальпация по В.П. Образцову — Н.Д. Стражеско — без особенностей.

На основании вышеперечисленного у пациентки был диагностирован синдром раздраженного кишечника (СРК). Назначено дробное питание 5-6 раз в день с исключением жирного, жареного, острого, копченого, маринованного и алкоголя; рекомендован курс медикаментозной терапии на 10 дней: алверин+симетикон по 1 капсуле 3 раза в день, смектит диоктаэдрический по 1 пакету 3 раза в день, панкреатин в минимикро-

сферах 10000 единиц по 1 капсуле 3 раза в день, природная лиофилизированная гомогенная масса слизистой оболочки желудка птиц по 300 мг 3 раза в день (обладает холиолитическим, адсорбирующим и обволакивающим действием), а также биологически активное вещество кальция бутират + инулин 1,36 г, 2-3 раза в день до 3 месяцев.

При лабораторном обследовании в клиническом анализе крови выявлено повышение СОЭ до 29 мм/час (здесь и далее в скобках указан диапазон нормальных значений: 1-20 мм/час), гемоглобин 120 г/л (120-140 г/л), лейкоциты  $5,15 \times 10^9$ /л ( $4,0-9,0 \times 10^9$ /л). Кал жидкой консистенции, неоформленный с единичными лейкоцитами в поле зрения, полным отсутствием нейтральных жиров и жирных кислот. Выявлено незначительное снижение содержания *Escherichia coli* типичной до  $10^5$  КОЕ/гр (норма  $10^7 - 10^8$  КОЕ/гр); содержание анаэробных групп микроорганизмов в пределах нормы. Фекальный кальпротектин 2,8 мг/кг (0-50 мг/кг). Для исключения кишечных инфекций проведена реакция пассивной гемагглютинации к сальмонеллам, шигеллам, к иерсиниям, результат — отрицательный. Для исключения паразитарных инвазий назначены анализы на антитела к аскаридам, описторхам, дизентерийной амebe (*Entamoeba histolytica*), лямблиям, токсокарам, печеночному сосальщику. Выявлены антитела к аскаридам — IgG 1,69 единиц (0 — 1,1 единиц). По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, выявлена деформация желчного пузыря.

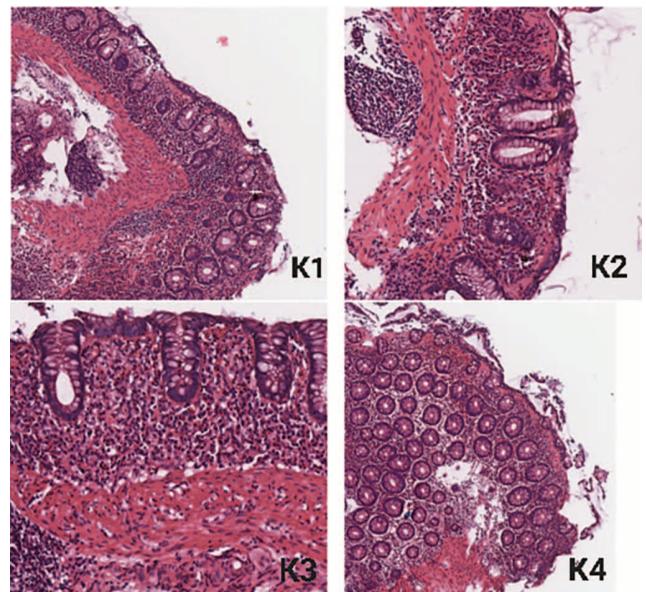
Консультирована психотерапевтом: психоневрологический статус в норме.

При повторной консультации гастроэнтеролога через месяц после начатой терапии продолжили вести пациентку с диагнозом СРК с явлениями диареи. К назначенным препаратам, которые пациентка принимала постоянно, было рекомендовано добавить препараты, содержащие бифидобактерии, сорбированные на активированном угле, по 2 капсулы 1 раз в день и Хилак форте по 40-60 капель 3 раза в день. В связи с повышенным титром антител к аскаридам, принято решение о проведении противопаразитарной терапии мебендазолом 100 мг 2 раза в день в течении 3 дней. При повторном анализе через 6 недель антитела к аскаридам — не обнаружены, диарейный синдром сохранился.

При повторной консультации через 1 месяц клинического улучшения не отмечено. В связи с отсутствием эффекта от проводимого лечения для постановки диагноза было рекомендовано проведение колоноскопии со ступенчатой биопсией. При фиброколоноскопии просвет слепой, восходящей, поперечно-ободочной, нисходящей и сигмовидной кишки расширен до 2/3 диаметров. Слизистая оболочка кишечника гладкая, блестящая, выражено истончена. Сосудистый рисунок не деформирован, усилен. Сигмовидная кишка имеет дополнительную петлю, значительно подвижна. По результатам гистологического исследования, взятого из четырех отделов толстого кишечника (восходящей, поперечно-ободочной, нисходящей и сигмовидной кишки) выявлен хронический эрозивный колит с выраженной гиперплазией лимфоидных фолликулов. Учитывая

клиническую картину заболевания, не характерную для эрозивного колита, было принято решение повторного гистологического исследования с прицельным исключением микроскопического колита. Назначены препараты 5-аминосалициловой кислоты в гранулированной форме (месалазин) по 2000 мг в сутки.

По данным повторного гистологического исследования эндоскопического материала: в препаратах слизистая оболочка толстой кишки с однотипными изменениями (рисунок 1): дистрофией, некробиозом и обширными участками десквамации клеток поверхностного эпителия. Между клетками эпителия часто встречаются лимфоциты до 20-25 на 100 эпителиоцитов, а также единичные эозинофилы. Толщина слоя субэпителиального коллагена увеличена, на отдельных участках до 20-30 мкм (больше в дистальных отделах кишки). Архитектоника кишечных крипт не нарушена, крипты не глубокие. В эпителиальной выстилке крипт много бокаловидных клеток. Собственная пластинка диффузно инфильтрирована лимфоцитами и плазмочитами с существенной примесью эозинофилов. Фолликулоподобные скопления лимфоцитов. Клетки воспалительного инфильтрата не распространяются на подслизистый слой. На основании гистологического исследования верифицирован диагноз МК в форме КК.



**Рисунок 1.** Гистологическое исследование эндоскопического материала при ступенчатой биопсии кишечника (описание в тексте)

**Примечание:** на микропрепаратах представлены фрагменты восходящей (K1), поперечно-ободочной (K2), нисходящей (K3) и сигмовидной кишки (K4). Имеется дистрофия, некробиоз и обширные участки десквамации клеток поверхностного эпителия. Толщина слоя субэпителиального коллагена увеличена, на отдельных участках до 20-30 мкм

**Figure 1.** Histological examination of endoscopic material from the ladder biopsy of the intestine (description in the text)

**Note:** In the micropreparations shows fragments of the ascending (K1), transverse colon (K2), descending (K3) and sigmoid colon (K4). There is dystrophy, necrobiosis and extensive areas of desquamation of cells of the surface epithelium. The thickness of the layer of subepithelial collagen is increased, in some areas up to 20-30 microns

Таким образом, учитывая клиническую картину: наличие хронической диареи водянистого характера, умеренно выраженных абдоминальных болей, отсутствие эффективности от приема ферментных препаратов, пробиотиков и пребиотиков, отсутствие значимых патологических изменений при проведении инструментальных обследований, а также гистологического исследования (увеличения толщины слоя субэпителиального коллагена на отдельных участках до 20-30 мкм), был диагностирован МК коллагенозного типа, непрерывно-рецидивирующий, средней степени тяжести, что потребовало назначения топического глюкокортикостероида (ГКС) будесонида 9 мг в сутки.

В результате проведенной терапии нагрузочной дозой ГКС уже в течении первых двух месяцев у пациентки стул полностью нормализовался, улучшилось общее самочувствие, стабилизировался эмоциональный фон. При повторной консультации через 6 месяцев после начала ГКС терапии клинические проявления заболевания отсутствовали, пациентка отказалась от памперсов. Принято решено снизить дозу будесонида до 6 мг в сутки с последующей постепенной отменой ГКС. В настоящее время пациентка ГКС не принимает, симптомы после отмены ГКС не рецидивировали.

## Обсуждение

В большинстве случаев МК не несет угрозу для жизни пациента, но при этом нарушает качество жизни. Поэтому своевременная диагностика данного заболевания является крайне актуальной проблемой [5].

МК не имеет патогномичных синдромов и симптомов. Заподозрить наличие МК у пациента можно при наличии следующих состояний: наличие в течении длительного времени водянистой диареи более 3 раз в сутки без признаков крови, инфекции и воспаления, жалоб на недержание кала, возраст пациента более 50 лет, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний (например, синдром Рейно, Шегрена, ревматоидный артрит и т.п.), длительный прием цитостатиков или моноклональных антител. Единственным методом подтверждения диагноза является фиброколоноскопия

с прицельной биопсией и гистологическим исследованием. Обязательным является взятие материала из всех отделов толстой кишки [2, 3].

Лечение МК направлено на уменьшение признаков воспаления и диареи. Терапия должна основываться на применении ГКС: в подавляющем большинстве случаев рекомендуется терапия топическими ГКС (будесонидом 9 мг/сут) в течение трех месяцев. Из-за высокой частоты рецидивов многие эксперты считают рациональным продолжить прием будесонида в дозе 6 мг/сут до 3 месяцев с дальнейшим продолжением в дозе до 3 мг/сут до 6 месяцев [3, 5].

Следует также обратить внимание, что МК является диагнозом исключения, требующим максимально тщательного обследования и прицельного гистологического исследования опытным морфологом. К сожалению, при отсутствии верификации МК, терапия пациентов неадекватна. Наиболее часто маской МК является СРК, что приводит к длительному отсутствию полноценного лечения. Основные различия между МК и СРК: возраст (при СРК — чаще молодой, а при МК — пожилой) и характер стула (при СРК — 2-4 раза в день необильный, неоформленный, при МК — 4-5 раз в сутки, обильный, жидкий). При МК не редки синдром мальабсорбции и снижение массы тела, сочетание с аутоиммунной патологией (таблица 1). Золотым стандартом диагностики МК является гистологическое исследование слизистой оболочки кишечника [2, 3, 5].

Учитывая вышеизложенное, важно использовать алгоритм диагностики и обследования пациентов для выявления такой редкой патологией, как МК. Требуется разработка отечественных алгоритмов маршрутизации пациентов с МК по аналогии с другими хроническими заболеваниями [6].

В базе данных по биомедицинским исследованиям Pubmed представлено 78 публикаций по запросу «микроскопический колит клинический случай» за последние 5 лет (135 случаев за 10 лет). Однако следует отметить, что только 27 статей посвящено исключительно микроскопическому колиту, в остальных публикациях эта патология обсуждается в дифференциально-диагностическом поиске. В библиографической

**Таблица 1.** Дифференциальная диагностика синдрома раздраженной кишки и микроскопического колита  
**Table 1.** Clinical differences between irritable bowel syndrome and microscopic colitis

|   | Синдром раздраженной кишки/<br>Irritable bowel syndrome                           | Микроскопический колит/<br>Microscopic colitis                             |
|---|---|--|
| Возраст пациента/Patient's age  | В большинстве случаев моложе 50 лет/<br>In most cases under 50 years of age       | В большинстве случаев старше 50 лет/<br>In most cases over 50 years of age |
| Характер стула/Character of stool   | 2-4 раза в день необильный,<br>неоформленный/<br>2-4 times a day sparse, unformed | 4-5 раз в сутки, обильный, жидкий/<br>4-5 times a day, plentiful, liquid   |
| Недержание кала/Fecal incontinence  | Редко/Rarely  | Часто/Often  |
| Синдром мальадсорбции и снижение массы<br>тела/Malabsorption syndrome and weight loss                       | Редко/Rarely  | Часто/Often  |
| Коморбидность с аутоиммунными<br>заболеваниями/Comorbidity with autoimmune diseases                         | Редко/Rarely  | Часто/Often  |
| Коморбидность с психосоматическими заболеваниями,<br>стресс/Comorbidity with psychosomatic diseases, stress | Часто/Often   | Редко/Rarely   |

базе данных научных публикаций российских ученых (РИНЦ) имеются сведения лишь о двух клинических случаях: лимфоцитарном и неполном вариантах микроскопического колита у женщин старше 50 лет [7, 8].

При сравнении литературных данных с представленным клиническим наблюдением прежде всего обращает на себя внимание относительно молодой возраст пациентки (42 года), тогда как большинство случаев микроскопического колита описаны у пациентов старше 50 лет.

Достаточно большое количество клинических ситуаций связано с применением лекарственных препаратов. Так, Monjur Ahmed и Gloria Francis (2018) описали клинический случай пембролизумаб-индуцированного микроскопического колита. Пациент 54 лет принимал пембролизумаб для лечения плоскоклеточного рака носоглотки. После длительного времени приема препарата развилась стойкая диарея в течении 3 недель. При проведении инструментальных и лабораторных исследований данных за органическую патологию выявлено не было, поэтому было принято решение провести ступенчатую биопсию толстого кишечника, по результатам которой был верифицирован диагноз ЛК. Пембролизумаб представляет собой гуманизированный иммуноглобулин G4, который в свою очередь мог спровоцировать аутоиммунную реакцию в виде МК [9].

В более ранних статьях описано несколько клинических случаев, связанных с применением пациентами ингибиторов протонной помпы (ИПП). Gilbert M. с соавторами (2009) описывает 4 клинических случая развития МК на фоне применения ИПП. У пациентов на фоне язвенной болезни или гастроэзофагеального рефлюкса были назначены длительно ИПП. После продолжительного приема препаратов у 4 пациентов развивается длительная диарея неизвестной этиологии. Только после проведения биопсии удалось установить диагноз МК с дальнейшим назначением будесонида и купированием диарейного синдрома [10].

В подавляющем большинстве проанализированных клинических случаев пациенты имели высокую коморбидность, в том числе различную аутоиммунную патологию.

В обсуждаемом клиническом случае, пациентка не получала каких-либо лекарственных средств, способствующих развитию МК. Также у пациентки не было выявлено какой-либо сопутствующей патологии. Тем не менее, клиническая картина МК у пациентки была идентична описанным в литературе. Единственным специфическим синдромом, характерным для МК, у нее являлась длительная водянистая диарея, не поддающаяся симптоматическому лечению. Это подчеркивает важность тщательного сбора анамнеза и корректной оценки клинических симптомов в рамках пациентоориентированного подхода.

Согласно литературным источникам, основой терапии является топический ГКС — будесонид, однако далеко не у всех пациентов он давал стойкую ремиссию [2]. В нашем случае отмечен быстрый положительный эффект от назначенной терапии с последующей стойкой ремиссией.

## Заключение

Таким образом, для диагностики МК первостепенное значение имеет гистологическая картина. При длительном неясного генеза и отсутствии визуальных изменений при проведении колоноскопии, следует провести ступенчатую биопсию для верификации диагноза. При правильной диагностике показана терапия ГКС, способная уменьшить выраженность клинических симптомов МК и улучшить прогноз.

### Вклад авторов

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

**Резник Е.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): разработка дизайна; написание и редактирование текста рукописи; обзор публикаций по теме статьи; взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации к печати

**Смирнова А.С.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1969-7648>): обзор публикаций по теме статьи, написание клинического случая

**Гудилова Ю.Ю.** (ORCID ID: [0000-0002-6197-6520](https://orcid.org/0000-0002-6197-6520)): ведение пациентки, предоставление клинического и гистологического материала, редактирование текста рукописи

**Байкова И.Е.** (ORCID ID: [0000-0003-0886-6290](https://orcid.org/0000-0003-0886-6290)): обзор публикаций по теме статьи, написание и корректирование текста рукописи

**Голухов Г.Н.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>): научная консультация, редактирование 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

**Reznik E.V.** (ORCID ID: [0000-0001-7479-418X](https://orcid.org/0000-0001-7479-418X)): design development; writing and editing the text of the manuscript; review of publications on the topic of the article; interaction with the editors in the process of preparing the publication for publication

**Smirnova A.S.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1969-7648>): review of publications on the topic of the article, writing a clinical case

**Gudilova Yu.Yu.** (ORCID ID: [0000-0002-6197-6520](https://orcid.org/0000-0002-6197-6520)): patient management, provision of clinical and histological material, editing of the text of the manuscript

**Baykova I.E.** (ORCID ID: [0000-0003-0886-6290](https://orcid.org/0000-0003-0886-6290)): review of publications on the topic of the article, writing and proofreading the text of the manuscript

**Golukhov G.N.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>): scientific consultation, manuscript editing

### Список литературы / References:

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. и др. Эволюция представления о микроскопическом колите. Терапевтический архив. 2015; 87(4): 69-76. doi:10.17116/terarkch201587469-76  
Maev I.V., Kucheryavyu U.A., Andreev D.N. et al. Evolution of ideas on microscopic colitis. Therapeutic archive. 2015; 87(4): 69-76. doi:10.17116/terarkch201587469-76 [in Russian].
2. Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. United European Gastroenterol J. 2021; 9(1):13-37. doi: 10.1177/2050640620951905.
3. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Микроскопический колит с позиций современной

- гастроэнтерологии. CONSILIUM MEDICUM. 2021; 23 (5): 395–401. doi: 10.26442/20751753.2021.5.200888
- Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy U.A. et al. Microscopic colitis from the standpoint of modern gastroenterology. CONSILIUM MEDICUM. 2021; 23 (5): 395–401. doi: 10.26442/20751753.2021.5.200888[in Russian].
4. Miehke S, Verhaegh B, Tontini GE, et al. Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019; 4(4):305-14. doi: 10.1016 / S2468-1253 (19) 30048-2.
  5. Осадчук М.А., Свистунов А.А., Осадчук М.М. Микроскопический колит: современное состояние проблемы. Клиническая медицина. 2015; 93(7):21-25. Osadchuk M.A., Svistunov A.A., Osadchuk M.M. Microscopic colitis: current state-of-the-art. Clinical medicine. 2015; 93(7):21-25. [in Russian].
  6. Стародубов В.И., Мишина О.С., Дворников А.С. Принципы организации медицинской и социальной помощи населению на основе модели «сопровождение хронических больных на протяжении всей жизни» (на примере больных псориазом). Социальные аспекты здоровья населения. 2015; 3(43): 1-13. Starodubov V.I., Mishina O.S., Dvornikov A.S. The principles of organizing medical and social assistance to the population on the basis of the model "support of chronic patients throughout life" (on the example of patients with psoriasis). Social aspects of public health. 2015; 3(43): 1-13. [in Russian]
  7. Фоминых Ю.А., Башкина О.А., Наджафова К.Н. и др. Клиническое наблюдение микроскопического колита. Университетский терапевтический вестник. 2022; 4(5): 109. Fominykh Yu.A., Bashkina O.A., Nadzhafova K.N. et al. Clinical observation of microscopic colitis. University Therapeutic Bulletin. 2022; 4(5): 109. [in Russian]
  8. Кулыгина Ю.А., Скалинская М.И., Агеева Т.А. Микроскопический колит, клинический разбор. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 115(3):101-105. Kulygina Y.A., Skalinskaya M.I., Ageeva T. A. Microscopic colitis: the clinical case. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2015; 115 (3):101–105 [in Russian]
  9. Ahmed M, Francis G. Pembrolizumab-Induced Microscopic Colitis. Am J Gastroenterol. 2018 Apr; 113(4): 629-630. doi: 10.1038/ajg.2018.8
  10. Wilcox GM, Mattia AR. Microscopic colitis associated with omeprazole and esomeprazole exposure. J Clin Gastroenterol. 2009 Jul; 43(6): 551-3. doi: 10.1097/MCG.0b013e31817d3fa1



### *Уважаемые коллеги!*

Сообщаем Вам, что теперь у нас есть телеграм-канал:

<https://t.me/medarhive>,

в котором публикуются новости о деятельности журнала, в том числе о проводимых им в рамках расширения образовательной деятельности мероприятиях, а также медицинские новости, анонсы интересных мероприятий и другое.

***Подписывайтесь на наш канал!***



