

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 34 / 2023



Review

MEDICAL ALPHABET

Russian Professional Medical Journal

ОБОЗРЕНИЕ (3)



**Практическая
гастроэнтерология**

**Эпидемиология
Инфекционные
болезни
Гигиена**



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Научный сайт журнала
www.med-alphabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы
ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синицка

Адрес редакции
Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта
«Практическая
гастроэнтерология»
Елизавета П. Гершман
medalfavit1@mail.ru

Технический редактор
Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция несет ответственность
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.

За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несет авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статьей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, телевидения
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс», индекс 014517.

Периодичность: 36 выпусков в год.
Подписано в печать 07.12.2023.

Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2023

Содержание

- 6 Применение устекинумаба в качестве первой линии биологической терапии у бионаинвивного пациента с кишечной реактивацией цитомегаловирусной инфекции
С.Н. Серикова, Н.В. Корочанская, О.А. Усова, Р.А. Барчо, Е.И. Прядко, В.А. Георгиаду
- 10 Патология печени при COVID-19 после завершения пандемии: современный взгляд на проблему
Б.Н. Левитан, Т.В. Сердюкова, В.В. Скворцов
- 16 Физическое развитие и минеральная плотность костной ткани детей с воспалительными заболеваниями кишечника
И.А. Бавыкина, В.С. Леднёва, Д.В. Бавыкин, Л.А. Титова
- 20 Поражения полости рта при болезни Крона (клинический случай)
Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, А.А. Гнотов
- 24 Диарея при COVID-19: причины и подходы к терапии
П.В. Чухляев, Д.А. Хавкина, Ж.Ж. Жанибеков, Т.А. Руженцева
- 29 Клинический случай COVID-19 у ребенка с герпесвирусной инфекцией
Ю.В. Мальцева, Л.А. Надточеева, Л.Ю. Королева
- 33 Современный взгляд на проблему алкогольной и наркотической зависимостей в контексте синдемии ВИЧ-инфекции и COVID-19
Е.В. Дробышевская, Е.В. Жукова
- 39 Локальный иммунный статус пародонта пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию
З.Ф. Хараева, Д.А. Эльгарова, И.С. Хагабанова, Л.Р. Жанимова, А.Р. Маржохова, С.Ю. Карданова
- 44 Актуальные проблемы осложнений бактериального менингита
Е.А. Якунина, Л.Д. Хидирова, А.С. Суржко
- 47 Рациональные подходы к терапии при сочетанной урогенитальной инфекции у семейных пар
Е.К. Шушакова, Н.А. Мешкова, Т.А. Руженцева
- 51 Проблемы качества оказания дерматологической помощи по угревой болезни подросткам
Л.О. Голикова, Ю.Е. Антоненков
- 57 Взаимосвязь остеопороза с патологиями суставов. Новый подход в терапии артритов и остеоартроза
В.И. Струков, М.Ю. Сергеева-Кондратенко, О.П. Виноградова, А.Г. Денисова, А.А. Пронькина, И.Я. Моисеева, П.А. Полубояринов, Е.С. Панина, Е.В. Петрова, А.В. Федоров, С.С. Бурмистрова
- 63 Эпидемиологические особенности гепатита С среди беременных и родильниц в Нижнем Новгороде
А.Д. Кашикова, А.В. Полянина, О.В. Антипова, Н.Н. Зайцева, В.А. Зубкова, А.В. Ниманихина

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (II Квартиль) по специальностям:

- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).
- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
3.1.7 Стоматология (медицинские науки),
3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
3.1.24 Неврология (медицинские науки),
3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),
3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в научометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Минушкин О.Н., Масловский А.В., Львова Н.В., Легкова К.С., Гордиенко Е.С., Проценко О.А., Магомедрасуолова А.В., Шапошникова О.Ф. Билиарная дисфункция (в свете рекомендаций Рим-IV): диагностика, лечение. Медицинский алфавит. 2020; (10): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-5-10>



Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitsa

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-48-00

medalfavit@mail.ru
Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov

Corr. member of RAS, doctor
of medical sciences (habil.),
professor

'Practical Gastroenterology'

Project Manager

Elizabeth Gershman
medalfavit1@mail.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office. All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 35 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 07 December, 2023.
© 2023 Medical Alphabet

Contents

- 6 **Ustekinumab as first line therapeutic choice of biological therapy in bionaive patient affected with ulcerative colitis and intestinal reactivation of cytomegalovirus infection**
S. N. Serikova, N. V. Korochanskaya, O. A. Usova, R. A. Barcho, E. I. Priadko, V. A. Georgiadu
- 11 **Liver pathology in COVID-19 after end of pandemic: Modern view of problem**
B. N. Levitan, T. V. Serdyukova, V. V. Skvortsov
- 16 **Physical development and bone mineral density of children with inflammatory bowel diseases**
I. A. Bavykina, V. S. Ledneva, D. V. Bavykin, L. A. Titova
- 20 **Oral lesions in Crohn's disease (clinical case)**
Yu. P. Uspensky, Yu. A. Fominykh, A. A. Gnutov
- 24 **Diarrhea in COVID-19: Causes and approaches to therapy**
P. V. Chukhliaev, D. A. Khavkina, J. J. Janibekov, T. A. Ruzhentsova
- 29 **Clinical case of COVID-19 in child with herpesvirus infection**
Yu. V. Mal'ceva, L. A. Nadocheeva, L. Yu. Koroleva
- 33 **Modern view on problem of alcohol and drug dependence in context of HIV and COVID-19 syndemia**
E. V. Drobyshevskaya, E. V. Zhukova
- 39 **Local periodontal immune status of patients after new coronavirus infection**
Z. F. Kharaeva, D. A. Elgarova, S. Yu. Kardanova, L. R. Zhanimova, A. R. Marzhokhova, I. S. Khagabanova
- 44 **Current problems of complications of bacterial meningitis**
E. A. Yakunina, L. D. Khidirova, A. S. Surzhko
- 47 **Rational approaches to therapy for combined urogenital infections in married couples**
E. K. Shushakova, N. A. Meshkova, T. A. Ruzhentsova
- 51 **Problems of quality of dermatological care for acne in adolescents**
L. O. Golikova, Yu. E. Antonenkov
- 57 **Relationship between osteoporosis and joint pathologies. New approach to treatment of arthritis and osteoarthritis**
V. I. Strukov, M. Yu. Sergeeva-Kondrachenko, O. P. Vinogradova, A. G. Denisova, A. A. Pronkina, I. Ya. Moiseeva, P. A. Poluboyarinov, E. S. Panina, E. V. Petrova, A. V. Fedorov, S. S. Burmistrova
- 63 **Epidemiology of hepatitis C infection among pregnant women and parturients in Nizhny Novgorod**
A. D. Kashnikova, A. V. Polyanina, O. V. Antipova, N. N. Zaitseva, V. A. Zubkova, A. V. Nimanikhina

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (II q) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenerology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),

- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (Medical sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Liova N.V., Legkova K.S., Gordienko E.S., Protsenko O.A., Magomedrasulova A.V., Shaposhnikova O.F. Biliary dysfunction (according to recommendations of Rome IV): diagnosis, treatment. *Medical alphabet*. 2020; (10): 5-10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-5-10>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараши Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, почетный зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., советник директора ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Орлова Светлана Владимировна («Диетология и нутрициология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патрика Лумумбы» (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патрика Лумумбы» (Москва)

Editor-in-Chief

Petrikov Sergei S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene), DM Sci (habil.), prof., RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E. V. (Diagnostics and Oncotherapy), DM Sci (habil.), prof., National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A. R. (Rheumatology), DM Sci (habil.), prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V. E. (Modern Gynecology), DM Sci (habil.), prof., Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O. L. (Comorbid Conditions), DM Sci (habil.), prof., Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N. F. (Modern Functional Diagnostics), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V. L. (Neurology and Psychiatry), DM Sci (habil.), prof., First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E. A. (Emergency Medicine), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L. S. (Dermatology), DM Sci (habil.), prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I. V. (Modern Gynecology), DM Sci (habil.), prof., Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n. a. V. I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kulakov A. A. (Dentistry), DM Sci (habil.), prof., RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O. N. (Practical Gastroenterology), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Orlova N. V. (Modern Polyclinic), DM Sci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Orlova S. V. (Dietetics and Nutrition), DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritiology, Chief Researcher, Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba (Moscow, Russia)

Ostroumova O. D., DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L. N., prof., Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V. A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B. V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S. N. (Modern Laboratory), DM Sci (habil.), prof., Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba (Moscow, Russia)

Применение устекинумаба в качестве первой линии биологической терапии у бионаивного пациента с кишечной реактивацией цитомегаловирусной инфекции

С. Н. Серикова^{1,2}, Н. В. Корочанская^{1,2}, О. А. Усова², Р. А. Барчо², Е. И. Прядко¹, В. А. Георгиаду¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

Язвенный колит – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением слизистой оболочки толстого кишечника. Пациенты с язвенным колитом часто подвергаются лечению иммуносупрессивной терапией, что делает их уязвимыми в отношении развития оппортунистических инфекций. В статье представлен клинический случай среднетяжелого течения язвенного колита, осложненного цитомегаловирусной инфекцией. Мы продемонстрировали важность своевременного включения цитомегаловирусной инфекции в дифференциально-диагностический алгоритм при обострении язвенного колита с использованием молекулярных методов диагностики, а также аргументировали выбор специфической противовирусной терапии и первой линии биологической терапии у бионаивного пациента со стероидозависимостью и рефрактерностью к тиопуринам. Выбор устекинумаба в качестве биологической терапии продемонстрировал эффективность и безопасность в достижении и поддержании стойкой клинической, лабораторной и эндоскопической ремиссии у пациента с язвенным колитом и кишечной реактивацией цитомегаловирусной инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, цитомегаловирусная инфекция, устекинумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ustekinumab as first line therapeutic choice of biological therapy in bionaiive patient affected with ulcerative colitis and intestinal reactivation of cytomegalovirus infection

S. N. Serikova^{1,2}, N. V. Korochanskaya^{1,2}, O. A. Usova², R. A. Barcho², E. I. Priadko¹, V. A. Georgiadu¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

SUMMARY

Ulcerative colitis is a chronic autoimmune disease characterized by inflammation of colonic mucous layer. Patients affected with ulcerative colitis are often subjected to immunosuppressive therapy that makes them susceptible to opportunistic infections. This article presents clinical case of moderate-to-severe ulcerative colitis, complicated by cytomegalovirus infection. We demonstrated the necessity of the inclusion of cytomegalovirus infection into the differential diagnostic algorithm of ulcerative colitis relapse using molecular methods of diagnosis. Also, we justified the choice of specific antiviral therapy and first line biological therapy in a bionaiive steroid-dependent, refractory to thiopurines patient. The choice of ustekinumab as therapeutic armamentarium showed to be safe and effective in attainment and maintenance of persistent clinical, laboratory and endoscopic remission in a patient affected with ulcerative colitis with intestinal reactivation of cytomegalovirus infection.

KEYWORDS: ulcerative colitis, cytomegalovirus infection, ustekinumab.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое аутоиммунное заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. Заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 тысяч человек, распространенность достигает 505 на 100 тысяч [1]. Пациенты с ЯК подвержены частому влиянию терапии, обладающей иммуносупрессивным действием, в частности тиопуринами и глюокортикоидами (ГКС), следствием чего является высокая частота оппортунистических инфекций, таких как туберкулез, вирус простого герпеса, цито-

мегаловирус (ЦМВ) и т.д. ЦМВ является ДНК-вирусом из семейства вирусов герпеса. Он передается от человека к человеку, широко распространен у людей старше 35 лет (от 50 до 80 % имеют положительный результат на ЦМВ-иммуноглобулин G). У иммунокомпетентных людей он часто протекает бессимптомно, однако у людей со сниженным функциональным статусом иммунной системы ЦМВ-инфекция (ЦМВИ) приобретает особую распространенность и выраженность с высокой частотой поражения пищеварительного тракта (ЦМВ-колит) [2]. Таким образом,

сложность для врача-гастроэнтеролога заключается в проведении дифференциального диагноза обострения ЯК с другими состояниями, в том числе ЦМВИ. Кроме этого, выбор лечебной тактики может представлять определенные трудности, поскольку, согласно опубликованным данным, ЦМВИ чаще встречается у пациентов, уже получающих иммуносупрессивные препараты и имеющих к ним рефрактерность или зависимость [3, 4].

В данном клиническом случае мы представляем наш опыт ведения пациента со среднетяжелым течением стероидозависимого и рефрактерного к тиопуринам ЯК, осложненного реактивацией ЦМВ.

Клинический случай

Пациент Б., 33 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение ККБ № 2 в октябре 2022 года с жалобами на абдоминальные боли, жидкий стул до 10–15 раз в сутки, периодически с примесью крови, снижение веса на 3 кг за последний месяц, повышение температуры до 37,2 °C.

Из анамнеза заболевания: больной отмечает послабление стула с 2008 года, в 2013-м появились примесь крови и слизь в кале, снижение массы тела. Фиброколоноскопия (ФКС) от 2013 года: ЯК с левосторонним поражением, минимальная степень активности, впервые выявленный. Принимал по рекомендации гастроэнтеролога месалазин в гранулах 3 г в день в течение года с клиническим эффектом. Затем самостоятельно снизил дозу в течение 3 месяцев до полной отмены. В 2015 году с обострением пациент обратился в консультативный отдел ККБ № 2. По поводу ЯК (хроническое рецидивирующее течение, левостороннее поражение, легкая атака) гастроэнтеролог назначил комбинированную терапию месалазинами в гранулах 4 г в день и месалазин 1 г в свечах в течение 8 недель, затем было рекомендовано контрольное обследование в гастроэнтерологическом отделении специализированного курсового амбулаторного лечения (гастроСКАЛ) для решения вопроса о поддерживающей терапии.

В 2018 году больной обратился в гастроСКАЛ с жалобами на режущие боли в нижней половине живота, проходящие после стула, вздутие живота, жидкий стул 5–6 раз в сутки с примесью крови, слабость, периодически температуру 37,2–37,5 °C. Со слов пациента стало известно, что с 2015 года не обследовался, не лечился в связи с удовлетворительным самочувствием. Жалобы беспокоят в течение 5 месяцев, больной самостоятельно принимал комбинированную терапию гранулы месалазина 3 г в сутки и свечи 1 г в сутки, периодически вводил в микроклизмах гидрокортизон 125 мг, отмечал улучшение.

При обследовании на ФКС: ЯК умеренной степени активности; поражение прямой, сигмовидной и нисходящей ободочной кишки. Прижизненное гистологическое исследование (ПГИ) – эрозивный колит с умеренно выраженным обострением. Анализ кала на антигены *Clostridium difficile* (*Cl. difficile*) – не обнаружены. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) ЦМВ – отрицательно. По поводу ЯК хронического рецидивирующего течения, левостороннего поражения, среднетяжелой атаки пациенту была оптимизирована терапия: к комбинированной терапии месалазином

(4 г в сутки через рот + месалазин 1 г в свечах) добавлен будесонид ММХ 9 мг в течение 10 недель с последующим снижением дозы через день в течение 2 недель.

В 2019 году при очередном ухудшении самочувствия после прекращения приема терапии и обращении к гастроэнтерологу больному рекомендована терапия ГКС и азатиоприном, от которой пациент отказался. Самостоятельно продолжал принимать комбинированную терапию месалазинами. При этом полной клинической ремиссии не отмечал, показатели кальпротектина колебались от 546,80 до 207,49 мкг/г.

В марте 2021 года отметил усиление кишечных симптомов на фоне перенесенной в декабре 2020-го коронавирусной инфекции, периодического приема аспирина, нимесила по поводу головных болей, лечения у инфекциониста по поводу токсокароза немазолом в течение 3 недель. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) – признаки утолщения подслизистого слоя восходящей, нисходящей и сигмовидной кишки, инфильтрация и лимфаденопатия брыжейки нисходящей и сигмовидной кишки (ЯК, обострение). ФКС – эрозивный илент. ЯК, тотальное поражение толстой кишки, умеренная степень активности. Взята биопсия.

Результаты ПГИ: морфологическая картина поверхностного энтерита. ЯК умеренной степени активности с нарушением архитектоники крипт, эрозиями, язвенными дефектами, криптитом, полиморфноклеточной воспалительной инфильтрацией.

Антигены *Cl. difficile* в кале не обнаружены. ПЦР ЦМВ – отрицательно. Кальпротектин – 1643,2 мкг/г, СРБ – 30,3 мг/л. Диаскин-тест – отрицательно.

Диагноз: ЯК хронического рецидивирующего течения, тотальное поражение, ретроградный илент, среднетяжелая атака. Анемия железодефицитная легкой степени тяжести.

Лечение: системные ГКС 1 мг/кг в сутки по схеме до отмены в течение 12 недель, азатиоприн 2 мг/кг (150 мг) в сутки длительно. Контрольное исследование в гастроСКАЛ через 3–4 месяца.

В октябре 2022 года состояние больного ухудшилось, беспокоили жалобы (слабость, абдоминальные боли, стул жидкий до 10–15 раз в сутки, периодически с примесью крови, снижение веса на 3 кг за месяц, повышение температуры тела до 37,2 °C) на фоне приема азатиоприна 150 мг в сутки и месалазина 4 г в сутки. Пациент связывал ухудшение с приемом амоксициллина по поводу пневмонии в сентябре 2022 года.

Было выполнено: УЗИ – признаки утолщения стенок всех отделов поперечно-ободочной кишки с сохранением дифференциации на слои, инфильтративных изменений параколического жира и брыжейки, реактивной гиперплазии лимфоузлов брыжейки толстой кишки, минимального гидроперитонеума; ФКС – ЯК, тотальное поражение толстой кишки, умеренная степень активности (слизистая оболочка всех отделов толстой кишки матовая, зернистая, ярко-красная, отечная, контактная кровоточивость, имеются множественные поверхностные эрозии и геморрагии, единичные поверхностные язвочки, в просвете гноевидная слизь, на стенках фибрин); биопсия слизистой кишки

на ДНК ЦМВ – положительная. ПЦР – кровь ДНК ЦМВ $1,4 \times 10^2$ копий/мл. В общем анализе крови (ОАК) лейкопения до $3,39-2,39 \times 10^9/\text{л}$ (N 4–8), лимфопения – $0,51-0,45 \times 10^9/\text{л}$ (N 1,2–4), СОЭ – 55 мм/ч. СРБ – 30,3–60,3 мг/л, кальпротектин выше 1800 мкг/г.

Консультация врача-инфекциониста – приобретенная ЦМВИ, реактивация. Рекомендован валганцикловир внутрь 900 мг два раза в день 21 день с последующей коррекцией дозы, отмена азатиоприна. В связи со средней степенью тяжести состояния пациента был проведен врачебный консилиум и уточнен диагноз: ЯК хронического непрерывного течения, тотальное поражение, среднетяжелая атака, гормонозависимость, резистентность к тиопуринам (азатиоприн). Приобретенная ЦМВИ, реактивация.

Учитывая неэффективность стандартной терапии, пациенту были показаны генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – устекинумаб (Стелара[®]; Janssen Biotech, США) в инициирующей дозе 390 мг внутривенно капельно с последующим продолжением терапии в поддерживающей дозе по 90 мг подкожно через 8 недель и далее каждые 8–12 недель.

Освидетельствование на МСЭК для определения степени нетрудоспособности (установление группы инвалидности) для обеспечения ГИБП по месту жительства.

В ноябре 2022 года была введена инициирующая доза устекинумаба 390 мг внутривенно капельно. На 4–5-е сутки уменьшилась частота дефекаций, исчезла кровь в кале. Через неделю в ОАК повысился уровень лейкоцитов до нормы, показатель СРБ в норме. Через 8 месяцев состояние пациента удовлетворительное, жалоб нет, прибавка в весе 5 кг, лабораторные исследования (СРБ, кал на кальпротектин) в норме, результат ФКС со ступенчатой биопсией – эндоскопическая картина соответствует ЯК, тотальному поражению, ремиссии во всех отделах толстой кишки, эндоскопические признаки перенесенного ранее выраженного воспаления в левых отделах ободочной кишки. Пациент продолжает терапию устекинумабом в поддерживающей дозе по 90 мг подкожно каждые 8 недель по рекомендации Научного медицинского исследовательского центра колопротологии имени А. Н. Рыжих.

Обсуждение

Первые доклады, показавшие взаимосвязь между ЦМВИ и ЯК, были опубликованы в 1961 году [5], подобная коморбидность остается важной темой для дискуссий. Имеются доказательства того, что вирус имеет тропизм к воспаленным участкам кишки, вызывая прогрессирующее повреждение тканей. В то же время воспалительный процесс в кишке и обусловленное им повышение уровня ФНО- α и интерферона- γ в крови ведут к активации латентной ЦМВИ [3].

В представленном клиническом случае пациент имел рефрактерную к стандартной терапии форму заболевания, длительно принимал азатиоприн, был старше 30 лет, что является основными факторами риска развития реактивации ЦМВИ у больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [6–8]. Действительно, существуют данные о том, что наличие ЦМВИ толстой кишки связано с дли-

тельным применением и снижением реакции на стероиды и другие иммуносупрессоры [1, 9, 10]. Например, исследование «случай – контроль» показало положительный иммуногистохимический анализ ЦМВ в хирургическом образце 10 из 40 (25%) пациентов с резистентным к стероидам ЯК и 1 из 40 пациентов с нерефрактерным ЯК [11]. Кроме этого, в одном из исследований было показано, что у 18 из 23 пациентов с ЯК развилась реактивация ЦМВИ примерно через 3 дня лечения циклоспорином [12]. Схожие результаты представлены проспективным исследованием, которое выявило активную ЦМВИ у 5 из 6 пациентов с ЯК после 7–10 дней лечения циклоспорином [13].

В обсуждаемом клиническом случае течение заболевания было непрерывным со среднетяжелыми атаками, резистентным к тиопуринам, что является важным сопутствующим фактором в реактивации ЦМВИ: в последние годы появляется все больше исследований, демонстрирующих неблагоприятное влияние *in situ* ЦМВ на обострение рефрактерного к терапии ЯК [9, 10].

Наличие ЦМВИ у иммунокомпетентных лиц чаще всего бессимптомное, в то время как у пациентов с ЯК и реактивацией ЦМВИ встречаются диарея, ректальные кровотечения и боли в животе. В представленном клиническом случае жалобы пациента были неспецифичными: слабость, абдоминальные боли, частый жидкий стул с примесью крови, а также субфебрильная температура тела. Действительно, подобные симптомы не являются специфичными для ЦМВИ. Именно поэтому высокая клиническая настороженность относительно возможной реактивации ЦМВИ важна у пациентов из группы риска: отечественные и зарубежные клинические рекомендации советуют исключать реактивацию ЦМВИ у пациентов со среднетяжелым течением ЯК, особенно у принимающих иммуносупрессивную терапию [1, 4, 14]. К сожалению, проведение ФКС, где выявляются макроскопически неспецифичные эрозии и язвы, не решает вопросов дифференциальной диагностики обострения основного заболевания или реактивации ЦМВИ.

Существует несколько методов специфической диагностики ЦМВИ, включая измерение антител в сыворотке, культуральный метод, анализ антигенемии, гистологический с окрашиванием гематоксилином и эозином, иммуногистохимический метод и ПЦР на ЦМВ в крови и тканях, при этом наиболее высокочувствительным и специфичным тестом на ЦМВ-колит является тканевая ЦМВ-ПЦР [15]. Этот метод полезен для диагностики ЦМВИ не только в крови, но и в различных органах, таких как слизистая оболочка толстой кишки. Чувствительность и специфичность ПЦР-тестов на слизистых оболочках, согласно данным литературы, составляют 65–100% и 40–92% соответственно. Действительно, высокая чувствительность количественного ПЦР-анализа в режиме реального времени может привести к низкой специфичности для диагностики активных ЦМВИ, поскольку ДНК ЦМВ в образцах с низким числом копий может быть обнаружена с помощью ПЦР-анализа, но на самом деле может не отражать активную инфекцию в органах [15]. Именно по этой причине рекомендовано также учитывать число копий, обнаруженных данным методом, что позволит принять решение о назначении специфической противовирусной терапии [16].

В клиническом случае диагностика ЦМВИ в крови и гистологических образцах пораженной воспалением ткани кишечника позволили нам диагностировать фазу обострения ЯК, осложненного реактивацией ЦМВ. Согласно последним рекомендациям, терапевтические мероприятия у пациентов с кишечной реактивацией ЦМВИ включают постепенное снижение ГКС, в то время как отмена иммуносупрессивной терапии не обязательна у пациентов с кишечной реактивацией ЦМВИ, в отличие от диссеминированной формы ЦМВИ [1, 4, 14, 17]. В литературе активно обсуждается перевод таких пациентов на ГИБП, имеющие более низкий иммуносупрессивный потенциал по сравнению с тиопуринами [17]. Специфическая противовирусная терапия показана гормонорезистентных пациентам, а также пациентам, у которых обнаружена ДНК ЦМВ при молекулярном методе исследования биоптатов из толстой кишки, поскольку были доказаны ее результаты в снижении риска колэктомии у пациентов с рефрактерным к терапии кортикоидами ЯК [1, 18]. Кроме этого, системная реактивация ЦМВИ, вызывающая менингоэнцефалит, пневмонит, гепатит, эзофагит или колит, встречается редко, но связана с неблагоприятным исходом. Таким образом, своевременное противовирусное лечение ганциловиром и постепенное снижение ГКС препаратов до отмены связано с клиническим улучшением и снижением смертности [4]. Лечение таких пациентов, согласно российским клиническим рекомендациям, состоит в терапии ганциловиром в дозе 5 мг/кг два раза в сутки в течение 14–21 дня для элиминации возбудителя [1]. В наблюдательном исследовании, проведенном Джонес и др., пациенты с ВЗК и высокой плотностью включений ЦМВ в биоптатах кишечника получают выраженную пользу от противовирусной терапии. Пациенты с меньшим количеством вирусных включений в биоптатах также могут получить пользу, но, согласно авторам, тяжесть ВЗК должна быть главным фактором при определении стратегии лечения [19]. Согласно последним европейским и отечественным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЯК, препаратом первой линии биологической терапии может быть устекинумаб, представляющий собой полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG1, мишенью которого является субъединица белка p40, общая для рецепторов ИЛ-12 и –23, играющих ключевую роль в патогенезе ВЗК [1, 17].

По истечении 21 дня специфической противовирусной терапии, а также с началом терапии биологическим препаратом устекинумаб (Стелара®, Janssen Biotech, США), у представленного пациента отмечалась стойкая клинико-лабораторная, а через 8 месяцев – эндоскопическая ремиссия ЯК.

В литературе также обсуждается случай полной элиминации ЦМВ без противовирусной терапии после системной трансплантации мезенхимальных стромальных клеток у пациента с ЯК, что, вероятно, является перспективным направлением для будущих исследований [20].

Таким образом, включение ЦМВИ в дифференциально-диагностический алгоритм при обострении ЯК позволило нам провести своевременную диагностику реактивации

ЦМВИ, а применение специфической противовирусной терапии и перевод пациента на биологическую терапию устекинумабом (Стелара®, Janssen Biotech, США) способствовали наступлению клиническо-эндоскопической ремиссии у пациента в течение короткого времени.

Полученные в популяции российских пациентов результаты терапии устекинумабом (Стелара®, Janssen Biotech, США) подтверждают как краткосрочную, так и долгосрочную эффективность и безопасность препарата и позволяют рассматривать его в качестве оптимальной терапевтической опции для бионаивных пациентов с активным среднетяжелым и тяжелым язвенным колитом [21].

Список литературы / References

- Шельгин Ю. А., Ивашин В. Т., Белоусова Е. А. и др. Клинические рекомендации. Язвенный колит (К51), взрослые 2023. Колопротология. 2023; 22 (1): 10–44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>
- Shelygin Yu.A., Ivaškin V.T., Belousova E.A. and others. Clinical recommendations. Ulcerative colitis (K51), adults 2023. Coloproctology. 2023; 22 (1): 10–44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>
- Валгансциловир в рецидивирующих приступах криптогенных воспалительных заболеваний кишечника: инфекцией цитомегаловирусом: MCI-CMV. ICH GCP: Реестр клинических испытаний США. Клинические испытания NCT00237653. <https://clinicaltrials.gov>
- Valganciclovir in recurrent attacks of cryptogenic inflammatory bowel disease with cytomegalovirus infection: MCI-CMV. ICH GCP: US Clinical Trials Registry. Clinical trial NCT00237653. <https://clinicaltrials.gov>
- Волчкова Е. В., Белоусова Е. А., Богомазов Ю. К. и др. Оппортунистические инфекции при воспалительных заболеваниях кишечника: цитомегаловирус – клиническое наблюдение. Фарматека для практикующих врачей. 2010; 15: 118–122.
- Volchкова E. V., Belousova E. A., Bogomazov Yu.K. and others. Opportunistic infections in inflammatory bowel diseases: cytomegalovirus – clinical observation. Pharmacy for Medical Practitioners. 2010; 15: 118–122.
- Rahier J.F., Magro F., Abreu C., et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. JCC. 2014; 8 (6): 443–468. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.013>
- Powell R.D., Warner N.E., Levine R.S., et al. Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis. Report of a case in a young adult. Am J Med. 1961; 30: 334–340. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(61\)90105-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(61)90105-x)
- Henni K.K.Y., Inoue T., et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis assessed by quantitative polymerase chain reaction: Risk factors and effects of immunosuppressants. J Clin Biochem Nutr. 2018; 63: 246–51. <https://doi.org/10.3164/jcbn.18-14>
- Liu C.C.J.S., Ding Y., et al. Cytomegalovirus infection and steroid-refractory inflammatory bowel disease: Possible relationship from an updated meta-analysis. Ir J Med Sci. 2018; 187: 935–42. <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1752-y>
- Qin Y., Wang G., Kong D., et al. Risk Factors of Cytomegalovirus Reactivation in Ulcerative Colitis Patients: A Meta-Analysis. Diagnostics (Basel, Switzerland). 2021; 11 (11): 1952. <https://doi.org/10.3390/diagnostics1111952>
- Pillet S., Pozzetto B., Robin X. Cytomegalovirus and ulcerative colitis: Place of antiviral therapy. World J Gastroenterol. 2016; 22 (6): 2030–2045. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i6.2030>
- Kim Y. S., Kim Y. H., Kim J. S., et al. Long-term outcomes of cytomegalovirus reactivation in patients with moderate to severe ulcerative colitis: a multicenter study. Gut Liver. 2014; 8 (6): 643–647. <https://doi.org/10.5009/gnl13427>
- Kambham N., Vij R., Cartwright C. A., et al. Cytomegalovirus infection in steroid refractory ulcerative colitis: A case-control study. Am J Surg Pathol. 2004; 28 (3): 365–373. <https://doi.org/10.1097/00000478-200403000-00009>
- Minami M., Ohta M., Ohkura T., et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. W J Gastroenterol. 2007; 13 (5): 754–760. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i5.754>
- Domenech E., Vega R., Ojanguren I., et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: A prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. Inflamm Bowel Dis. 2008; 14 (10): 1373–1379. <https://doi.org/10.1002/ibd.20498>
- Lamb C. A., Kennedy N. A., Raine T., et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2019; 68: 1–106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>
- Yokoyama Y., Yamakawa T., Hirano T., et al. Current Diagnostic and Therapeutic Approaches to Cytomegalovirus Infections in Ulcerative Colitis Patients Based on Clinical and Basic Research Data. Int J Mol Sci. 2020; 21 (7): 2438. <https://doi.org/10.3390/ijms21072438>
- Okahara K., Nagata N., Shimada T., et al. Colonic cytomegalovirus detection by mucosal PCR and antiviral therapy in ulcerative colitis. PLoS ONE. 2017; 12: e0183951. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183951>
- Raine T., Bonova S., Burisch J., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. JCC. 2022; 16(1): 2–17. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>
- Shukla T., Singh S., Loftus E. V., et al. Antiviral Therapy in Steroid-refractory Ulcerative Colitis with Cytomegalovirus: Systematic Review and Meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2015; 21 (11): 2718–2725. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000489>

19. Jones A., McCurdy J.D., Loftus E. V., et al. Effects of antiviral therapy for patients with inflammatory bowel disease and a positive intestinal biopsy for cytomegalovirus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(5): 949–955. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.09.042>
20. Князев О. В., Лазебник Л. Б., Парфенов А. И. и др. Полная элиминация цитомегаловируса после системной трансплантации мезенхимальных стromальных клеток у больного язвенным колитом без противовирусной терапии. *Терапевтический архив.* 2012; 84 (12): 103–107.
- Knuzev O. V., Lazebnik L. B., Parfenov A. I. et al. Complete elimination of cytomegalovirus after systemic transplantation of mesenchymal stromal cells in a patient with ulcerative colitis without antiviral therapy. *Therapeutic Archive.* 2012; 84 (12): 103–107.
21. Белоусова Е. А., Абдулхаков Р. А., Бакулин И. Г. и др. Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым

активным язвенным колитом в российской популяции: субанализ международного исследования III фазы индукционной и поддерживаемой терапии (UNIFI) на протяжении 3 лет. *Колопроктология.* 2023; 22 (1): 54–64. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-54-64>

Belousova E. A., Abdulkhakov R. A., Bakulin I. G. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate and severe active ulcerative colitis in the Russian population: subanalysis of the international phase III study of induction and maintenance therapy (UNIFI) over 3 years. *Coloproctology.* 2023; 22 (1): 54–64. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-54-64>

Статья поступила / Received 17.11.23
Получена после рецензирования / Revised 25.11.23
Принята в печать / Accepted 30.11.23

Сведения об авторах

Серикова Светлана Николаевна, д.м.н., проф., кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС¹, зав. гастроэнтерологическим центром поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения². E-mail: serikovasn@mail.ru

Корочанская Наталья Всеволодовна, д.м.н., проф., кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС¹, рук. гастроэнтерологического центра². E-mail: nvk-gastro@mail.ru

Усова Ольга Анатольевна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения². E-mail: uoa-dr-gastro@yandex.ru

Барчо Раизет Аскеровна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического центра поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения². E-mail: r.barcho67@gmail.com

Приядко Екатерина Игоревна, врач-ординатор¹. E-mail: kateryna.priadko@mail.ru

Георгиаду Виолета Анатольевна, врач-ординатор¹.
E-mail: georgiadouviolka@yandex.ru

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Краснодар

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края,
г. Краснодар

Автор для переписки: Серикова Светлана Николаевна. E-mail: serikovasn@mail.ru

Для цитирования: Серикова С. Н., Корочанская Н. В., Усова О. А., Барчо Р. А., Приядко Е. И., Георгиаду В. А. Применение устекинумаба в качестве первой линии биологической терапии у бионаивного пациента с кишечной реактивацией цитомегаловирусной инфекции. *Медицинский алфавит.* 2023; (34): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-6-10>

About authors

Serikova Svetlana N., DM Sci (habil.), professor at Dept of Surgery No. 3 of Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists¹, head of Gastroenterological Centre of the Polyclinic for Specialized Course of Outpatient Treatment². E-mail: serikovasn@mail.ru

Korochanskaya Natalya V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Surgery No. 3 of Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists¹, head of Gastroenterological Centre². E-mail: nvk-gastro@mail.ru

Usova Olga A., gastroenterologist at Gastroenterology Dept².
E-mail: uoa-dr-gastro@yandex.ru

Barcho Raziet A., gastroenterologist at Gastroenterological Centre of the Polyclinic for Specialized Course of Outpatient Treatment².
E-mail: r.barcho67@gmail.com

Priyadko Ekaterina I., resident doctor¹. E-mail: kateryna.priadko@mail.ru

Georgiadu Violeta A., resident doctor¹. E-mail: georgiadouviolka@yandex.ru

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Serikova Svetlana N. E-mail: serikovasn@mail.ru

For citation: Serikova S. N., Korochanskaya N. V., Usova O. A., Barcho R. A., Priyadko E. I., Georgiadu V. A. Ustekinumab as first line therapeutic choice of biological therapy in bionaive patient affected with ulcerative colitis and intestinal reactivation of cytomegalovirus infection. *Medical alphabet.* 2023; (34): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-6-10>

DOI: 10.33667/2078-5631-2023-34-10-15

Патология печени при COVID-19 после завершения пандемии: современный взгляд на проблему

Б. Н. Левитан¹, Т. В. Сердюкова¹, В. В. Скворцов²

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Астрахань

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Пандемия COVID-19, о которой впервые сообщалось в конце 2019 года, несмотря на завершение в мае 2023-го, продолжает оказывать разрушительное воздействие на глобальное здравоохранение в связи со значительными связанными с ней показателями заболеваемости и смертности. Повреждение печени является распространенным признаком у пациентов с COVID-19 и варьирует от легкого и временного повышения уровня печеночных ферментов до тяжелого поражения печени и даже острой печеночной недостаточности. Целью настоящего обзора является представление данных о распространенности, патофизиологических механизмах, возможностях лечения поражения печени у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. За повреждение печени при COVID-19 ответственны несколько патофизиологических механизмов, включая прямое цитотоксическое действие вируса, цитокиновый шторм, гипоксию и ишемию органа, лекарственную гепатотоксичность. Пациенты с фоновым хроническим заболеванием печени (ХЗП) – циррозом печени, неалкогольной жировой болезнью печени, алкогольной болезнью печени, гепатоцеллюлярной карциномой и т.д. – могут иметь повышенный риск развития как тяжелого COVID-19, так и дальнейшего ухудшения состояния печени. У части больных COVID-19 возникают явления постковидного синдрома, известного также как постостранный COVID-19, длительный COVID-19 или long COVID-19. К наиболее распространенным проявлениям постковидного синдрома у больных с патологией печени, как развившейся непосредственно в связи с инфекцией SARS-CoV-2, так и у лиц с имевшимися ранее ХЗП, относятся явления астеновегетативного синдрома, а также клинико-биохимические признаки умеренно выраженных синдромов цитолиза и холестаза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, постковидный синдром, гепатотропизм, хронические заболевания печени, цирроз печени.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Liver pathology in COVID-19 after end of pandemic: Modern view of problem

B. N. Levitan¹, T. V. Serdyukova¹, V. V. Skvortsov²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY

The COVID-19 pandemic, first reported in late 2019, despite ending in May 2023, continues to have a devastating impact on global health with significant associated morbidity and mortality rates. Liver injury is a common feature in patients with COVID-19 and ranges from mild and temporary elevation of liver enzymes to severe liver damage and even acute liver failure. The purpose of this review is to present data on the prevalence, pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, diagnosis, course features, complications, and treatment options for liver damage in patients with SARS-CoV-2. Several pathophysiological mechanisms are responsible for liver damage in COVID-19, including the direct cytotoxic effect of the virus, cytokine storm, hypoxia and ischemia of the organ, and drug hepatotoxicity. Patients with underlying chronic liver disease (CLD) (liver cirrhosis, non-alcoholic fatty liver disease, alcohol-related liver disease, hepatocellular carcinoma, etc.) may have greater risk to develop both severe COVID-19 and further liver deterioration. Some COVID-19 patients experience post-covid syndrome, also known as post-acute COVID-19, long-term COVID-19 or long COVID-19. The most common manifestations of post-covid syndrome in patients with liver pathology, both developed directly in connection with SARS-CoV-2 infection, and in people with pre-existing CLD, include the phenomena of astheno-vegetative syndrome, as well as clinical and biochemical signs of moderate cytosis and cholestasis syndrome.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, post-covid syndrome, hepatotropism, chronic liver disease, liver cirrhosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Заболевание COVID-19, вызванное коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), в марте 2020 года по указанию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) приобрело статус пандемии [1]. За период пандемии, который продолжался до 5 мая 2023 года, согласно официальным данным, в мире было зафиксировано 765 млн случаев COVID-19 и 6,9 млн смертей от его осложнений [2]. Однако и в настоящее время новая коронавирусная инфекция продолжает представлять серьезную угрозу общественному здравоохранению уже в качестве острого респираторного вирусного заболевания. Причем, как стало понятно, дыхательные пути не являются уникальным местом поражения для SARS-CoV-2 – он может проникать в большинство жизненно важных органов человека, в том числе печень [3, 4].

За время пандемии к проблеме COVID-19 и печени было привлечено пристальное внимание ученых и медиков всего мира, которое не снижается и в настоящий период. Была проделана значительная работа по изучению этой тематики – раскрытию распространности гепатопатий, ее патогенетических механизмов, клиники, диагностики, особенностей течения, осложнений, стратегии лечения и реабилитации больных с печеночной патологией, связанной с вирусом SARS-CoV-2. По данной проблеме практически во всех странах мира было опубликовано огромное количество статей. На декабрь 2023 года только на портале PubMed по запросу *COVID-19 and liver disease* представлено 6252 публикаций. Несомненно, данная тематика будет привлекать внимание медицинской общественности еще на протяжении многих лет.

SARS-CoV-2 наряду с вирусами SARS-CoV и MERS-CoV является представителем семейства Coronaviridae. Это оболочечный вирус размером 125 нм с одним из самых массивных геномов вирусной РНК, насчитывающей 30 тыс. нуклеотидов. Он включает четыре структурных белка: нуклеокапсид, спайковый (шиповидный), мембранный и оболочечный. Спайковый белок имеет несколько выступов из поверхности клетки, что придает вирусу SARS-CoV-2 его внешний вид и название [5].

Установлено, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) человека является основным рецептором для спайкового белка SARS-CoV-2. При этом широкое распространение АПФ2 в эпителии большинства человеческих органов объясняет многообразие патологии организма хозяина при COVID-19 [6].

В клинической картине новой коронавирусной инфекции у большей части пациентов наблюдаются только гриппоподобные симптомы – лихорадка, кашель, миалгия и выраженная астенизация, а в случаях тяжелого течения могут быстро развиться пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность и другие жизнеугрожающие осложнения. В то же время нередко у больных COVID-19 наряду с респираторной симптоматикой наблюдаются различные внелегочные проявления, в том числе со стороны печени [3, 4].

Причем патология печени у пациентов с COVID-19 ХЗП считается второй по частоте после заболевания легких [3, 4].

Поражение печени, связанное с инфекцией COVID-19, определяется как любое повреждение органа, вне зависимости от того, возникло ли оно впервые при воздействии вируса SARS-CoV-2 или у лиц с имеющейся ранее печеночной патологией.

В литературе представлены целый ряд возможных патофизиологических механизмов повреждения печени при COVID-19:

- прямая вирусная цитотоксичность в результате активной репликации SARS-CoV-2 в печени и билиарном тракте;
- иммуноопосредованная патология печени вследствие дисрегуляции иммунной системы, стимуляции вы-свобождения цитокинов с возможным развитием цитокинового шторма и синдрома системного воспалительного ответа (SIRS);
- гипоксически-ишемическое повреждение печени, вызванное дыхательной недостаточностью, гипоксемией и тканевой гипоксией, нарушениями микроциркуляции органа вследствие развития эндотелиита, образования микротромбов в печеночно-портальной микроциркуляции и коагулопатии;

- застойные явления в печени вследствие возникновения тяжелых сердечных событий, тромбоэмболии легочной артерии, приводящих к правосторонней сердечной недостаточности;
- лекарственно-индуцированное повреждение печени;
- возникновение новых проявлений, обострение и прогрессирование имевшихся ранее хронических заболеваний печени (ХЗП) [4, 7].

Еще одним механизмом гепатотоксического действия коронавируса может являться его способность за счет выработки специфического белка 7a, через каспазозависимый путь индуцировать клеточный апоптоз в печени, вызывая повреждение гепатоцита [8].

Разнообразная гистологическая картина повреждения печени у пациентов, инфицированных вирусом *SARS-CoV-2*, характеризующаяся макро- и микрососудистым стеатозом, дольковыми некрозами, портальным воспалением и сосудистой недостаточностью, по-видимому, связана с перечисленным многообразием механизмов, способных приводить к развитию и прогрессированию печеночной патологии при COVID-19 [9, 10].

Как указывалось выше, проникновение вируса *SARS-CoV-2* в клетки человека осуществляется через взаимодействие между его спайковым белком и рецептором АПФ2 хозяина, причем этот процесс происходит с участием трансмембранный сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и фермента, расщепляющего парные основные аминокислоты (FURIN) [11]. Установлено, что АПФ2, TMPRSS2 и FURIN экспрессируются среди различных типов клеток печени. [12]. Причем, несмотря на более высокую экспрессию АПФ2 в билиарном тракте, чем в печени, большинство исследователей показали, что гепатоцеллюлярное повреждение является более распространенным проявлением COVID-19, по сравнению с холестатическим. По данным литературы, рост активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) встречается при коронавирусной инфекции значительно чаще, чем повышение щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы ГГТП [13].

Подтверждением возможности непосредственного проникновения *SARS-CoV-2* в клетки печени являются результаты аутопсий, представленные Y. Wang, *et al.* (2020). Авторами с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и гибридизации *in situ* в ряде случаев в цитоплазме гепатоцитов были обнаружены специфические частицы *SARS-CoV-2*, а также связанные с ними отек митохондрий и апоптоз [14].

N. Wanner *et al.* (2022) обнаружили несколько уровней доказательств тропности *SARS-CoV-2* к печени, включая обнаружение непосредственно в клетках печеночной паренхимы РНК вируса, а также его выделение из полученной на аутопсии печеночной ткани. Кроме того, авторы идентифицировали в образцах печени транскриптомные и протеомные профили активности *SARS-CoV-2*, что подтверждает экспрессию входных рецепторов АПФ2 и ускорителей процесса его проникновения TMPRSS2 и FURIN [15].

Транскриптомный и протеомный анализ также показали сильную регуляцию интерферонового ответа, активацию сигнального пути JAK-STAT и печеночно-специфической метаболической модуляции, выявив при инфекции

COVID-19 профиль вирусной активности, который в значительной степени характерен для других гепатотропных вирусных инфекций, в частности вируса гепатита С [16]. Эти недавние открытия дают ценную информацию о патогенезе поражения печени при COVID-19.

Доказательством возможности развития иммуноопосредованного поражения печени при COVID-19 являются ряд исследований, в которых была показана связь между патологией печени и высоким уровнем медиаторов воспаления при тяжелом течении инфекционного процесса [17]. В частности, W. Huang *et al.*, проведя ретроспективное исследование 2623 пациентов, обнаружили положительную корреляцию между развитием у больных COVID-19 цитокинового шторма, повышением IL-6 и активности ферментов цитолиза, что указывает на развитие у них гепатотоксичности [18].

Печень является высокоаэробным органом, в связи с чем она крайне чувствительна к гипоксии [19]. Развитие при COVID-19 поражений сердца, легких и сосудов в сочетании с высокой метаболической активностью печени делает ее очень восприимчивым органом к гипоксически-ишемическому повреждению [20]. В свою очередь, эндотелиальная дисфункция, микротромбоз, приводящие к нарушениям органной микроциркуляции, могут усугублять данное состояние. Было показано, что повышение уровня трансамина коррелирует с патологическими изменениями маркеров коагулопатии, такими как протромбиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген, D-димер, количество тромбоцитов [21]. При этом, по данным аутопсий, у части пациентов с COVID-19 были обнаружены некроз печени ишемического типа и накопление липидных капель (стеатоз) как следствие гипоксически-ишемического поражения печени [22].

Кроме того, у пациентов с COVID-19 вследствие тяжелых сердечных событий, тромбоэмболии легочной артерии, приводящих к правосторонней сердечной недостаточности, могут развиваться застойные явления в печени [23]. Так, по данным аутопсий, застой печеночных синусоидов оценивался в 34,7% [24].

Лекарственные препараты являются нередкой причиной патологии печени при COVID-19 [25]. Из-за нового характера инфекции *SARS-CoV-2*, продолжительного отсутствия целостного представления о ведущих патогенетических механизмах заболевания, значительное время ушло на формирование научно обоснованных рекомендаций по лечению COVID-19. В связи с этим в медицинской практике широко использовались различные группы лекарственных препаратов, в том числе обладающие гепатотоксическим действием.

Применяемые в терапии коронавирусной инфекции, особенно при тяжелом течении заболевания, противовирусные, жаропонижающие, кортикостероиды, антибиотики, иммуномодуляторы, антикоагулянты и др. препараты, а также их комбинации способны вызывать лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП). По данным метаанализа 20874 пациентов с COVID-19, частота ЛИПП составила 25,4% [26].

При проведении оценки специфичности любого вируса к предпочтительной инвазии в гепатоциты используется термин «гепатотропизм» [27]. Согласно имеющимся в настоящее время данным, *SARS-CoV-2* специфически не проявляет

гепатотропизма, но характеризуется тропностью к гепатоцитам пациентов с ранее существовавшим заболеванием печени или ослабленной иммунной системой [28].

Таким образом, прогрессирование ранее существовавшего ХЗП может быть основным механизмом повреждения печени при инфекции *SARS-CoV-2*.

У лиц с ХЗП могут наблюдаться тяжелые и длительные симптомы COVID-19 [29].

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют, что распространенность патологии печени у пациентов с COVID-19 колеблется в широких пределах: от 21,50 до 45,71% [30]. В другом метаанализе сообщалось о повышении уровня печеночных ферментов примерно у 25% пациентов с COVID-19, а распространенность повышенных АСТ и АЛТ соответственно составила 23,2 и 21,2% [31].

К сожалению, опубликованные многочисленные исследования по проблеме COVID-19 и печень часто не содержат сведения о наличии у пациентов исходного ХЗП. В связи с этим особый интерес представляет проведенный A. J. Kovalic *et al.* (2020) метаанализ 73 исследований, включавший 24299 больных COVID-19. Согласно представленным данным, общая распространенность ХЗП была оценена в 3% [32].

Обращают на себя внимание данные метаанализа 5595 пациентов, инфицированных COVID-19, которые показали, что у 3% пациентов с ранее существовавшими заболеваниями печени наблюдались более высокие показатели тяжелых осложнений (57335) и смертности (17,65%), чем у пациентов без исходного ХЗП [33]. По данным метаанализа 90 тыс. пациентов с COVID-19, относящихся к 40 тематическим исследованиям в США и Китае, проведенного R. Nagarajan *et al.* (2022), установлено, что вероятность развития тяжелого заболевания и смерти от COVID-19 была в 2,44 раза выше у пациентов с ХЗП по сравнению с лицами без исходной патологии печени. При этом с самым высоким риском тяжелого заболевания и смерти от COVID-19 ассоциировались неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и цирроз печени (ЦП) [34].

Все это свидетельствует, что пациенты с ХЗП более склонны к повреждению печени, вызванному COVID-19, чем лица без ХЗП.

Таким образом, инфекция *SARS-CoV-2* у пациентов с ХЗП является дополнительным «ударом» по печени, что может приводить как к появлению новых нарушений функционального состояния печени, так и способствовать дальнейшему прогрессированию имевшегося ранее заболевания [4].

У пациентов с легким течением COVID-19, находящихся на амбулаторном лечении, может наблюдаться незначительное повышение уровня ферментов цитолиза АЛТ и АСТ при отсутствии характерных для печеночной патологии клинических симптомов. Поэтому проведение тщательного мониторинга печеночных ферментов при новой коронавирусной инфекции имеет существенное значение для своевременной диагностики поражения печени. При отсутствии у больных сопутствующего ХЗП, как правило, гиперферментемия может нормализоваться без гепатопротективной терапии или при кратковременном назначении гепатопротекторов.

Наличие ХЗП в анамнезе больного COVID-19 или выявление его в процессе обследования должно вносить существенные корректиры в тактику ведения пациента и его прогноз. При этом важное прогностическое значение

имеют диагноз ХЗП и результаты обследования пациента, имевшиеся до появления инфекции *SARS-CoV-2*. Высокая потребность в данной информации в значительной степени связана с известными трудностями при проведения углубленного обследования пациента с ХЗП на фоне COVID-19.

Следует напомнить, что в период пандемии, особенно на ее начальном этапе, было существенно ограничено проведение таких методов исследования, как эзофагогастродуоденоскопия и пункционная биопсия печени, что в первую очередь крайне затруднило диагностику цирроза печени и такого ведущего его осложнения, как синдром портальной гипертензии, а также связанных с ним осложнений, в том числе кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка [35]. Было даже ограничено проведение ультразвукового исследования и компьютерной томографии брюшной полости, что также затруднило диагностику ХЗП и гепатоцеллюлярной карциномы [36].

Согласно данным литературы, у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и С легкое течение COVID-19 имеет благоприятный прогноз, а при умеренно-тяжелом течении коронавирусной инфекции отмечается риск активации ХВГ. Считается, что проведение терапии современными противовирусными препаратами, особенно у больных хроническим вирусным гепатитом С, является целесообразным [4].

Наличие у больного COVID-19 такой коморбидной патологии, как неалкогольная жировая болезнь печени, связано с наиболее высоким риском тяжелого течения заболевания и необходимостью госпитализации пациента, в том числе в отделение интенсивной терапии. Ретроспективное исследование 327 пациентов COVID-19 с НАЖБП в возрасте до 60 лет, проведенное D. Ji *et al.* показало наличие высокой частоты тяжелого течения и случаев летальности [37].

Считается, что у пациентов с НАЖБП удлиняется время выведения вируса *SARS-CoV-2*, выше вероятность дисфункции печени, развитие кардиальных, почечных и других осложнений, а также высокий риск прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения [38].

В процессе лечения COVID-19 у пациентов с НАЖБП со стеатозом печени, как правило, наблюдается развитие стеатогепатита, а в постковидном периоде – нередко фиброза печени [34, 39].

Алкогольная болезнь печени (АБП) на фоне COVID-19 рассматривается большинством исследователей как фактор риска неблагоприятных исходов COVID-19. Потенциальные причины, лежащие в основе этого, включают связанную с алкоголем иммунную дисфункцию, низкий нутритивный статус, повышенную восприимчивость к острому респираторному дистресс-синдрому, которые могут оказывать негативное влияние на течение заболевания, ослабляя защиту организма от инфекции и повышая его уязвимость к *SARS-CoV-2* и последующим вторичным бактериальным инфекциям [40].

Кроме того, пандемия COVID-19, по-видимому, дополнительно влияла на поведение пациентов, в том числе на характер употребления алкоголя. В этот период у них имелось много потенциальных факторов, способствовавших повышению потребления алкоголя, – стресс, самоизоляция, переход к дистанционной работе, ограниченный доступ к получению медицинской и психологической помощи. Поэтому наблюдение за этими пациентами должно быть более активным.

У пациентов с аутоиммунным гепатитом (АИГ) при COVID-19 иммуносупрессивная терапия может противодействовать чрезмерному воспалению, вызванному *SARS-CoV-2*. Имеются данные, что если пациенты с АИГ внезапно снижают или прекращают прием курсового лечения в стабильном периоде данного заболевания, у них появляется высокий риск рецидива [41].

Поэтому, согласно консенсусным рекомендациям, больным АИГ при COVID-19 прием иммуносупрессантов и других препаратов для лечения АИГ прекращать не следует [42].

В отличие от применения иммуносупрессивных препаратов, для которых не было выявлено побочных эффектов, возраст и тяжесть АИГ являются наиболее значимыми факторами, влияющими на исход в этой группе больных. Следует поддерживать рекомендации о том, что во время COVID-19 не следует менять или прекращать назначенное курсовое лечение [5].

Пациенты с компенсированным циррозом печени подвержены риску декомпенсации на фоне и даже после перенесенного COVID-19. При декомпенсированном ЦП, а также у лиц с гепатоцеллюлярной карциномой, как правило, наблюдается тяжелое течение COVID-19 с высоким риском летальности.

В ряде исследований, проведенных у пациентов COVID-19, протекавшем на фоне ЦП, прогноз был значительно хуже, чем у лиц без ЦП. Так, в крупном многоцентровом исследовании, включавшем 745 больных COVID-19 с ХЗП (386 с ЦП и 359 без ЦП), у лиц с ЦП наблюдался значительно более высокий уровень смертности по сравнению с группой сравнения (32 против 8%; $p < 0,001$). Причем наблюдалась ее зависимость от стадии ЦП по Child-Pugh: 19% – на стадии А, 35% – на стадии В и 51% – на стадии С [43]. По данным D. Kim *et al.* (2021), которые провели многоцентровое обсервационное когортное исследование в 21 медицинском учреждении США, декомпенсированный ЦП был зарегистрирован как независимый фактор риска летальности у 867 больных COVID-19 [44].

У пациентов с COVID-19 на фоне гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в связи с проведением им химиотерапии наблюдается иммуносупрессия. Кроме того, у большинства больных развитие ГЦК связано с ХЗП. Поэтому данные больные должны рассматриваться как группа высокого риска тяжелого течения COVID-19 [45].

Таким образом, учитывая неблагоприятное течение и клинические особенности COVID-19 на фоне большинства ХЗП, тактика ведения и терапия инфекции *SARS-CoV-2*, с точки зрения медикаментозной терапии, мониторинга и последующего наблюдения, должна дополнительно учитывать современные международные и отечественные клинические рекомендации по соответствующему заболеванию печени. При этом к лечению пациентов должен привлекаться консультант-гастроэнтеролог. Причем в настоящее время дистанционное наблюдение и консультации специалиста при COVID-19 могут, а в большом количестве случаев должны осуществляться с использованием возможностей телемедицины.

Несмотря на то что большинство пациентов, инфицированных вирусом *SARS-CoV-2*, выздоравливают в течение нескольких недель после заражения, у части из них возникают явления постковидного синдрома (ПС), известного также как постострый COVID, длительный COVID или

long COVID. Эти термины в настоящее время широко используются для обозначения совокупности долгосрочных симптомов, наблюдаемых у некоторых лиц после перенесенной инфекции COVID-19. [5,46]. Причем эти симптомы могут сохраняться как с начального периода заболевания, так и развиваться после выздоровления и исчезать или рецидивировать с течением времени. Это может быть связано с тем, что репликационно-компетентный вирус обнаруживается в макрофагах бронхоальвеолярного лаважа по истечении 6 месяцев после заражения *SARS-CoV-2* [47].

По мнению H. E. Davis *et al.* (2023), long COVID-19 встречается не менее чем в 10% случаев инфекции *SARS-CoV-2*, в связи с чем во всем мире на 2023 год число лиц с симптомами ПС может составлять 65 миллионов [48].

A. Nalbandian *et al.* (2021) рекомендуют определять постострый COVID-19 как наличие стойких симптомов и (или) отсроченных или долгосрочных осложнений инфекции *SARS-CoV-2* по истечении 4 недель с момента появления первых признаков заболевания. Основываясь на последних литературных данных, авторы подразделяют его на две категории: подострый, или продолжающийся симптоматический COVID-19, который включает наличие симптомов в течение 4–12 недель после острого COVID-19, и хронический или постковидный синдром, при котором симптомы и отклонения от нормы, сохраняются или вновь появляются более чем через 12 недель после начала острого COVID-19 и не связаны с другой вновь возникшей патологией [49].

Большинство больных COVID-19 с ХЗП имеют проблемы иммунного ответа и нарушения метаболической функции. По сравнению с общей популяцией, у них снижена способность к клиренсу вируса *SARS-CoV-2*, что способствует более тяжелому и продолжительному течению COVID-19, а также предполагает более высокий риск прогрессирования повреждения печени и развития ПС [5].

К наиболее распространенным проявлениям ПС у больных с патологией печени, возникшей в связи с инфекцией *SARS-CoV-2*, особенно на фоне ХЗП, относятся явления астеновегетативного синдрома: слабость, повышенная утомляемость, нарушения сна, нехватка воздуха, когнитивная дисфункция (забывчивость или неспособность сосредоточиться и ясно мыслить), а также клинико-биохимические признаки умеренно выраженных синдромов цитолиза и холестаза [5, 46, 49]. Вместе с тем у больных ЦП могут нарастать симптомы печеночной энцефалопатии, а у части пациентов с ПС – клинико-лабораторные и инструментальные признаки, связанные с прогрессированием синдрома портальной гипертензии и его осложнений, в том числе отечно-асцитического синдрома и возникновения эзофагогастрального кровотечения [49].

Таким образом, приведенный в нашем обзоре литературы анализ данных многочисленных исследований по проблеме печеночной патологии при инфекции *SARS-CoV-2* убедительно показывает, что имеющиеся знания о причинах и патогенетических механизмах нарушений печени при COVID-19, эффективных вариантах диагностики и лечения подобных пациентов быстро увеличиваются, но не являются достаточно полными. Несмотря на официальное завершение пандемии, качество жизни больных COVID-19, в том числе с патологией печени, особенно лиц с постковидным синдромом, серьезно страдает, а их число продолжает расти.

Серьезную озабоченность мировой медицинской общественности и в целом человеческого общества вызывает не только тяжесть воздействия инфекции на здоровье отдельных пациентов, но и глобальное экономическое бремя болезни, которое является еще одним не менее важным долгосрочным последствием пандемии COVID-19.

Учитывая, что клинико-экономический прогноз последствий случаев COVID-19 с патологией печени, особенно на фоне ХЭП, до сих пор остается недостаточно ясным, требуется дальнейшее проспективное наблюдение таких пациентов, в том числе с ПС, отработка методов их диагностики, лечения и реабилитации.

Список литературы / References

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020; 91: 157–160. DOI: 10.23750/abm.v91.i1.9397.
2. World Health Organization Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int> (accessed 10.05.2023)
3. Pazgan-Simon M, Serafinska S, Kukla M, et al. Liver Injury in Patients with COVID-19 without Underlying Liver Disease. *J Clin Med.* 2022; 11 (2): 308. DOI: 10.3390/jcm11020308.
4. Khular N, Bhatti JS, Singh S. Insight into the liver dysfunction in COVID-19 patients: Molecular mechanisms and possible therapeutic strategies. *World J Gastroenterol.* 2023; 29 (14): 2064–2077. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i14.2064>
5. Gupta T, Sharma H. COVID-19 and the liver: Are footprints still there? *World J Gastroenterol.* 2023; 29 (4): 656–669. DOI: 10.3748/wjg.v29.i4.656.
6. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel EB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021; 40: 905–919. DOI: 10.1007/s10096-020-04138-6.
7. Li J, Fan JG. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020; 8: 13–7. <https://doi.org/10.14218/jcth.2020.00019>.
8. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ.* 2020; 368: 1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091.
9. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, et al. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021; 41: 20–32. DOI: 10.1111/liv.14730.
10. Marjot T, Webb GJ, Barratt AS, et al. COVID-19 and liver disease: Mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18: 348–364. DOI: 10.1038/s41575-021-00426-4.
11. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181: 271–280. e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
12. Elhaggar M, Abomaya A, Elkhattab I, et al. COVID-19 and liver diseases, what we know so far. *World J Clin Cases.* 2022; 10: 3969–3980. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i13.3969.
13. Wijamprecha K, Ungrasert P, Panjwawatanaporn P, et al. COVID-19 and liver injury: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 33: 990–995. DOI: 10.1097/meg.00000000000001817.
14. Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020; 73 (4): 807–816. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.
15. Wanner N, Andrieu G, Badia-I-Mompel P, et al. Molecular consequences of SARS-CoV-2 liver tropism. *Nat Metab.* 2022; 4: 310–319. DOI: 10.1038/s42255-022-00552-6.
16. Barnes E. Infection of liver hepatocytes with SARS-CoV-2. *Nat Metab.* 2022; 4 (3): 301–302. DOI: 10.1038/s42255-022-00554-4.
17. Premkumar M, Kedarisetty CK. Cytokine Storm of COVID-19 and Its Impact on Patients with and without Chronic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2021; 9: 256–264. DOI: 10.14218/jcth.2021.00055.
18. Huang W, Berube J, McNamara M, et al. Lymphocyte Subset Counts in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Cytometry.* 2020; 97: 772–776. DOI: 10.1002/cyto.a.24172.
19. Zhang X, Yu Z, Zhang C, Wang H, et al. Mechanism of SARS-CoV-2 Invasion into the Liver and Hepatic Injury in Patients with COVID-19. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2022; 14: e2022003. DOI: 10.4084/mjhid.2022.003.
20. Sonzogni A, Previtali G, Seghetti M, et al. Liver histopathology in severe COVID-19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int.* 2020; 40: 2110–2116. DOI: 10.1111/liv.14601.
21. D'Ardes D, Boccadonna A, Cocco G. Impaired coagulation, liver dysfunction and COVID-19: Discovering an intriguing relationship. *World J Gastroenterol.* 2022; 28: 1102–1112. DOI: 10.3748/wjg.v28.i11.1102.
22. Zhao CL, Rakiewicz A, Maghsoudi-Deewester M, et al. Pathological findings in the postmortem liver of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Hum Pathol.* 2021; 109: 59–68. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.11.015.
23. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, et al. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021; 41: 20–32. DOI: 10.1111/liv.14730.
24. Diaz LA, Idalgoaga F, Cannistra M, et al. High prevalence of hepatic steatosis and vascular thrombosis in COVID-19: A systematic review and metaanalysis of autopsy data. *World J Gastroenterol.* 2020; 26: 7693–7706. DOI: 10.3748/wjg.v26.1487693.
25. Sodeifian F, Seyedalhosseini ZS, Kian N, et al. Drug-Induced Liver Injury in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Front. Med.* 2021; 8: 731436. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.731436>
26. Kulkarni AV, Kumar P, Tevetiha HV. Systematic review with meta-analysis: Liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 52: 584–599. DOI: 10.1111/apt.15916.
27. Marjot T, Webb GJ, Barratt AS, et al. COVID-19 and liver disease: Mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18: 348–364. DOI: 10.1038/s41575-021-00426-4.
28. Säbescu DM, Kamal AM, Kamal CK, et al. Liver damage in the context of SARS-CoV-2, COVID-19 treatment and its effects on the liver. *J Med Life.* 2022; 15: 727–734. DOI: 10.25122/jml.2022-0177.
29. Roshanshad R, Roshanshad A, Fereidooni R, Hosseini-Benserjan M. COVID-19 and liver injury: Pathophysiology, risk factors, outcome and management in special populations. *World J Hepatol.* 2023; 15 (4): 441–459. DOI: 10.4254/wjh.v15.i4.441.
30. Yadav DK, Singh A, Zhang Q, et al. Involvement of liver in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2021; 70: 807–809. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322072.
31. Wijamprecha K, Ungrasert P, Panjwawatanaporn P, et al. COVID-19 and liver injury: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 33: 990–995. DOI: 10.1097/meg.00000000000001817.
32. Kovalic AJ, Satapathy SK, Thuluvath PJ. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2020; 14: 612–620. DOI: 10.1007/s12072-020-10078-2.
33. Oyelade T, Alqahtani J, Canciani G. Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2020; 5 (2): 80. DOI: 10.3390/tropicalmed5020080.
34. Nagarajan R, Krishnamoorthy Y, Rajaa S, Hariharan VS. COVID-19 Severity and Mortality Among Chronic Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prev Chronic Dis.* 2022; 19: E53. DOI: 10.5888/pcd.21.20228.
35. Calderwood AH, Calderwood MS, Williams JL, Dominitz JA. Impact of the COVID-19 Pandemic on utilization of EGD and colonoscopy in the United States: An analysis of the GIQuIC registry. *Tech Innov Gastrointest Endosc.* 2021; 23: 313–321. DOI: 10.1016/j.tige.2021.07.003.
36. Kim NJ, Rozenberg-Ben-Dror K, Jacob DA, et al. The COVID-19 pandemic highlights opportunities to improve hepatocellular carcinoma screening and diagnosis in a national health system. *Am J Gastroenterol.* 2022; 117: 678–684. DOI: 10.14309/ajg.00000000000001615.
37. Ji D, Qin E, Xu J, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol.* 2020; 73: 451–453. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.
38. Lopez-Mendez I, Aquino-Matus J, Gall SM. Association of liver steatosis and fibrosis with clinical outcomes in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Ann Hepatol.* 2021; 20: 100271. DOI: 10.1016/j.aohep.2020.09.015.
39. Targher G, Mantovani A, Byrne CD, et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut.* 2020; 69: 1545–1547. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321611.
40. Papagiouannilli I, Kotoulas SC, Pataka A, et al. COVID-19 and liver injury: An ongoing challenge. *World J Gastroenterol.* 2023; 29 (2): 257–271. DOI: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v29.i2.257>.
41. Marjot T, Buescher G, Sebode M, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2021; 74 (6): 1335–1343. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.021.
42. Lau G, Sharma M. Clinical practice guidance for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: APASL expert panel consensus recommendations. *Hepatol Int.* 2020; 14 (4): 415–28. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10054-w>
43. Marjot T, Moon AM, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol.* 2021; 74: 567–577. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.024.
44. Kim D, Adenijir N, Loff N, et al. Predictors of Outcomes of COVID-19 in Patients with Chronic Liver Disease: US Multi-center Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021; 19: 1469–1479.e19. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.09.027.
45. Dawood DRM, Salum GM, El-Meguid MA. The Impact of COVID-19 on Liver Injury. *Am J Med Sci.* 2022; 363: 94–103. DOI: 10.1016/j.amjms.2021.11.001.
46. Gameil MA Marzouk RE, Elsebaie AH, Rozaiq SE. Long-term clinical and biochemical residue after COVID-19 recovery. *Egypt Liver J.* 2021; 11 (1): 74. DOI: 10.1186/s43066-021-00144-1.
47. Huot N, Planchais C, Rosenbaum P. SARS-CoV-2 viral persistence in lung alveolar macrophages is controlled by IFN-γ and NK cells. *Nat Immunol.* 2023; 24 (12): 2068–2079. DOI: 10.1038/s41590-023-01661-4.
48. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topal EJ. Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023; 21: 133–146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2.
49. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021; 4: 601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.

Статья поступила / Received 30.11.23
Получена после рецензирования / Revised 05.12.23
Принята в печать / Accepted 05.12.23

Сведения об авторах

Левитан Болеслав Наумович, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования¹. Скорус: 7003706105. ORCID: 0000-0001-6725-8290

Сердюкова Татьяна Васильевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования¹. E-mail: 85tatyanka@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0842-0336

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней². E-mail: vskvortsov1@ya.ru. ORCID: 0000-0002-2164-3537

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Автор для переписки: Левитан Болеслав Наумович. E-mail: bolev@mail.ru

Для цитирования: Левитан Б.Н., Сердюкова Т.В., Скворцов В.В. Патология печени при COVID-19 после завершения пандемии: современный взгляд на проблему. Медицинский алфавит. 2023; (34): 10–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-10-15>

About authors

Levitin Boleslav N., DM Sci (habil.), head of Dept of Faculty Therapy and Occupational Diseases with a course of postgraduate education¹. Scopus: 7003706105. ORCID: 0000-0001-6725-8290

Serd'yukova Tatyana V., PhD Med, associate professor at Dept of Faculty Therapy and Occupational Diseases with a course of postgraduate education¹. E-mail: 85tatyanka@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0842-0336

Skvorcov Vsevolod V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Internal Diseases². E-mail: vskvortsov1@ya.ru. ORCID: 0000-0002-2164-3537

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Levitan Boleslav N. E-mail: bolev@mail.ru

For citation: Levitan B.N., Serdyukova T.V., Skvorcov V.V. Liver pathology in COVID-19 after end of pandemic: Modern view of problem. Medical alphabet. 2023; (34): 10–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-10-15>

Физическое развитие и минеральная плотность костной ткани детей с воспалительными заболеваниями кишечника

И. А. Бавыкина, В. С. Леднёва, Д. В. Бавыкин, Л. А. Титова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко»
Минздрава России, г. Воронеж

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Воспалительные заболевания кишечника могут служить причиной отставания в физическом развитии и снижением нутритивного статуса детей. Терапия глюкокортикоидами могут усугублять процесс формирования организма и снижать минерализацию костной ткани.

Материалы и методы. В исследование включены 24 ребенка в возрасте от 5 до 17 лет с воспалительными заболеваниями кишечника, из которых 19 пациентов не использовали глюкокортикоиды в терапии – 1 группа, и 2 группа – 5 детей, находящихся на гормональной терапии. Группы статистически значимо не отличались по возрасту и гендерному составу. С целью оценки уровня физического развития проведена оценка антропометрических показателей с использованием программы ANTHRO Plus. Минеральная плотность костной ткани оценивалась методом денситометрии. Статистическая обработка проведена с использованием статистических программ Statistica 6.0 и методов описательной статистики. Для сравнения независимых групп малого объема использован метод Манна – Уитни.

Результаты исследования. Проводилась оценка длины, массы тела и индекса массы тела, в результате установлено, что большинство пациентов, принимавших участие в исследовании, имели средний уровень физического развития в популяции. статистически значимых различий ни по одному критерию не выявлено ($p > 0,05$). При оценке МПКТ у детей с ВЗК, не использовавших в терапии заболеваний гормональную терапию, установлено, что уровень Z-Score в пределах референсных значений отмечался у 57,9% ($n = 11$) детей, ниже -2,49 имеет 1 (5,3%) ребенок и у 36,8% ($n = 7$) уровень Z-Score определялся в промежутке от -1,00 SD до -2,49 SD. Более половины пациентов второй группы не имели изменений МПКТ (60%; $n = 3$), значение Z-Score у 1 (20%) пациента соответствовало уровню остеопении и у 1 (20%) ребенка – остеопорозу. Отличий между группами и зависимости от физического развития, гендеря или возраста не найдено ($p > 0,05$).

Вывод. Установлено, что дети, вне зависимости от использования гормональной терапии, имеют схожие показатели в уровнях физического развития и костной минерализации. Отмечается значимость контроля за изучаемыми показателями для своевременной профилактики изменений.

Ключевые слова: антропометрия, денситометрия, болезнь Крона, язвенный колит, гормональная терапия, костная минерализация, дети.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Physical development and bone mineral density of children with inflammatory bowel diseases

I. A. Bavykina, V. S. Ledneva, D. V. Bavykin, L. A. Titova

Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

SUMMARY

Relevance. Inflammatory bowel diseases can cause a lag in physical development and a decrease in the nutritional status of children. Therapy with glucocorticosteroids can aggravate the process of formation of the body and reduce the mineralization of bone tissue.

Materials and methods. The study included 24 children aged 5 to 17 years with inflammatory bowel diseases, of which 19 patients did not use glucocorticosteroids in therapy – group 1, and group 2–5 children on hormone therapy. The groups did not differ statistically significantly in age and gender composition. In order to assess the level of physical development, an assessment of anthropometric indicators was carried out using the ANTHRO Plus program. Bone mineral density was assessed by densitometry. Statistical processing was carried out using Statistica 6.0 statistical programs and descriptive statistics methods. To compare independent groups of small volume, the method was used Mann-Whitney

Results. The evaluation of length, body weight and body mass index was carried out, as a result, it was found that the majority of patients who participated in the study had an average level of physical development in the population, no statistically significant differences were found by any criterion ($p > 0,05$). When assessing the BMD in children with IBD who did not use hormone therapy in the treatment of diseases, it was found that the Z-Score level within the reference values was observed in 57,9% ($n = 11$) children, 1 (5,3%) child has below -2,49 and in 36,8% ($n = 7$) the Z-Score level was determined in the range from -1,00 SD to -2,49 SD. More than half of the patients in group 2 had no changes in BMD (60%; $n = 3$), the Z-Score value in 1 (20%) patient corresponded to the level of osteopenia and in 1 (20%) child – osteoporosis. No differences were found between the groups and depending on physical development, gender or age ($p > 0,05$).

Conclusions. It was found that children, regardless of the use of hormone therapy they have similar indicators in the levels of physical development and bone mineralization. The importance of monitoring the studied indicators for the timely prevention of changes is noted.

Keywords: anthropometry, densitometry, Crohn's disease, ulcerative colitis, hormone therapy, bone mineralization, children.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there is no conflict of interest.

Актуальность

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются хроническим прогредиентным течением, требуют длительной терапии и сопровождаются значимым риском осложнений, а также зачастую необходимостью

оперативного вмешательства. Во всем мире отмечается рост числа заболевших ВЗК [1–3]. Ученными доказано, что пациенты с установленным диагнозом ВЗК в детском возрасте чаще страдают раком желудочно-кишечного тракта [4]. Поиск новых и оценка диагностических воз-

можностей имеющихся маркеров заболевания продолжается [5], а терапия ВЗК сосредоточена на использовании глюкокортикоидов, которые, как известно, обладают множеством нежелательных эффектов [3].

Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) может возникать как вследствие самого ВЗК, так и в результате остеорезорптивного действия при проведении гормональной терапии [6–8].

Денситометрия давно зарекомендовала себя в клинической практике диагностики МПКТ у пациентов, в том числе для проведения оценки костной плотности у детей с нарушением физического развития и соматической патологией. Определяющим показателем при оценке МПКТ у детей признан уровень Z-score, который при отсутствии патологических изменений, должен быть больше $-1,00 \text{ SD}$, остеопения диагностируется в диапазоне от $-1,00$ до $-2,49 \text{ SD}$, а о наличии остеопороза можно говорить при значении ниже $-2,5 \text{ SD}$ и наличии одного или более переломов в анамнезе. Результаты исследования обязательно должны быть сопоставлены с клинической картиной и интерпретированы лечащим врачом [9–11].

При проведении денситометрии 193 пациентам в возрасте от 2 до 18 лет с болезнью Крона при постановке диагноза и при передаче на диспансерный учет во взрослую поликлиническую сеть установлено, что на момент постановки диагноза у 36 (18,7%) пациентов была низкая МПКТ, а в конце наблюдения – у 31 (16%) пациента. При постановке диагноза только нарушение роста или низкий ИМТ были связаны с низкой МПКТ ($p < 0,0001$), а в конце наблюдения имела значение только кумулятивная доза кортикоидов ($p = 0,0100$) [12].

При этом особенности растущего и формирующегося детского организма могут усугублять скорость снижения МПКТ. При обследовании 49 детей с ВЗК и 245 взрослых пациентов контрольной группы с помощью периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения установлено, что пациенты детского возраста имеют значительно меньшую среднюю площадь кортикальной области ($126,1$ против $151,1 \text{ mm}^2$; $p < 0,001$), более низкую медиану общего vBMD ($296,7$ против $336,7 \text{ mg/cm}^3$; $p < 0,001$) и более низкую медиану vBMD кортикальной области ($854,4$ против $878,5 \text{ mg/cm}^3$; $p < 0,001$). Кроме того, дети, по сравнению с контрольной группой, имели более низкую среднюю объемную долю трабекул ($16,8$ против $18,2\%$; $p < 0,001$) и более тонкие срединные трабекулы ($0,084$ против $0,089 \text{ mm}$; $p < 0,001$). Физические упражнения не оказывали влияния на МПКТ [13]. Однако существуют исследования, демонстрирующие положительное влияние физических нагрузок на МПКТ при ВЗК у детей. I. Trivić с соавт. (2023) на основании результатов денситометрии, проведенной у 42 детей с ВЗК, отмечают увеличение МПКТ (с $0,959 \pm 0,023$ до $0,988 \pm 0,025 \text{ g/cm}^2$; $p < 0,001$) и массы тела (с $37,12 \pm 1,43$ до $38,75 \pm 1,61 \text{ kg}$; $p = 0,012$) при регулярных физических нагрузках в течение 6 месяцев [14].

Высокая распространенность низкой МПКТ у детей и подростков с ВЗК подчеркивает важность оценки МПКТ у этих пациентов на момент постановки диагноза и на протяжении всего курса их лечения. При постановке диагноза особое внимание следует уделять пациентам

с задержкой роста или низким ИМТ. Длительная терапия глюкокортикоидами, как основной клинический фактор риска, связанный с низкой МПКТ в течение заболевания, требует особого внимания педиатров.

Цель исследования: оценить состояние минеральной плотности костной ткани и физического развития у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от использования глюкокортикоидов в терапии заболевания.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 24 ребенка в возрасте от 5 до 17 лет, находящихся на стационарном лечении в детской клинической больнице ВГМУ имени Н. Н. Бурденко. В первую группу вошли 19 пациентов ВЗК (11 – с диагнозом «язвенный колит» и 7 – с болезнью Крона), не применявших гормональную терапию. Мальчиков – 11, девочек – 8, средний возраст детей – $10,2 \pm 3,2$ года. Вторую группу составили 5 пациентов с ВЗК (3 – с язвенным колитом и 2 – с болезнью Крона), получающих глюкокортикоиды на момент обследования. Из них – 3 мальчика и 2 девочки, средний возраст составил $12,2 \pm 2,5$ года. Ни у одного ребенка не было в анамнезе переломов. Всем детям был проведен анализ уровня физического развития с использованием программы ANTHRO Plus.

Пациентам обеих групп проведена оценка уровня МПКТ с использованием двойной рентгеновской абсорбциометрии (L_1 – L_4) на аппарате STRATOS dR (Франция) в соответствии с международной педиатрической референсной базой евразийской популяции с показателями Z-score. Статистический анализ выполнен с использованием статистических программ Statistica 6.0 и методов описательной статистики. Для сравнения независимых групп малого объема использован метод Манна – Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что среди детей первой группы ($n = 19$), что 79% ($n = 15$) обследованных имеют нормальный рост, равное количество пациентов (по 10,5%; $n = 2$) имели высокий и низкий рост. Во второй группе детей, использующих гормональную терапию, все 5 человек (100%) имеют нормальные значения Z-score длины тела для возраста. Статистически значимых отличий по данному параметру нет ($W = 54,5$; $p = 0,64$).

Около половины (57,9%; $n = 11$) детей, не применяющих терапию глюкокортикоидами, имели в пределах возрастной нормы показатели массы тела в зависимости от возраста. Недостаток массы тела диагностирован у 10,5% пациентов ($n = 2$), значения Z-score которых находились в интервале от -2 до -1 SDS , избыточная масса тела – в промежутке от $+1$ до $+2 \text{ SDS}$ определена у 15,8% ($n = 3$), и у 15,8% ($n = 3$) выявлено повышение массы тела выше 2 SDS , по критериям ВОЗ. Более половины пациентов второй группы (60%; $n = 3$) имели в пределах возрастной нормы показатель Z-score массы тела относительно возраста. По 1 (20%) ребенку указанный показатель находился в интервалах от -2 до -1 SDS и от 1 до 2 SDS . Результаты сопоставимы в обеих группах ($W = 29,0$; $p = 0,20$).

В результате оценки Z-score ИМТ, в зависимости от возраста, установлено, что среди пациентов первой группы имеют возрастную норму 57,9% ($n = 11$) обследованных, 5,3% ($n = 1$) – умеренную БЭН, 26,3% ($n = 5$) – избыток массы тела, и ожирение диагностировано у 10,5% ($n = 2$) пациентов. Схожая картина отмечается и во второй группе пациентов ($W = 48,0$; $p = 1,00$). 60% ($n = 3$) имеют по данному критерию возрастную норму, у 20% ($n = 1$) ИМТ соответствует диапазону от -2 до -1 SDS и у 20% ($n = 1$) – более 2 SDS.

Таким образом, выполненная оценка физического развития у детей с ВЗК позволяет сказать об отсутствии статистически значимых различий в частоте нарушений массы, длины тела или ИМТ. Это может быть связано с ограничениями, имеющимися в исследовании, в частности недостаточное число пациентов в выборке, отсутствие информации о кумулятивной дозе глюокортикоидов для более детального анализа воздействия данного фактора, отсутствием оценки калорийности рациона, физической активности и состава нутриентов детей.

При оценке МПКТ у детей с ВЗК, не использовавших в терапии заболеваний гормональную терапию, установлено, что уровень Z-score ниже $-2,49$ имеет 1 (5,3%) ребенок, при этом у пациента отмечается низкое дисгармоничное физическое развитие с недостатком массы тела. У 36,8% ($n = 7$) уровень Z-score определялся в промежутке от $-1,00$ SD до $-2,49$ SD и в пределах референсных значений отмечался у 57,9% ($n = 11$) детей.

Две трети пациентов второй группы не имели изменений МПКТ (60%; $n = 3$), значение Z-score у 1 (20%) пациента соответствовало уровню остеопении, и у 1 (20%) ребенка – остеопорозу. Группы статистически не отличались ($W = 50,0$; $p = 0,88$), а анализ взаимосвязи уровня МПКТ у пациентов обеих групп не выявил статистически значимых связей (табл. 1).

Несмотря на то что статистически значимых зависимостей не выявлено ни по одному из изучаемых параметров, можно отметить схожие тенденции распределения показателей денситометрии в зависимости от возраста у детей обеих групп, то есть с возрастом отмечается снижение МПКТ. Вероятно, при сохранении в целом физиологических темпов физического развития, на костную минерализацию оказывает влияние стаж заболевания. Выявленные тенденции в отношении влияния физического развития на ре-

Таблица 1

Оценка взаимосвязи уровня МПКТ с гендерными, возрастными и показателями физического развития

Критерий	1-я группа Z-score (МПКТ)		2-я группа Z-score (МПКТ)	
	r	p	r	p
Пол	0,4484	0,0571	0,0000	1,0000
Возраст	-0,2091	0,3750	-0,5000	0,3173
Z-score (длина тела / возраст)	0,3190	0,1760	0,7000	0,1615
Z-score (вес / возраст)	-0,1710	0,4682	0,7000	0,1615
Z-score (ИМТ / длина тела)	0,0185	0,9376	-0,3000	0,5485

зультаты денситометрии нашли статистически значимое подтверждение в работе Т.В. Габрусской с соавт. (2017) [15]. Авторами при изучении антропометрических показателей в зависимости от показателей МПКТ у пациентов детского возраста с ВЗК установлено, что линейный рост, вес и ИМТ имеют прямую корреляционную зависимость с костной минерализацией. Однако данные относительно негативного влияния гормональной терапии на физическое развитие и МПКТ [16, 17] в настоящем исследовании не нашли подтверждения, что может быть связано с указанными нами ранее ограничениями данного исследования.

Заключение

Гормональная терапия ВЗК занимает одно из ведущих мест в практике терапевтического сопровождения данной категории пациентов. Нельзя отрицать доказанное негативное влияние данных препаратов на процессы физического развития ребенка и костный метаболизм. В этой связи необходимо регулярно проводить оценку антропометрических показателей и уровня МПКТ у детей для оценки необходимости профилактики остеопороза и возможности снижение дозы глюокортикоидов, включения в терапию иммуносупрессоров или препаратов иммунобиологической терапии.

Список литературы / References

1. Hammer T., Langholz E. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Balance between East and West? A narrative review. *Dig Med Res.* 2020; 3: 48. <https://doi.org/10.21037/dmr-20-149>
2. Burisch J., Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015; 50 (8): 942-951. <https://doi.org/10.1097/mog.0b013e32836229fb>
3. Корниенко Е. А., Хавкин А. И., Федулова Е. Н. и др. Проект рекомендаций российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Кронга у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019 (11): 100-134. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-1711-100-134>
4. Kornienko E.A., Khavkin A.I., Fedulova E.N., et al. *Draft recommendations of the Russian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition on diagnosis and treatment of Crohn's disease in children. Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019; (11): 100-134. (In Russ). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-1711-100-134>
5. Вахитов Т. Я., Кононова С. В., Демьянова Е. В. и др. Выявление потенциальных биомаркеров воспалительных заболеваний кишечника с помощью нецелевой метаболомики сыворотки крови. *Вопросы детской диетологии.* 2022; 20 (6): 21-32. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-6-21-32>
6. Vakhitov T. Ya., Kononova S. V., Demyanova E. V., et al. Identification of candidate biomarkers for inflammatory bowel disease using non-targeted serum metabolomics. *Pediatric Nutrition.* 2022; 20 (6): 21-32. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-6-21-32>
7. Камалова А. А., Ханафина М. А., Гарина Г. А. Клинико-диагностическая ценность серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника у детей (обзор литературы). *Педиатрическая фармакология.* 2023; 20 (4): 309-317. <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2605>
8. Kamalova A.A., Khanafina M.A., Garina G.A. Clinical and Diagnostic Value of Inflammatory Bowel Diseases' Serological Markers in Children (Literature Review). *Pediatric Pharmacology.* 2023; 20 (4): 309-317. (In Russ). <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2605>
9. Safronenko AV, Kosenko VA, Demidova AA, Nazheva MI. Laboratory control of the osteoreactive effects of glucocorticoids in patients with purpose colitis. *Klin Lab Diagn.* 2021; 66 (6): 340-344. English. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-6-340-344>
10. Ratajczak-Pawlowska A.E., Hryhorowicz S., Szymczak-Tomczak A., et al. Genetic variants of MTHFR gene in relation to folic acid levels and bone mineral density in Polish patients with inflammatory bowel disease. *J Appl Genet.* 2023. <https://doi.org/10.1007/s13533-023-00792-6>
11. Jasiecka M., Grzybowska-Chlebowczyk U. Hypocalcemia and Vitamin D Deficiency in Children with Inflammatory Bowel Diseases and Lactose Intolerance. *Nutrients.* 2021; 13 (8): 2583. <https://doi.org/10.3390/nu13082583>
12. Жекайтайте Е. К., Кондратьева Е. И., Лошкова Е. В., Котова Ю. В., Ерохина М. И., Малиновская М. Г. Снижение минеральной плотности кости у детей. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18 (1): 111-123. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-1-111-123>
13. Zhekaite E. K., Kondratyeva E. I., Loshkova E. V., Kotova Yu. V., Erokhina M. I., Malinovskaya M. G. Decline in bone mineral density in children. Issues of Practical Pediatrics. (Clinical Practice in Pediatrics). 2023; 18 (1): 111-123. (In Russian). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-1-111-123>
14. Леднев С. А., Юррова И. Ю., Леднева В. С., Ульянова А. В., Разуваева Ю. Ю. Изменения плотности костной ткани у детей с ожирением по результатам лучевых диагностических методов. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2023; 22 (2): 178-183. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2023.2.24>
15. Lednev S. A., Yurova I. Yu., Ledneva V. S., Ulyanova L. V., Razuvaeva Yu. Yu. Changes in bone density in obese children according to the results of radiation diagnostic methods. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* 2023; 22 (2): 178-183. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2023.2.24>

11. Madhuchani D., Seneviratne S. V., Ward L. M. Bone health in childhood and adolescence: An overview on dual-energy X-ray absorptiometry scanning, fracture surveillance and bisphosphonate therapy for low-middle-income countries. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1082413. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1082413>
12. Rozes S., Guilmín-Crepon S., Alison M., Thomas E., Hugo J. P., Vidal J., Martínez-Vinson C. Bone Health in Pediatric Patients with Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021; 73 (2): 231–235. <https://doi.org/10.1097/mpg.00000000000003132>
13. Sigurdsson G. V., Schmidt S., Mellström D., Ohlsson C., Saalman R., Lorentzon M. Young Adult Male Patients with Childhood-onset IBD Have Increased Risks of Compromised Cortical and Trabecular Bone Microstructures. *Inflamm Bowel Dis.* 2023; 29 (7): 1065–1072. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac181>
14. Trivić I., Šilja S., Mišak Z., Nisećeo T., Batoč A. T., Hojsak I., Kolaček S. Impact of an exercise program in children with inflammatory bowel disease in remission. *Pediatr Res.* 2023; 93 (7): 1999–2004. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02362-8>
15. Габрушская Т.В., Ревнова М.О., Костик М.М. Предикторы низкой минеральной плотности кости у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 146 (10): 26–32. *Gabruskaya T.V., Revnova M.O., Kostik M.M. Predictors of low bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017; 146 (10): 26–32.
16. Бавыкина И. А., Звягин А. А., Вечеркин Д. В., Бавыкин Д. В. Показатели денситометрии при аутоиммунных заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей. *Врач.* 2016 (8): 28–30. *Bavykina I. A., Zvyagin A. A., Vecherkin D. V., Bavykin D. V. Densitometry indicators for autoimmune diseases of the gastrointestinal tract in children. Doctor.* 2016; (8): 28–30.
17. Габрушская Т. В., Кузмина Д. А., Костик М. М. Влияние глюкокортикоидероидов на состояние костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019 (5): 42–48. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-165-5-42-48> *Gabruskaya T. V., Kuzmina D. A., Kostik M. M. Influence of glucocorticosteroids on bone metabolism in children with inflammatory bowel disease. Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019 (5): 42–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-165-5-42-48>

Статья поступила / Received 30.11.23
Получена после рецензирования / Revised 04.12.23
Принята в печать / Accepted 05.12.23

Сведения об авторах

Бавыкина Ирина Анатольевна, д.м.н., доцент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии. E-mail: i-bavikina@yandex.ru. SPIN: 5677–2002. ORCID: 0000-0003-1062-7280

Леднёва Вера Сергеевна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской и паллиативной педиатрии. E-mail: lvsmmed@yandex.ru. SPIN: 8550–1250. ORCID: 0000-0002-8819-3382

Бавыкин Дмитрий Вадимович, к.м.н., доцент кафедры инструментальной диагностики. E-mail: bavykin_d@list.ru. SPIN: 6688–1397. ORCID: 0000-0003-7468–2485

Титова Лилия Александровна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой инструментальной диагностики. E-mail: lilitant@mail.ru. SPIN: 9157–4149. ORCID: 0000-0002-8421-3411

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

Автор для переписки: Бавыкина Ирина Анатольевна. E-mail: i-bavikina@yandex.ru

Для цитирования: Бавыкина И. А., Леднёва В. С., Бавыкин Д. В., Титова Л. А. Физическое развитие и минеральная плотность костной ткани детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Медицинский алфавит. 2023; (34): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-16-19>

About authors

Bavykina Irina A., DM Sci (habil.), associate professor at Dept of Faculty and Palliative Pediatrics. E-mail: i-bavikina@yandex.ru. SPIN: 5677–2002. ORCID: 0000-0003-1062-7280

Ledneva Vera S., DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Faculty and Palliative Pediatrics. E-mail: lvsmmed@yandex.ru. SPIN: 8550–1250. ORCID: 0000-0002-8819-3382

Bavykin Dmitry V., PhD Med, associate professor at Dept of Instrumental Diagnostics. E-mail: bavykin_d@list.ru. SPIN: 6688–1397. ORCID: 0000-0003-7468–2485

Titova Lilia A., DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Instrumental Diagnostics. E-mail: lilitant@mail.ru. SPIN: 9157–4149. ORCID: 0000-0002-8421-3411

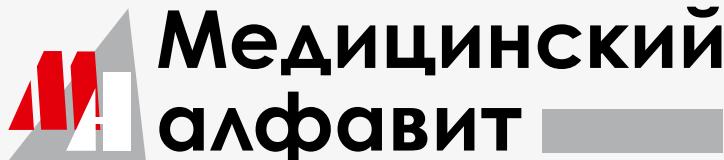
Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

Corresponding author: Bavykina Irina A. E-mail: i-bavikina@yandex.ru

For citation: Bavykina I. A., Ledneva V. S., Bavykin D. V., Titova L. A. Physical development and bone mineral density of children with inflammatory bowel diseases. Medical alphabet. 2023; (34): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-16-19>



Подписка на журнал 2024 год



«Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология»

Стоимость печатной версии журнала при подписке через редакцию составляет 700 руб. за номер, электронной версии – 500 руб. за номер. Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Рс № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. Москва

К/с 30101810400000000225

БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит»

Серия «Практическая гастроэнтерология» (4 выпуска в год).

Цена (в год): 2800 руб. (печатная версия) или 2000 руб. (электронная версия).

Как подпписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

Поражения полости рта при болезни Крона (клинический случай)

Ю.П. Успенский^{1,2}, Ю.А. Фоминых^{1,2}, А.А. Гнотов¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Болезнь Крона – это хроническое воспалительное заболевание кишечника, которое может поражать любую часть пищеварительного тракта – от рта до ануса. Поражения полости рта при болезни Крона являются одними из наиболее частых внекишечных проявлений этого заболевания и могут отражать различные аспекты патогенеза этого заболевания. Они могут быть вызваны специфическим гранулематозным воспалением в слизистой оболочке полости рта, могут быть связаны с синдромом мальабсорбции, а также с побочными эффектами лекарственной терапии БК. При БК также может возникать несколько внекишечных проявлений одновременно и появление одного из них повышает вероятность развития другого. Зачастую поражения полости рта могут ухудшать качество жизни пациентов и требовать специального лечения. Также в данной статье приведен клинический случай болезни Крона с рецидивирующим афтозным стоматитом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Крона, поражения полости рта, афтозный стоматит.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Oral lesions in Crohn's disease (clinical case)

Yu.P. Uspensky^{1,2}, Yu.A. Fominykh^{1,2}, A.A. Gnutov¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

²First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease that can affect any part of the digestive tract from the mouth to the anus. Oral lesions in oral Crohn's disease are the most common extraintestinal manifestations of this disease and may reflect various pathogenic diseases. They can cause specific granulomatous inflammation in the oral mucosa, may be caused by malabsorption in patients, and also with side effects of CD drug therapy. In CD, several extraintestinal manifestations can also occur at the same time, and the appearance of one of them increases the likelihood of developing another. Use of private sector services. Also, in this article there are cases of development of Crohn's disease with recurrent aphthous stomatitis.

KEYWORDS: Crohn's disease, oral lesions, aphthous stomatitis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

У значительной части пациентов с болезнью Крона (БК) может быть одно или несколько поражений полости рта. Поражения полости рта на фоне БК можно рассматривать в качестве внекишечных проявлений, связанных с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) или как прямое распространение патологического процесса на полость рта [1]. В целом внекишечные проявления могут существенно влиять на качество жизни и состояние пациента. Распространенность внекишечных проявлений колеблется от 6 до 47 %. У пациентов с перианальной БК, с поражением толстой кишки и у курильщиков отмечается повышенный риск развития внекишечных проявлений. Кроме того, у пациентов может развиваться несколько внекишечных проявлений одновременно и возникновение одного внекишечного проявления увеличивает риск развития другого внекишечного проявления.

Важную роль в патогенезе внекишечных проявлений играет запуск иммунологических реакций за счет общих эпигенов (например, кишечных бактерий и синовиальных оболочек). У пациентов с проявлениями внекишечных

заболеваний также имеется выраженная генетическая предрасположенность, была продемонстрирована связь между внекишечными проявлениями и локусами главного комплекса гистосовместимости [4, 5].

Поражения полости рта при БК могут отражать различные аспекты патогенеза этого заболевания. Они могут быть вызваны специфическим гранулематозным воспалением в слизистой оболочке полости рта, могут быть связаны с нарушением всасывания питательных веществ, а также с побочными эффектами лекарственной терапии БК (табл. 1). Внекишечные проявления в полости рта могут как предшествовать кишечным проявлениям, так и возникать одновременно либо после возникновения кишечных проявлений.

К специфическим поражениям полости рта при болезни Крона относятся диффузный отек губ и щек, гранулематозный хейлит, изъязвление слизистой оболочки в виде «бульжной мостовой» и индуративные полиповидные образования слизистой оболочки. Специфические поражения характеризуются макроскопическим сходством

Таблица 1
Поражения полости рта при БК (по [7] с дополнениями)

Специфичные проявления	<ul style="list-style-type: none"> • Диффузный отек губ и щек • Изъязвление слизистой оболочки в виде «бульжной мостовой» • Гранулематозный хейлит • Индуративные полиповидные образования слизистой оболочки • Глубокие линейные язвы • Вегетирующий пиостоматит
Неспецифичные проявления	<ul style="list-style-type: none"> • Афтозные язвы • Ангулярный хейлит • Кариес • Гингивит • Пародонтит • Красный плоский лишай • Дисфагия • Сухость во рту • Галитоз • Лимфаденопатия • Изменения вкуса • Глоссит • Кандидоз

афтозного стоматита при болезни Крона ассоциировано с обострениями основного заболевания, в то время как при язвенном колите такой связи не отмечается. [15, 16].

Ангулярный хейлит клинически проявляется эритемой с болезненными трещинами и язвами в уголках рта. Ангулярный хейлит и глоссит при ВЗК могут возникать вследствие развития железодефицитной анемии и В₁₂-дефицитной анемии, а также в результате бактериальной или грибковой инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии [5].

У пациентов с ВЗК значительно чаще встречался кариес зубов по сравнению со здоровыми лицами, что может быть связано с нарушениями пищевого поведения и нарушением всасывания кальция на фоне основного заболевания [17]. Синдром мальнутриции выявляется у 23 % амбулаторных пациентов и до 85 % госпитализированных пациентов с ВЗК и может приводить, помимо прочего, к развитию дефицита цинка, витамина А и С. Клинический дефицит витамина А может проявляться в виде ангулярного хейлиста, атрофии и сухости слизистой оболочки рта. Дефицит витамина С, в свою очередь, может проявляться в виде генерализованного отека десен и кровоточивости десен, изъязвлений, увеличения подвижности зубов, а также повышает риск развития пародонтита. Дефицит цинка клинически может проявляться в виде эрозий, язв и трещин, шелушиящихся высыпаний на губах, синдрома жжения во рту и изменения вкуса [5, 18].

Поражения полости рта при ВЗК также могут быть обусловлены побочными эффектами лекарственных средств, применяемых для индукции ремиссии и поддерживающей терапии. На фоне приема сульфасалазина возможно развитие лихеноидной реакции в полости рта, появление металлического привкуса [19, 20]. Прием глюкокортикоидов, азатиоприна, 6-меркаптопурина, метотрексата повышает риск инфекционных осложнений в полости рта, прежде всего оппортунистической грибковой инфекции *Candida albicans* [21]. Азатиоприн и метронидазол также могут вызывать преходящие нарушения вкуса [20, 22]. Терапия азатиоприном, 6-меркаптопурином

с поражением слизистой оболочки тонкой и толстой кишки при болезни Крона, а также наличием неказеозных гранулем при микроскопическом исследовании биоптатов [6].

Диффузный отек губ и щек – это одно из частых специфических проявлений БК полости рта. В патологический процесс могут вовлекаться губы, слизистые оболочки щек и мягкие ткани лица. Отек имеет плотную консистенцию, чаще безболезненный, стойкий. В некоторых случаях отек может искажать черты лица и существенно ухудшать качество жизни. Чаще всего отек локализуется на одной губе, но иногда может распространяться на обе губы. При этом верхняя и нижняя губы поражаются с одинаковой частотой. Кроме того, у многих пациентов с выраженным отеком губ могут появляться глубокие болезненные вертикальные трещины.

Гранулематозное воспаление слизистой оболочки полости рта характеризуется формированием гранулем, отеком и утолщением слизистой оболочки полости рта. Эти изменения могут имитировать внешний вид «бульжной мостовой» при осмотре полости рта и имеют сходство с отеком слизистой оболочки кишечника при эндоскопии. Наиболее часто подобные изменения наблюдаются на слизистых оболочках щек, причем пораженные участки чередуются с участками нормальной слизистой оболочки, образуя складки.

Глубокие линейные изъязвления, окруженные гиперпластическими краями, обычно располагаются в преддверии полости рта [8].

Индуративные полиповидные образования слизистой оболочки можно наблюдать в различных местах ротовой полости. Они представляют собой небольшие локализованные отеки слизистой оболочки, часто протекающие бессимптомно [9].

Гранулематозный хейлит (хейлит Мишера) является моносимптомной формой орофациального гранулематоза. Это редкое состояние, чаще проявляющееся в молодом возрасте [10, 11]. Орофациальный гранулематоз (синдром Мелькерсона – Розенталя) включает в себя гранулематозный хейлит Мишера, парез лицевого нерва и формирование складчатого языка (*lingua plicata*) [12]. При этом, по мнению ряда авторов, орофациальный гранулематоз является идиопатическим заболеванием и при выявлении у пациента системного гранулематозного заболевания, в частности болезни Крона, лежащего в основе данных изменений, диагноз должен быть пересмотрен в пользу внекишечных проявлений болезни Крона [13, 14].

К неспецифическим проявлениям при БК относятся афтозный стоматит, ангулярный хейлит, кариес, гингивит, пародонтит, красный плоский лишай, дисфагия, сухость во рту, галитоз, лимфаденопатия, изменения вкуса, глоссит, кандидоз.

Афтозный стоматит – наиболее часто встречающееся поражение полости рта при БК. Так, частота афтозного стоматита у пациентов с БК достигает 30–50 %. Это состояние характеризуется появлением множественных болезненных мелких язв в полости рта, которые могут затруднять прием пищи. По данным литературы, течение

Таблица 2
Поражения полости рта, связанные с приемом лекарств
(по [1] с дополнениями)

Поражения полости рта, связанные с приемом лекарств	
Адалимумаб	Инфекции, ангидровотический отек, парадоксальные реакции
Азатиоприн	Синдром Шегрена
Будесонид	Глоссит, сухость во рту
Цертолизумаб пегол	Ангионевротический отек, синдром Стивенса – Джонсона, парадоксальные реакции
Холестирамин	Глоссит, изменение вкуса, изменения зубов, кровоточивость десен
Циклоспорин	Гингивит, гиперплазия десен
Ципрофлоксацин	Ангионевротический отек, синдром Стивенса – Джонсона, кандидоз полости рта, потеря вкуса
Инфликсимаб	Инфекции, ангионевротический отек, парадоксальные реакции
Лоперамид	Ангионевротический отек, синдром Стивенса – Джонсона, сухость во рту
Месалазин	Стоматит, сухость во рту, изменение вкуса
Метотрексат	Стоматит, гингивит
Метронидазол	Металлический привкус, глоссит, стоматит, кандидоз, сухость во рту
Преднизолон	Оральный кандидоз
Микоферолата мофетил	Синдром Шегрена
Сульфасалазин	Ангионевротический отек, стоматит, синдром Стивенса – Джонсона, изменение вкуса
Такролимус	Синдром Шегрена



Рисунок. Афтоязыкит.

и метотрексатом может сопровождаться развитием афтоязыкита и гингивита [23]. ЛихенOIDная реакция в полости рта также может наблюдаться при назначении препаратов генно-инженерной биологической терапии, таких как инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб [19].

Клинический случай

Пациент *K.*, 24 года, предъявляет жалобы на учащение стула до четырех раз в сутки, V–VI тип по Бристольской шкале, с примесью видимой крови и слизи, на боли

в нижних отделах живота, на ложные позывы к дефекации, на снижение веса на 10 кг за последний год, на афты слизистой оболочки полости рта.

Анамнез заболевания: с детства рецидивирующий афтоязыкит, около 7 месяцев назад появились вышеописанные жалобы, за медицинской помощью не обращался. Месяц назад на фоне погрешности в диете – ухудшение самочувствия в виде увеличения интенсивности болей в животе, учащения стула. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность не отягощена.

Физикальное обследование: состояние удовлетворительное, рост 190 см, вес 65 кг, ИМТ 18 кг/м² – недостаточная масса тела. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. При осмотре полости рта определяется крупная афта на слизистой оболочке мягкого неба (см. рис.). Периферических отеков нет, вены шеи не набухшие. Аускультация легких: дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. АД – 116/70 мм рт. ст., ЧСС – 68 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастральной области, болезненность при пальпации нисходящей ободочной кишки, печень не увеличена. Мочеиспускание свободное, безболезненное, дизурии нет.

Выполнена ФКС: слизистая толстой кишки во всех отделах розовая, блестящая, сосудистый рисунок сохранен. В терминальном отделе подвздошной кишки и в слепой кишке слизистая отечная, очагово гиперемирована с лимфоидной гиперплазией и множественными острыми эрозиями до 3 мм с перифокальным воспалением. Гистологическое исследование: сегментарный илеит, колит, морфологическая картина соответствует болезни Крона. ASCA положительные, СРБ 17,3 мг/л. Установлен диагноз болезни Крона, назначены системные глюкокортикоиды, иммуносупрессоры, однако отмечалась непереносимость в виде лекарственного поражения печени. В дальнейшем была инициирована терапия генно-инженерным биологическим препаратом устекинумаб. После достижения клинической ремиссии произошло заживление афтоязыкита. Как и в данном случае, чаще всего клиническая ремиссия ВЗК приводит к купированию поражений полости рта. Однако в случае, если этого не происходит, к терапии могут добавляться препараты местного действия, включающие в себя глюкокортикоиды, такролимус, средства для полоскания рта с 5-АСК, местные анестетики, нестероидные противовоспалительные пасты и антисептики, антибиотики (нистатин, кетоконазол, клотrimазол). Также могут применяться препараты железа, В₁₂, фолиевой кислоты и цинка. В тяжелых случаях возможно назначение препаратов генно-инженерной биологической терапии [5, 24].

У пациентов с БК часто встречаются поражения полости рта, которые отличаются значительным клиническим разнообразием. Также поражения полости рта могут повлечь за собой тяжелые инвалидизирующие последствия не только из-за изнуряющей клинической симптоматики, но и из-за косметических дефектов, в особенности у молодых пациентов. Большая часть поражений полости рта легко поддаются лечению и купируются на фоне адек-

ватной терапии БК, однако в некоторых случаях может потребоваться эскалация медикаментозной терапии или даже хирургическое вмешательство, что определяет необходимость междисциплинарного подхода.

Список литературы / References

1. Katsanis KH, Torres J, Roda G, Brygo A, Delaporte E, Colombel JF. Review article: Non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jul; 42 (1): 40–60. DOI: 10.1111/apt.13217. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25917394.
2. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Майорова О.В., Фоминых Ю.А. Воспалительные заболевания кишечника и ожирение: современное состояние проблемы. *Медицинский алфавит.* 2020; 37: 29–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-29-34>.
3. Успенский Ю.Р., Иванов С.В., Майорова О.В., Фоминих Ю.А. Inflammatory bowel disease and obesity: Current state of issue. *Medical Alphabet.* 2020; (37): 29–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-29-34>.
4. А. В. Веселов, Е. А. Белоусова, И. Г. Бакулин и др. Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями (на примере язвенного колита и болезни Крона) в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020. Т. 28. № 2. С. 1137–1145. DOI: 10.32687/0869-866x-2020-28-s2-1137–1145. (In Russ)
5. A. V. Veselov, E. A. Belousova, I. G. Bakulin i dr. Assessment of the economic burden and the current state of the organization of drug provision for patients with immunoinflammatory diseases (using the example of ulcerative colitis and Crohn's disease) in the Russian Federation. *Problems of social hygiene, health care and history of medicine.* 2020. Vol. 28. No. 2. Pp. 1137–1145. DOI: 10.32687/0869-866x-2020-28-s2-1137–1145. (In Russ)
6. Ю. П. Успенский, К. Н. Наджафова, Ю. А. Фоминых и др. Экстраинтестинальные поражения при воспалительных заболеваниях кишечника: фокус на гепатобилиарную систему. *Фарматека.* 2021; 28 (2): 36–42. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.2.36–42.
7. Yu. P. Uspenskii, K. N. Nadzhafova, Yu. A. Fominykh et al. Extraintestinal lesions in inflammatory bowel diseases: Focus on the hepatobiliary system. *Pharmateka.* 2021; 28 (2): 36–42. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.2.36–42. (In Russ)
8. Muhić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (25): 5655–67. DOI: 10.3748/wjg.v22.i25.5655.
9. Tan CX, Brand HS, de Boer NK, Forouzanfar T. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's disease. *Br Dent J.* 2016; 221 (12): 794–799. DOI: 10.1038/sj.bdj.2016.954. PMID: 27982000.
10. Lauritano D, Boccadiri E, Di Stasio D, Della Vella F, Carinci F, Lucchesi A, Petrucci M. Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2019; 9 (3): 77. DOI: 10.3390/diagnostics9030077.
11. Chi AC, Neville BW, Krayer JW, Gonsalves WC. Oral manifestations of systemic disease. *Am Fam Physician.* 2010; 82 (11): 1381–8. PMID: 21121523.
12. Jurge S, Hegarty AM, Hodgson T. Orofacial manifestations of gastrointestinal disorders. *Br J Hosp Med (Lond).* 2014 Sep; 75 (9): 497–501. DOI: 10.12968/hmed.2014.75.9.497. PMID: 25216165.
13. Al-Hamad A, Porter S, Fedele S. Orofacial Granulomatosis. *Dermatol Clin.* 2015; 33 (3): 433–46. DOI: 10.1016/j.det.2015.03.008. Epub 2015 May 6. PMID: 26143423.
14. Робакидзе Н. С. Современные представления о патогенезе сочетанных заболеваний полости рта и желудочно-кишечного тракта. *Институт стоматологии.* 2020; 89: 64–65.
15. Robakidze N. S. Modern ideas about the pathogenesis of combined diseases of the oral cavity and gastrointestinal tract. *Institute of Dentistry.* 2020; 89: 64–65.(In Russ.)
16. Робакидзе Н. С. Анализ течения рецидивирующего афтозного стоматита у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Институт стоматологии.* 2016; 1 (70): 58–59.
17. Robakidze N. S. Analysis of the course of recurrent aphthous stomatitis in patients with inflammatory bowel diseases. *Institute of Dentistry.* 2016; 1 (70): 58–59 (In Russ.)
18. Grössner-Schreiber B, Fetter T, Hedderich J, Kocher T, Schreiber S, Jepsen S. Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2006; 33 (7): 478–84. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2006.00942.x.
19. С. В. Иванов, Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых, И. Е. Хорошилов. Анемия при язвенном колите:營養ные аспекты. *Медицина: теория и практика.* 2018; 3 (1): 34–35.
20. S. V. Ivanov, Yu. P. Uspenskii, Yu. A. Fominykh, I. E. Khoroshilov. Anemia in ulcerative colitis: nutritional aspects. *Medicine: theory and practice.* 2018; 3 (1): 34–35 (In Russ.)
21. Yuan A, Woo SB. Adverse drug events in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 119 (1): 35–47. DOI: 10.1016/j.oooo.2014.09.009. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25442252.
22. С. М. Горобец, И. Г. Романенко, А. А. Джерелей и др. Стоматологические аспекты проявления нежелательных лекарственных реакций. *Таврический медико-биологический вестник.* 2018; 21 (3): 166–174.
23. S. M. Gorobets, I. G. Romanenko, A. A. Dzherelai et al. Dental aspects of the manifestation of adverse drug reactions. *Tauride Medical and Biological Bulletin.* 2018; 21 (3): 166–174. (In Russ.)
24. Dave M, Purohit T, Razonable R, Loftus EV Jr. Opportunistic infections due to inflammatory bowel disease therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20 (1): 196–212. DOI: 10.1097/mib.0b013e3182a827d2. PMID: 24051931.
25. Ellul P, Vella V, Vassallo M. Reversible dysgeusia attributed to azathioprine. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102 (3): 689. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01040_6.x. PMID: 17335457.
26. Д. И. Трухан, В. В. Голошибина, Л. Ю. Трухан. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при гастроэнтерологических заболеваниях. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015; 3 (115): 90–93.
27. D. I. Trukhan, V. V. Goloshubina, L. Yu. Trukhan. Changes in organs and tissues of the oral cavity in gastroenterological diseases. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2015; 3 (115): 90–93 (In Russ.)
28. Ribaldone DG, Brigo S, Mangia M, Saracco GM, Astegiano M, Pellicano R. Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Disease and the Role of Non-Invasive Surrogate Markers of Disease Activity. *Medicines (Basel).* 2020; 7 (6): 33.

Статья поступила / Received 20.08.23
Получена после рецензирования / Revised 23.10.23
Принята в печать / Accepted 04.12.23

Сведения об авторах

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии им. проф. В. А. Вальдмана¹, проф. кафедры внутренних болезней стоматологического факультета². E-mail: uspenskiy65@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6434-1267

Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., доцент, проф. кафедры факультетской терапии им. проф. В. А. Вальдмана¹, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета². E-mail: jaf@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2436-3813

Гнотов Александр Александрович, ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана¹. E-mail: alexandr.gnотов@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3353-8232

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Гнотов Александр Александрович.
E-mail: alexandr.gnотов@mail.ru

Для цитирования: Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнотов А.А. Поражения полости рта при болезни Крона (клинический случай). *Медицинский алфавит.* 2023; (34): 20–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-20-23>

About authors

Uspensky Yuri P., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy n.a. professor V. A. Waldman¹, professor at Dept of Internal Medicine of Faculty of Dentistry². E-mail: uspenskiy65@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6434-1267

Fominykh Yulia A., DM Sci (habil.), associate professor, professor at Dept of Faculty Therapy n.a. professor V. A. Waldman¹, associate professor at Dept of Internal Medicine of Faculty of Dentistry². E-mail: jaf@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2436-3813

Gnотов Александр А., assistant at Dept of Faculty Therapy n.a. professor V. A. Waldman¹. E-mail: alexandr.gnотов@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3353-8232

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

²First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Gnотов Александр А. E-mail: alexandr.gnотов@mail.ru

For citation: Uspensky Yu. P., Fominykh Yu. A., Gnотов A. A. Oral lesions in Crohn's disease (clinical case). *Medical alphabet.* 2023; (34): 20–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-20-23>

Диарея при COVID-19: причины и подходы к терапии

П. В. Чухляев^{1,2}, Д. А. Хавкина^{1,2}, Ж. Ж. Жанибеков³, Т. А. Руженцова¹

¹ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

²ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи имени А. С. Пучкова Департамента здравоохранения Москвы»

³Республиканская детская инфекционная больница Республики Каракалпакстан, г. Нукус, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты исследования частоты диарейного синдрома у пациентов с подтвержденным ПЦР-тестом на COVID-19. Подробно рассмотрены патогенез диареи и его отличия от других ОРВИ в обзорной части статьи.

Цель исследования. Изучить частоту регистрации (встречаемости), особенности и результаты патогенетической комплексной терапии диареи у пациентов с подтвержденным ПЦР-тестом на COVID-19.

Материалы и методы. Проанализировано 286 историй болезней пациентов, мужчин и женщин в возрасте от 18–96 лет, получавших лечение амбулаторно в Москве, а при ухудшении состояния госпитализировавшихся в ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ» в период с июня 2020 по февраль 2021 года в связи с подтвержденным диагнозом COVID-19. Все пациенты получали терапию COVID-19 в соответствии с действующими на момент исследования «Временными методическими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике COVID-19» (версии 6–15) – противовирусную, симптоматическую, противовоспалительную, антибактериальную и антикоагулянтную терапию. При наличии диареи в большинстве случаев назначали регидратационные растворы и энтеросорбенты.

Результаты. По результатам анализа, у 72 (25,0%) пациентов была отмечена диарея. У 4 (1,4%) пациентов она была единственным симптомом COVID-19, у 15 (20,8%) – манифестирующим с последующим присоединением и нарастанием катаральных симптомов и проявлений интоксикации. В большинстве случаев (у 53 пациентов – 73,6%) диарейный синдром появлялся одновременно с другими жалобами или несколько позднее.

Выводы. 1). По данным проведенного исследования, COVID-19 у 25% пациентов сопровождается диареей, в большинстве случаев водянистого характера. 2). У пациентов при COVID-19 возможен различный патогенез диарейного синдрома. 3). Применение регидратационных растворов с дополнительными компонентами, цитомукопротективная и пробиотическая терапия позволяют сократить период диареи у пациентов с COVID-19 до 1–3 суток и препятствуют неблагоприятным последствиям.

Ключевые слова: диарея, диарейный синдром, желатина таннат, желудочно-кишечный тракт, пробиотики, регидратационные растворы, цитомукопротектор, пробиотические штаммы LGG® и BB-12®, COVID-19.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diarrhea in COVID-19: Causes and approaches to therapy

П. В. Чухляев^{1,2}, Д. А. Хавкина^{1,2}, Ж. Ж. Жанибеков³, Т. А. Руженцова¹

¹Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. G. N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

²Ambulance and Medical Emergency Care Station n.a. A.S. Puchkov, Moscow, Russia

³Republican Childrens' Infectious Diseases Hospital of the Republic of Karakalpakstan, Nukus, Uzbekistan

SUMMARY

The article presents the results of a study of the frequency of diarrheal syndrome in patients with COVID-19. The pathogenesis of diarrhea and its differences from other acute respiratory infections are considered in detail, including on a clinical example.

Objective. To study the frequency of registration, features and results of pathogenetic therapy for diarrhea in patients with confirmed COVID-19.

Materials and methods. 286 case histories of male and female patients aged 18–96 years old who received outpatient treatment from June 2020 to February 2021 in connection with the confirmed diagnosis of COVID-19 were analyzed.

Results. Diarrhea was noted in 72 (25.0%) patients. In 4 (1.4%) patients, it was the only symptom of COVID-19, in 15 (20.8%) – manifesting, followed by the addition and increase of catarrhal symptoms and manifestations of intoxication. In most cases (in 53 patients – 73.6%), diarrheal syndrome appeared simultaneously with other complaints or somewhat later.

Conclusions. 1). According to the study, COVID-19 in 25% of patients is accompanied by diarrhea, in most cases of a watery nature. 2). Different pathogenesis of diarrheal syndrome is possible in patients with COVID-19. 3). The use of rehydration solutions with additional components, cytomucoprotective and probiotic therapy can reduce the period of diarrhea in patients with COVID-19 to 1–3 days and prevents adverse effects.

KEYWORDS: COVID-19, diarrhea, diarrheal syndrome, gelatin tannate, gastrointestinal tract, probiotics, rehydration solutions, cytomucoprotector.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Инфекционные заболевания различной этиологии нередко сопровождаются развитием диареи. При типичных кишечных инфекциях, к которым относятся дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, ротавирусная и норовирусная инфекции, диарейный синдром развивается как основное закономерное проявление за-

болевания [1]. Однако представители большого ряда возбудителей способны вызывать различную клиническую картину, обуславливая как нарушения функции желудочно-кишечного тракта, так и респираторные и другие проявления. Широкий спектр клинических симптомов доказан, пожалуй, в первую очередь для энтеровирусной

инфекции. В то же время нередко отмечается разнообразие симптоматики у пациентов с уточненной адено-вирусной, реовирусной и другой этиологией инфекционного процесса [2–5].

Безусловно, диарейный синдром может развиваться не только в результате непосредственного взаимодействия возбудителя с клетками структур желудочно-кишечного тракта. Возможно опосредованное действие при нарастании интоксикации, изменениях состава микробиома, нарушении кровоснабжения органов, а также при тяжелом течении с поражением различных других органов и систем. Диарея может стать закономерным проявлением дисбиоза при применении антибактериальной терапии. В ряде случаев диарейный синдром становится результатом негативного действия препаратов на печень и желчевыводящие пути (например, при развитии сладж-синдрома у пациентов на фоне применения цефалоспоринов, гепатотоксического эффекта клавулановой кислоты), при раздражающем действии на слизистую оболочку (например, при приеме ацетилсалициловой кислоты) или при развитии мотилинподобного действия (например, при назначении макролидов).

Диарейный синдром развивается в любом возрасте, как у детей, так и у взрослых, по схожим механизмам. Механизмы развития его практически одинаковы. Безусловно, диарея опасна в первую очередь для детей, поскольку из-за гораздо меньшего объема циркулирующей крови, физиологических особенностей, заключающихся в незрелости адаптационных возможностей, быстро возникает обезвоживание с высокой вероятностью гиповолемического шока и летального исхода. В настоящее время в мире диареи по-прежнему остаются одной из ведущих причин гибели детей в возрасте до 5 лет. В то же время и у детей более старшего возраста, и у взрослых диарейный синдром может стать причиной ухудшения состояния вплоть до летального исхода.

При появлении нового варианта коронавируса *SARS-CoV-2* уже в первые месяцы анализ клинической картины у пациентов показал, что этот возбудитель пополнил большое число ранее известных этиологических факторов диарейного синдрома во всех возрастных группах. При COVID-19 диарея может быть как манифестирующим, так и единственным или основным симптомом заболевания [6–8]. Исследования, проведенные в период циркуляции уханьского и альфа- штаммов, подтвердили вероятность различных механизмов патогенеза диареи при COVID-19. Учеными было доказано прямое взаимодействие вируса с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа, которые находятся во многих органах, включая желудочно-кишечный тракт [7]. Были представлены данные, подтверждающие нарушения состава микробиома у пациентов при COVID-19, в том числе при отсутствии терапии [6, 8]. В ряде случаев у госпитализированных больных отмечался гемоколит [8], который мог быть следствием нарушений кровоснабжения или выраженного роста условно патогенной флоры на фоне дисбиоза.

С учетом имеющихся противоречивых данных о частоте развития и генезе диареи при COVID-19, очевидна необходимость проведения исследований для оценки распространенности диарейного синдрома, его особенностей и ответа на проводимую терапию.

Цель исследования: изучить частоту регистрации, особенности и результаты патогенетической терапии при диарее у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 286 историй болезней пациентов с подтвержденным COVID-19, обратившихся за амбулаторной медицинской помощью в медицинские учреждения г. Москвы (ООО «Городской центр медицинских исследований», ЗАО «Интергрупп», ЗАО «Медси») с июня 2020 по февраль 2021 года. При ухудшении состояния пациентов госпитализировали в ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ» или в клинику ЗАО «Медси». Период для анализа был выбран в связи с появлением в тот период результатов исследований, подтвердивших эффективность одних противовирусных препаратов (умифеновира, фавипиравира, назального интерферона) и неэффективность с преобладанием побочных действий других лекарственных средств (ритонавира / лопинавира и других). С учетом обновленных данных были скорректированы «Временные методические рекомендации диагностике, лечению и профилактике COVID-19». Период пандемии, оцениваемый в ретроспективном анализе, не включает в себя периода массовой вакцинации и повторных случаев заболеваний новой коронавирусной инфекцией, что позволяет, с одной стороны, исключить возможное влияние иммунитета на клиническую картину заболевания, а с другой стороны, позволяет оценить потенциальные свойства других новых штаммов.

В анализ были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 96 лет, не имевшие декомпенсированных соматических заболеваний и патологии органов желудочно-кишечного тракта в анамнезе. В исследование не включались пациенты с синдромом раздраженного кишечника, неспецифическим язвенным колитом, ранее диагностированными хроническими гастритами, гастроэнтеритами, колитами, язвенной болезнью.

Длительность COVID-19 у пациентов составляла от 1 до 6 дней с момента появления первых симптомов. У большинства (56 %) из них была выявлена средняя степень тяжести заболевания, легкая степень – у 44 %. При наличии признаков тяжелого или крайне тяжелого течения пациенты в исследование не включались. Во всех случаях диагноз был подтвержден по наличию вируса *SARS-CoV-2* в мазке из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Все пациенты получали терапию COVID-19 в соответствии с действующими на момент исследования «Временными методическими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике COVID-19» (версии 6–9). Из препаратов с противовирусным действием назначали фавипиравир

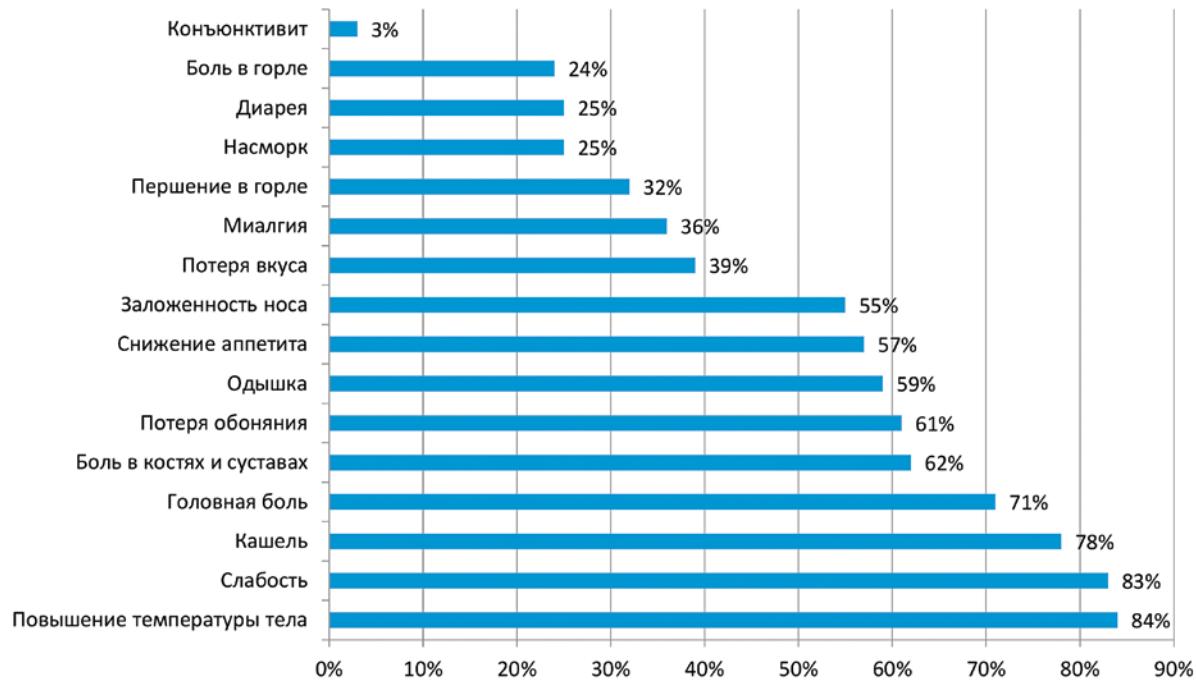


Рисунок. Частота различных клинических симптомов у пациентов с COVID-19 (n = 286; %).

(168 пациентам), умифеновир (56 пациентам), гидроксихлорохин (22 пациентам), риамиловир (14), ингавирин (6), 20 пациентов не получали этиотропной терапии. Большинство больных получали жаропонижающие (парацетамол), муколитическую (ацетилцистеин или амброксол), антикоагулянтную (ривароксабан, или апиксабан, или эноксапарин), по показаниям – противовоспалительную (барицитиниб, или дексаметазон, или будесонид) и антибактериальную терапию. При наличии диареи в большинстве случаев назначали регидратационные растворы и энтеросорбенты. Пробиотическая терапия назначалась редко в связи с отсутствием на тот момент рекомендаций по их применению при новой коронавирусной инфекции.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 12 с использованием двустороннего Z-критерия. Уровень статистической значимости различий считался достигнутым при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Диарея была зарегистрирована у четверти (25 %) пациентов при подтвержденном COVID-19. Как видно на рисунке, диарейный синдром встречался примерно с такой же частотой, как и характерные для респираторных вирусных инфекций в целом симптомы: насморк (25 %), боль в горле (24 %) першение в горле (32 %). В то же время наиболее часто отмечались симптомы интоксикации: повышение температуры тела, слабость, головная боль, боли в костях и суставах ($p < 0,05$).

У многих пациентов отмечали кашель и одышку, которые, как правило, сопутствовали той или иной степени поражения легких, по данным компьютерной томографии.

Диарея у 4 (1,4%) пациентов была единственным симптомом COVID-19, а у 15 (20,8%) – манифестирующим с последующим присоединением и нарастанием ката-

ральных симптомов и проявлений интоксикации. В большинстве случаев – у 53 (73,6 %) пациентов – диарейный синдром появлялся одновременно с другими жалобами или несколько позднее.

У абсолютного большинства пациентов отмечался водянистый стул, от 3 до 8 раз в сутки, без примесей. Нередко пациенты жаловались на плохой аппетит, желание употреблять только фрукты и овощи, что, по-видимому, было связано с интоксикацией и, безусловно, не рекомендовалось в связи с диареей. У 7 пациентов регистрировали гемоколит, развившийся после начала приема антибактериальных препаратов, что, по-видимому, было связано с ростом условно патогенной флоры.

Как известно, вирусную и бактериальную этиологию можно предположить по характеру стула и наличию примесей. Для вирусных инфекций характерна водянистая диарея без примесей, что наблюдалось у большинства пациентов и было связано с непосредственным действием SARS-CoV-2 в кишечнике, что было описано уже в первые месяцы изучения новой коронавирусной инфекции [7]. Возможность вирусного поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19 подтверждают случаи, когда диарея регистрировалась как единственный или манифестирующий симптом. У этих пациентов был отмечен осмотический тип диарейного синдрома, характерный для репликации вирусов в энтероцитах с последующим развитием дисахаридазной недостаточности.

При бактериальной этиологии, как правило, описывается диарея инвазивного типа – по кашеобразному стулу с примесями слизи, гноя или крови (с различными особенностями в зависимости от возбудителя), что также отмечалось у некоторых пациентов – 7 (2,4 %) случаев. Гемоколит, наиболее вероятно, при COVID-19 обусловлен развитием условно патогенной, резистентной

к применяемому антибактериальному препарату флоры, которая закономерно активизируется в рамках антибиотик-ассоциированного синдрома. Это подтверждается данными из историй болезней с указанием на начало приема того или другого антибактериального препарата за, как правило, 3–5 дней до появления жидкого стула.

Однако нельзя исключить и иной механизм развития гемоколита. Исследования показали, что *SARS-CoV-2*, взаимодействуя с рецепторами АПФ-2, которые находятся в эндотелии сосудов, приводит к повреждению сосудистой стенки с последующим выбросом эндотелина-1, вызывающего спазм сосудов и последующее тромбообразование [10]. Уже первые данные об особенностях COVID-19 подтверждали большую частоту случаев тромбозов, тромбоэмболий, артериальной гипертензии и ишемических изменений у больных. Поскольку поражение сосудов при распространении вируса возможно в любых органах и тканях, закономерно, что кровоснабжение органов желудочно-кишечного тракта также может нарушаться. Развивающаяся при этом ишемия клинически выражается в виде ишемического гастрита, ишемического энтерита и (или) ишемического колита. Метаболические изменения, возникающие в связи с ишемией, неизбежно приводят к нарушению состава микробиома, ферментативной недостаточности, что также может сопровождаться активизацией условно патогенной флоры и диареей инвазивного характера.

У 27% (77) пациентов были зарегистрированы дискомфорт или боли в животе, которые могли быть следствием нарушений пищеварения на фоне вирусного поражения, нарушений состава микробиома кишечника, а также ишемии, что у пациентов с COVID-19 могло развиваться одновременно.

Интенсивность и продолжительность диареи у абсолютного большинства пациентов (за исключением случаев, когда диарея была единственным проявлением коронавирусной инфекции) коррелировали с динамикой других симптомов. Продолжительность диарейного синдрома от момента начала лечения энтеросорбентами, цитомукопротекторами, регидратирующими составами, пробиотиками, коррекцией диеты в сочетании с основной терапией противовирусными, противовоспалительными (при наличии показаний) и противосвертывающими препаратами (также при наличии показаний) составляла от 1 до 3 суток. Однако, при отсутствии целенаправленного лечения, длительность диареи достигала 28 дней и у 3 пациентов – более месяца. Лечащими врачами назначались различные препараты для регидратационной и сорбционной терапии. В ряде случаев применяли антибактериальные средства. Наиболее быстро нормализация частоты и характера стула отмечалась при применении современных составов для пероральной регидратации, содержащих цинк, диоксид кремния и мальтодекстрин (Адиарин Регидрокомплекс) в сочетании с цитомукопротективной и пробиотической терапией. При применении такого комплекса на фоне противовирусной терапии диарея, тошнота и боли в животе купировались более чем у по-

ловины пациентов в течение суток, а у других отмечали значительное улучшение. Быстрый результат применения Адиарин Регидрокомплекс обусловлен оптимальной осмолярностью раствора (245 Оsm/l), а также, по-видимому, действием дополнительных компонентов в его составе. Цинк, присутствующий в готовом растворе в количестве 0,02 ммоль/l, угнетает репликацию вируса, участвует в формировании иммунного ответа, обладает противовоспалительным действием, способствует восстановлению мукоцилиарного клиренса, что снижает тяжесть инфекционных заболеваний и предотвращает развитие бактериальной патогенной и условно патогенной флоры [11]. Мальтодекстрин снижает осмотическую нагрузку на кишечник и обладает пробиотическим действием. Диоксид кремния, также входящий в состав Адиарин Регидрокомплекс, способствует регенерации поврежденных участков слизистой и оказывает сорбирующее действие в просвете кишечника, обеспечивая дополнительную дезинтоксикацию.

Для достижения более быстрого купирования симптоматики дополнительно назначались антидиарейные препараты, среди которых предпочтение отдавалось средствам с универсальным механизмом действия, эффективным при разных механизмах развития диареи. Таковым является кишечный цитомукопротектор Адиарин (желатина таннат). Желатина таннат закрывает разрушенные воспалением межклеточные соединения эпителия слизистой за счет образования на ее поверхности тонкой защитной пленки, препятствуя тем самым адгезии патогенов. Способен связывать провоспалительные мукопротеиды, ответственные за развитие воспаления в кишечной стенке, и способствует более быстрому купированию симптомов диареи и сокращению сроков восстановления поврежденной слизистой кишечника [12].

Учитывая литературные данные о существенных нарушениях микробиома у пациентов с COVID-19 [13–16], очевидна необходимость включения в схемы терапии пробиотических составов. Одной из наиболее известных комбинаций является сочетание *Bifidobacterium BB-12*®, и *Lactobacillus rhamnosus LGG*®, которые входят в состав препарата Адиарин Пробио. Его состав хорошо изучен, признан эффективным и безопасным. Применение Адиарин Пробио в комплексе с другими компонентами схемы терапии обеспечивает профилактику и компенсацию нарушений состава микробиома, оказывает антагонистическое действие против возбудителей инфекционных диареи, способствует сохранению пищеварительной и других функций желудочно-кишечного тракта в период заболевания.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают непосредственное влияние *SARS-CoV-2* на функцию желудочно-кишечного тракта. Появляющиеся новые штаммы могут вызывать диарейный синдром в большей или меньшей степени, что будет требовать оценки и в последующие годы. Полная потеря этой способности у коронавируса маловероятна. Лечение диареи, вызванной вирусом *SARS-CoV-2*, требует комплексного, но в то же время индивидуального подхода.

Выводы

1. По данным проведенного исследования, COVID-19 у 25% пациентов сопровождается диареей, в большинстве случаев водянистого характера.
2. У пациентов при COVID-19 возможен различный патогенез диарейного синдрома.
3. Применение регидратационных растворов с дополнительными компонентами (цинк, мальдестрин) и оптимальной по осмолярности концентрацией, цитомукопротективная и пробиотическая терапия позволяют сократить период диареи у пациентов с COVID-19 до 1–3 суток и препятствуют развитию осложнений, в том числе со стороны ЖКТ.
4. Средства Адиарин – эффективный комплекс для устранения диарейного синдрома и его последствий при COVID-19 как у взрослых, так и у детей.

Список литературы / References

1. Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Острая диарея бактериальной этиологии: дифференциальная диагностика и лечение. Медицинский совет. 2016; 7: 78–81.
Ruzhentsova T. A., Ploskireva A. A., Gorelov A. V. Acute diarrhea of bacterial etiology: Differential diagnosis and treatment. Medical Council. 2016; 7: 78–81. (In Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-07-78-81>
2. Дондрей Е.А. Этиология и клинико-лабораторная характеристика острых вирусных инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей: автореф. дисс... к.м.н. СПб., 2007. 24 с.
Dondrej E. A. Etiology and clinical and laboratory characteristics of acute viral infections with combined damage to the respiratory and gastrointestinal tracts in children: Abstract. diss... PhD Med. SPb., 2007. 24 pp. (In Russian)
3. Евсееva Е.А. Клинико-эпидемиологические возможности, диагностика метапневмовирусной инфекции у детей: Автореф. дисс... к.м.н. М., 2009. 24 с.
Evseeva E. L. Clinical and epidemiological possibilities, diagnosis of metapneumovirus infection in children: Author's abstract. diss... PhD Med. M., 2009. 24 pp. (In Russian)
4. Козина Г.А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии острых кишечных инфекций адено-вирусной этиологии (F 40/41) у детей: Автореф. дисс... к.м.н. Москва, 2010. 24 с.
Clinical and epidemiological features and issues of treatment of acute intestinal infections of adenovirus etiology (F 40/41) in children: Abstract of thesis. diss... PhD Med. Moscow, 2010. 24 pp. (In Russian).
5. Кокорева С.П., Сахарова Л.А., Курпина Н.П. Этиологическая характеристика и осложнения острых респираторных инфекций у детей. Вопросы современной педиатрии. 2008; 7 (1): 47–50.
Kokoreva S. P., Sakharova L. A., Kuprina N. P. Etiological characterization and complications of acute respiratory infections in children. Current Pediatrics. 2008; 7 (1): 47–50. (In Russian)
6. Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Руженцова Т.А. Подходы к терапии стойкой кишечной дисфункции в периоде реконвалесценции COVID-19. Медицинский алфавит. 2021; 18: 55–58.
Khavkina D. A., Chukhlyev P. V., Ruzhentsova T. A. Possibilities of intestinal dysfunction treatment in period of convalescence of COVID-19. Medical Alphabet. 2021; 18: 55–58. (In Russian). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-18-55-58>
7. Стефанюк О.В., Лазебник Л.Б. Поражения органов пищеварения при инфицировании SARS-CoV-2. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 3: 4–9.
Stefanyuk O. V., Lazebnik L. B. The defeat of the digestive system during infection SARS-CoV-2. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020 (3): 4–9. (In Russian). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-175-3-4-9>
8. Попова Р.В., Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Гарбузов А.А., Мешкова Н.А. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта при COVID-19 у детей. Проблемы особо опасных инфекций. 2020; 3: 154–157.
Popova R. V., Ruzhentsova T. A., Khavkina D. A., Chukhlyev P. V., Garbuзов A. A., Meshkova N. A. Gastrointestinal Tract Disorders in COVID-19 Infected Children. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2020 (3): 154–157. (In Russian). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-154-157>
9. Хавкина Д.А., Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Гарбузов А.А., Шушакова Е.К. Роль дезинтоксикационной и антиоксидантной терапии в лечении COVID-19: теория и практика. Эпидемиология и инфекционные болезни: актуальные вопросы. 2020: 62–69.
Khavkina D. A., Ruzhentsova T. A., Chukhlyev P. V., Garbuзов A. A., Shushakova E. K. Role of detoxification and antioxidant therapy for COVID-19: Theory and practice. Epidemiology and Infectious Diseases: Current items. 2020: 62–69. (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.2.62-69>
10. Хавкина Д.А., Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Гарбузов А.А. Повышение уровня эндотелина-1 у пациентов с COVID-19 как предиктор сердечно-сосудистого риска: результаты исследования. Сборник тезисов XVI Национального конгресса терапевтов. Москва: ООО «КСТ Групп». 2021: 82.
Khavkina D. A., Chukhlyev P. V., Ruzhentsova T. A., Garbuзов A. A. Increased levels of endothelin-1 in patients with COVID-19 as a predictor of cardiovascular risk: Study results. Collection of abstracts of the XVI National Congress of Therapists. Moscow: KST Grupp. 2021: 82. (In Russian)
11. Громова О.А., Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. Профилактическая медицина. 2020; 23 (3): 131139.
Gromova O. A., Torshin I. Yu. The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: Analysis of publications on COVID-19. Preventive Medicine. 2020; 23 (3): 131139. (In Russian) <https://doi.org/10.17116/profmed202023031131>
12. Michalek D., Kotodziej M., Konarska Z., Szajewska H. Efficacy and safety of gelatine tannate for the treatment of acute gastroenteritis in children: protocol of a randomised controlled trial. BMJ Open. 2016; 6 (2): e010530. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010530>
13. Xu K., Cai H., Shen Y., Ni Q., Chen Y., Hu S., Li J., Wang H., Yu L., Huang H., Qiu Y., Wei G., Fang Q., Zhou J., Sheng J., Liang T., Li L. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): The Zhejiang experience. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020; 49 (2): 147–157. <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02>
14. Zuo T., Zhang F., Lui G., Yeoh Y. K., Li A., Zhan H., Wan Y., Chung A., Cheung C. P., Chen N., Lai C., Chen Z., Tsao E., Fung K., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D., Chan F., Chan P., Ng S. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. Gastroenterology 2020; 159 (3): 944–955. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>
15. Gu S., Chen Y., Wu Z., Chen Y., Gao H., Lv L., Guo F., Zhang X., Luo R., Huang C., Lu H., Zheng B., Zhang J., Yan R., Zhang H., Jiang H., Xu Q., Guo J., Gong Y., Tang L., Li L. Alterations of the gut microbiota in patients with COVID-19 or H1N1 influenza. Clin Infect Dis. 2020; 71 (10): 2669–2678. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa709>
16. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. Transl Res. 2020; 226: 57–69. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.004>

Статья поступила / Received 08.06.23
Получена после рецензирования / Revised 25.11.23
Принята в печать / Accepted 30.11.23

Сведения об авторах

Чухляев Павел Владимирович, м.н.с. научного клинико-диагностического отдела¹, врач-терапевт ОНМПВидН². E-mail: pafachka@gmail.com.
ORCID: 0000-0003-1210-1215
Жанибеков Жанабай Жумабаевич, к.м.н., гл. инфекционист Республики Каракалпакстан, гл. врач³. E-mail: janibekov3001@gmail.com
Хавкина Дарья Александровна, м.н.с. клинического отдела¹, врач-терапевт ОНМПВидН². E-mail: havkina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5919-9841
Руженцова Татьяна Александровна, д.м.н., зам. директора по клинической работе¹. E-mail: ruzhencova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6945-2019

¹ФБН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва
²ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи имени А.С. Пучкова Департамента здравоохранения Москвы»
³Республиканская детская инфекционная больница Республики Каракалпакстан, г. Нукус, Узбекистан

Автор для переписки: Чухляев Павел Владимирович. E-mail: pafachka@gmail.com

Для цитирования: Чухляев П.В., Хавкина Д.А., Жанибеков Ж.Ж., Руженцова Т.А. Диарея при COVID-19: причины и подходы к терапии. Медицинский алфавит. 2023; (34): 24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-24-28>

About authors

Chukhlyev Pavel V., junior researcher of Scientific Clinical and Diagnostic Dept¹, physician². E-mail: pafachka@gmail.com.
ORCID: 0000-0003-1210-1215
Janibekov Janabay J., PhD Med, chief infectious disease specialist of the Republic of Karakalpakstan, chief physician². E-mail: janibekov3001@gmail.com
Khavkina Daria A., junior researcher at Clinical Dept¹, physician².
E-mail: havkina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5919-9841
Ruzhentsova Tatjana A., DM Sci (habil.), deputy director for clinical work¹.
E-mail: ruzhencova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6945-2019

¹Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

²Ambulance and Medical Emergency Care Station n.a. A.S. Puchkov, Moscow, Russia

³Republican Childrens' Infectious Diseases Hospital of the Republic of Karakalpakstan, Nukus, Uzbekistan

Corresponding author: Chukhlyev Pavel V. E-mail: pafachka@gmail.com

For citation: Chukhlyev P. V., Khavkina D. A., Janibekov J. J., Ruzhentsova T. A. Diarrhea in COVID-19: Causes and approaches to therapy. Medical alphabet. 2023; (34): 24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-24-28>

Клинический случай COVID-19 у ребенка с герпесвирусной инфекцией

Ю. В. Мальцева¹, Л. А. Надточеева², Л. Ю. Королева¹

¹ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орел

²БУЗ Орловской области «Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям имени З.И. Круглой», г. Орел, Россия

РЕЗЮМЕ

По данным Минздрава России (2022), среди детей зарегистрировано 12–13% случаев COVID-19. В настоящее время COVID-19 рассматривается как системное заболевание, характеризующееся как респираторными, так и внелегочными симптомами, в том числе дерматологическими проявлениями. По данным ряда зарубежных авторов, частота кожных проявлений при COVID-19 у детей составляет от 0,2 до 20,4% случаев. В литературе представлены немногочисленные случаи экзантемы у детей, характеризующейся ливедо, пятнисто-папулезными, уртикарными, папуло-везикулезными элементами, что обуславливает актуальность данной проблемы. Показан клинический случай коронавирусной инфекции у ребенка на фоне дерматологических проявлений ассоциирован с реактивацией ВЭБ-инфекции, что довольно редко встречается в практической деятельности педиатра тем самым может вызывать определенные сложности в проведении дифференциальной диагностики с рядом других заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай, дети, COVID-19, вирус Эпштейна–Барр, экзантема.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of COVID-19 in child with herpesvirus infection

Yu. V. Mal'ceva¹, L. A. Nadtocheeva², L. Yu. Koroleva¹

¹Orel State University n.a. I.S. Turgenev, Orel, Russia

²Scientific and Clinical Multidisciplinary Centre for Medical Care for Mothers and Children n.a. Z.I. Krugloy, Orel, Russia

SUMMARY

According to the Ministry of Health of the Russian Federation (2022) 12–13% of cases of COVID-19 were registered among children. Currently, COVID-19 is considered as a systemic disease characterized by both respiratory and extrapulmonary symptoms, including dermatological manifestations. According to a number of foreign authors, the frequency of skin manifestations in COVID-19 in children ranges from 0.2% to 20.4% of cases. The literature presents a few cases of exanthema in children, characterized by livedo, spotted-papular, urticar, papulo-vesicular elements, which determines the relevance of this problem. The clinical case of coronavirus infection in a child demonstrated by us against the background of dermatological manifestations is associated with the reactivation of EBV infection, which is quite rare in the practice of a pediatrician, thereby may cause certain difficulties in conducting differential diagnosis with a number of other diseases.

KEYWORDS: clinical case, children, COVID-19, Epstein-Barr virus, exanthema.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (2022), во всем мире выявлено более 601 млн случаев коронавирусной инфекции (COVID-19), в том числе более 6 млн случаев с летальным исходом [1]. По данным Минздрава России (2022), среди детей зарегистрировано 12–13% случаев COVID-19.

Несмотря на то что в большинстве случаев COVID-19 у детей, в отличие от взрослых, протекает бессимптомно или в легкой форме, ассоциированной с низкой частотой госпитализации, в ряде случаев заболевание характеризуется тяжелым течением с развитием гипервоспалительных синдромов [2, 3].

В педиатрической практике тяжелые формы COVID-19 встречаются преимущественно среди пациентов с коинфекцией различными бактериальными и вирусными агентами, в том числе с герпесвирусной инфекцией, а также с сопутствующими хроническими заболеваниями (сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и др. систем) [4–6].

В настоящее время COVID-19 рассматривается как системное заболевание, характеризующееся как респираторными (лихорадка, кашель, насморк, боль в горле), так и внелегочными симптомами с поражением органов желудочно-кишечного тракта, дерматологическими проявлениями. По данным ряда зарубежных авторов, частота кожных проявлений при COVID-19 у детей составляет от 0,2 до 20,4% случаев. В литературе представлены немногочисленные случаи экзантемы у детей, характеризующейся ливедо, пятнисто-папулезными, уртикарными, папуло-везикулезными элементами. Стоит отметить, что у подростков описаны единичные случаи псевдообморожения с феноменом Рейно в виде очагов гиперемии, отечности пальцев кистей и стоп, что является прогностическим неблагоприятным симптомом, указывающим на нарушение коагуляции и более тяжелое течение заболевания [7].

По данным исследования, проведенного в Иране (2022), около 30% случаев COVID-19 у детей сопрово-

ждается инициацией аутоиммунных реакций с последующим развитием таких осложнений заболевания, как синдром Гийена – Барре, аутоиммунная гемолитическая анемия, болезнь Кавасаки, иммунный тромбоцитопенический, мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C) [8].

Вариабельная клиническая картина COVID-19 у детей в совокупности с дерматологическими проявлениями, характерными как для различных инфекционных, так и аутоиммунных заболеваний обуславливает сложность дифференциальной диагностики, в связи с чем является актуальной проблемой в педиатрической практике.

Цель исследования: продемонстрировать клинический случай COVID-19 у ребенка с конфекцией вирусом Эпштейна–Барра.

Материалы и методы

Проведен анализ клинического случая COVID-19 у ребенка. Публикация согласована с администрацией медицинской организации, одобрена этическим комитетом медицинского института Орловского государственного университета имени И. С. Тургенева. Получено добровольное информированное согласие законного представителя ребенка на публикацию клинического случая.

Больная X., 8 лет, с 03.10.22 по 20.10.2022 находилась на стационарном лечении в инфекционном корпусе Научно-клинического многопрофильного центра медицинской помощи матерям и детям имени З. И. Круглой.

При поступлении предъявляла жалобы на повышение температуры тела до 38,5 °С, боль в горле при глотании, редкий малопродуктивный кашель.

Из анамнеза заболевания известно, что заболела 24.09.2022, когда появились вышеуказанные жалобы. В этот же день была осмотрена участковым педиатром, назначено лечение: амоксикилав, симптоматическая терапия. На фоне проводимой терапии – состояние без улучшений, ребенок продолжал фебрильно лихорадить, в связи с чем доставлен в приемный покой инфекционного корпуса НКМЦ имени З. И. Круглой. В семье отмечен контакт с матерью больной коронавирусной инфекцией.

Из анамнеза жизни: девочка от второй беременности, протекавшей без особенностей, двух срочных самостоятельных родов. Росла и развивалась соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний – острая респираторная инфекция, ротавирусная инфекция, острый бронхит. Ребенок вакцинирован в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, операций и гемотрансфузий не было.

Данные объективного осмотра при поступлении. Состояние средней степени тяжести. Самочувствие страдает за счет интоксикационного синдрома (вялость, снижение эмоционального тонуса). Сознание ясное. Пьет неохотно, аппетит снижен. Телосложение нормостеническое. Питание нормальное. Кожные покровы бледно-розовой окраски, цианоза нет, чистые от сыпи. Слизистые бледно-розовой окраски, умеренно влажные. Периферические

лимфатические узлы увеличены: поднижнечелюстные и шейные – до 1,5 см в диаметре. Зев гиперемирован, гипертрофия небных миндалин II степени, наложений нет. Дыхание через нос свободное. При сравнительной перкуссии легких – ясный легочный звук. В легких выслушивалось жесткое дыхание, хрипов и ослабления дыхания отмечено не было. Одышки, цианоза на момент осмотра нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, не вздут, доступен глубокой пальпации. Печень – +1,5 см, селезенка – +1,0 см. Стула на момент осмотра не было. Диурез не нарушен. Менингеальные симптомы отрицательные.

Данные лабораторно-инструментального обследования. Общий анализ крови от 03.10.2022: лейкоциты – 9,7 × 10⁹/л, лимфоциты – 46,70 %, моноциты – 6,80 %, гранулоциты – 46,50 %, эритроциты – 5,08 × 10¹²/л, гемоглобин – 142,00 г/л, гематокрит – 39,30 %, тромбоциты – 217,00 × 10⁹/л, СОЭ – 18,00 мм/ч.; от 05.10.2022 – нарастание лимфоцитоза (68,90 %), остальные показатели без значимых изменений.

Биохимический анализ крови от 03.10.2022: ЛДГ – 797,0 МЕ/л (195,0–450,0), щелочная фосфатаза 497,35 МЕ/л (70,00–270,00), С-реактивный белок – 26,41 мг/л (0,00–5,00), ферритин – 211,58 мг/л (20,00–200,00), АЛТ – 165,75 МЕ/л (0,00–40,00), билирубин общий – 11,62 мкмоль/л (0,00–21,00), глюкоза – 4,0 ммоль/л (3,6–6,1), АСТ – 124,0 МЕ/л (0,0–42,0); от 05.10.2022 – нарастание синдрома цитолиза (АЛТ 270,10 МЕ/л).

Коагулограмма от 03.10.22: АЧТВ – 34,2 с (25,4–36,9), протромбиновый индекс – 88,9 % (80,0–120,0), расчетный фибриноген – 4,23 г/л (1,54–3,98), МНО – 1,09 (близко к 1,00), протромбиновое время – 12,20 с (9,10–12,10), D-димер – 893,00 нг/мл (0,00–250,00 нг/мл); от 05.10.2022: нарастание D-димера – 1467,40 нг/мл (0,00–250,00 нг/мл).

ПЦР мазка на COVID-19 от 03.10.2022 – отрицательно.

ПЦР крови на вирус Эпштейна – Барра (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса 6-го типа (ВГЧ-6), вирус простого герпеса – 1-го, 2-го типа (ВПГ-1,2): от 03.10.2022: ВЭБ – положительно ($3,7 \times 10^4$ МЕ/мл), ЦМВ, ВГЧ-6, ВПГ-1, -2 – отрицательно.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) от 03.10.2022: КТ-картина полисегментарной двусторонней пневмонии, объем поражения – до 8 %, КТ-1 (0–25 %). Множественные солидные узелки овальной и треугольной формы, расположенные субплеврально: вероятнее, внутригрудные лимфоузлы.

УЗИ органов брюшной полости и почек от 06.10.2022: эхо-признаки спленомегалии (селезенка 130 × 37 мм).

На основании клинико-лабораторно-инструментальных данных верифицирована коронавирусная инфекция COVID-19 средней степени тяжести, вирус не идентифицирован. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония (КТ-1, объем поражения до 8 %), средней степени тяжести, ДН – 0 степени.

Сопутствующее заболевание: герпесвирусная инфекция, вызванная вирусом Эпштейн – Барра средней степени тяжести.

Согласно действующим рекомендациям назначено лечение: интерферон альфа-2b (интраназально), ацикловир (*per os*), цефтриаксон (внутривенно), надропарин кальция (подкожно), симптоматическая и жаропонижающая терапия.

На фоне проводимой терапии отмечена некоторая положительная динамика в виде нормализации температуры тела и улучшения самочувствия; однако 08.10.2022 у ребенка отмечена повторная волна лихорадки, при объективном осмотре – на коже спины, туловища и конечностей появилась генерализованная пятнисто-папулезная экзантема; нарастание гепатолиенального синдрома (печень – +2,0 см, селезенка – +1,5 см).

С целью уточнения генеза дерматологических проявлений проведено дообследование. Общий анализ крови от 10.10.2022: лейкоциты – $9,00 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – 49,70%, моноциты – 4,70%, гранулоциты – 45,60%, эритроциты – $5,4 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 152,00 г/л, гематокрит – 42,90%, тромбоциты – $327,00 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 5,00 мм/ч, палочкоядерные нейтрофилы – 1,0%, сегментоядерные нейтрофилы – 48,0%, лимфоциты – 31,0%, моноциты – 6,0%, атипичные мононуклеары – 14,0%.

Биохимический анализ крови от 11.10.2022: С-реактивный белок, ферритин, АСТ – без значимых отклонений от нормы, АЛТ – 178,80 МЕ/л. Коагулограмма от 10.10.2022: отклонений от нормы не выявлено, D-димер в пределах нормы (246,00 нг/мл).

ИФА крови на HBs-аг, HCV-а/т от 07.10.2022 – отрицательно.

ИФА крови на ВИЧ-ат от 12.10.2022 – отрицательно.

ПЦР крови на ВЭБ от 11.10.2022: ДНК вириуса Эпштейн – Барр положительный – $1,3 \times 10^4 \text{ МЕ/мл}$.

ИФА крови на ВЭБ от 11.10.2022: АТ к вириусу Эпштейн – Барр ЕА (ранний АГ). IgG положительный. КП = 11,9; АТ к вириусу Эпштейн – Барр НА (ядерный АГ).

IgG сомнительный. КП = 0,8; АТ к вириусу Эпштейн – Барр ВСА (капсидный АГ).

IgM положительный. КП = 11,4.

Определение иммуноглобулинов (методом ИФА, фотометр BioRAD 680) от 13.10.2022: IgE общий – 5,80 МЕ/мл (0,00–100,00), IgA общий – 2,84 мг/мл (0,28–2,8), IgM общий – более 3,2 мг/мл (0,48–2,16), IgG общий – 14,69 мг/мл (3,00–15,50).

МСКТ ОГК от 11.10.2022 – данных за инфильтративную патологию не получено. Множественные солидные узелки овальной и треугольной формы, расположенные субплеврально – вероятнее, внутригрудные лимфоузлы. 12.10.2022 ребенок консультирован гематологом – данных в пользу миелолимфопролиферативных заболеваний не выявлено; 13.10.2022 – аллергологом-иммунологом данных за иммунопатологию не выявлено.

Учитывая данные клинико-лабораторно-инструментального обследования, у ребенка диагностирована реактивация герпесвирусной инфекции в связи с чем проведена коррекция терапии: продолжен интерферон альфа-2b в комбинации с внутривенным введением ацикловира (10.10–13.10.2022), с 14.10. по 20.10.2022 – курс изопримозина, симптоматическая терапия; цефтриаксон и надропарин кальция отменены 11.10.2022.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка – с улучшением: не лихорадит, синдром лимфаденопатии не выражен, гепатолиенальный синдром с тенденцией к уменьшению (селезенка не пальпируется, печень – +1 см из-под реберной дуги); экзантема полностью регрессировала.

По данным лабораторных исследований, в общем анализе крови от 17.10.2022: лейкоциты – $5,20 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – 57,20%, моноциты – 8,40%, гранулоциты – 34,40%, эритроциты – $4,93 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 139,00 г/л, тромбоциты – $232,00 \times 10^9/\text{л}$ (180,00–320,00), атипичные мононуклеары – 8,0%, СОЭ – 11,00 мм/ч; в биохимическом анализе крови от 17.10.2022: С-реактивный белок – 3,95 мг/л, АЛТ – 64,27 МЕ/л, АСТ – 33,1 МЕ/л, ГГТ – 76,6 МЕ/л.

ПЦР крови на ВЭБ от 17.10.2022: ДНК вириуса Эпштейн – Барр слабоположительный, менее $5,0 \times 10^2 \text{ МЕ/мл}$.

На основании анамнеза заболевания, данных объективного, лабораторно-инструментального обследования поставлен основной диагноз: коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, средней степени тяжести, вирус не идентифицирован. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония (КТ-1, объем поражения до 8%) средней степени тяжести, ДН 0 степени. Сопутствующий диагноз: герпесвирусная инфекция, вызванная ВЭБ, средней степени тяжести (ВЭБ-гепатит, экзантема).

На 17-й день стационарного лечения ребенок выписан в удовлетворительном состоянии с клинико-рентгенологическим выздоровлением под наблюдение участкового педиатра.

Результаты и их обсуждение

В отечественной литературе мы не встретили данных о частоте сопутствующей COVID-19 герпесвирусной инфекции у детей. По данным ряда зарубежных авторов, около 5% случаев COVID-19 протекают на фоне герпесвирусной инфекции, при этом в ряде случаев отмечена латентическая реактивация герпесвирусов, в том числе «онкогенного» вириуса Эпштейна – Барр, который в 1,5% случаев ассоциирован с многочисленными злокачественными новообразованиями, включая различные эпителиальные и мезенхимальные виды рака и лимфомы [9].

Таким образом, продемонстрированный нами клинический случай коронавирусной инфекции у ребенка на фоне дерматологических проявлений ассоциирован с реакцией ВЭБ-инфекции, что довольно редко встречается в практической деятельности педиатра, тем самым может вызывать определенные сложности в проведении дифференциальной диагностики с рядом других заболеваний.

В связи с возможностью реализации у детей в постковидном периоде «долгосрочных» аутоиммунных и онкогенных осложнений, считаем, что разработка комплексных программ диспансеризации и реабилитации больных COVID-19 с сопутствующей герпесвирусной инфекцией способствует снижению риска их развития.

Данная статья ранее не была опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Список литературы / References

1. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfaluterer W, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: Evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*. 2020; 182 (4): 812-827.
2. Safadi MA, Silva CA. O espectro desafiador e imprevisível da covid-19 em crianças e adolescentes. *Rev Paul Pediatr*. 2021; 39: 2020192-2020192. Gonçalves LF, Gonzales AI, Patatt FS, Paiva KM, Haas P, Kawasaki and COVID-19 disease in children: A systematic review. *Rev Assoc Med Bras*. 2020; (66): 136-142.
3. Chavda VP, Vuppu S, Mishra T, Kamaraj S, Patel AB, Sharma N, Chen ZS. Recent review of COVID-19 management: Diagnosis, treatment and vaccination. *Pharmacol Rep*. 2022; 74 (6): 1120-1148.
4. Bogunovic D, Merad M. Children and SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe*. 2021; 29 (7): 1040-1042.
5. Alhumaid S., Al Mutair A., Al Alawi Z., Alshawi A. M., Alomran S. A., Almuhanne M. S., Almuslim A. A., Bu Shafia A. H., Alotaibi A. M., Ahmed G. Y. Coinfec-
- tions with bacteria, fungi, and respiratory viruses in patients with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Pathogens*. 2021; 10 (7): 809.
6. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J. Med*. 2020; 383 (2): 187-190.
7. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol*. 2022; 94 (1): 54-62.
8. Shechter O, Sausen DG, Gallo ES, Dahari H, Borenstein R. Epstein-Barr Virus (EBV) Epithelial Associated Malignancies: Exploring Pathologies and Current Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 19; 23 (22): 14389.

Статья поступила / Received 03.07.23
Получена после рецензирования / Revised 25.11.23
Принята в печать / Accepted 30.11.23

Сведения об авторах

Мальцева Юлия Вадимовна, к.м.н., ст. преподаватель кафедры внутренних болезней¹. E-mail: 79155022098@ya.ru
Королева Лилия Юрьевна, ст. преподаватель кафедры внутренних болезней¹
Надточеева Любовь Александровна, зав. вторым инфекционно-боксированым отделением № 2²

¹ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орел
²БУЗ Орловской области «Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям имени З.И. Круглой», г. Орел, Россия

Автор для переписки: Мальцева Юлия Вадимовна. E-mail: 79155022098@ya.ru

Для цитирования: Мальцева Ю.В., Надточеева Л.А., Королева Л.Ю. Клинический случай COVID-19 у ребенка с герпесвирусной инфекцией. Медицинский алфавит. 2023; (34): 29-32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-29-32>

About authors

Maltseva Yulia V., PhD Med, senior lecturer at Dept of Internal Medicine¹.
E-mail: 79155022098@ya.ru
Koroleva Liliya Yu., senior lecturer at Dept of Internal Medicine¹
Nadtocheeva Lyubov A., head of Second Infectious-Boxed Dept No. 2²

¹Orel State University n.a. I. S. Turgenev, Orel, Russia

²Scientific and Clinical Multidisciplinary Centre for Medical Care for Mothers and Children n.a. Z.I. Krugloy, Orel, Russia

Corresponding author: Maltseva Yulia V. E-mail: 79155022098@ya.ru

For citation: Mal'ceva Yu. V., Nadtocheeva L. A., Koroleva L. Yu. Clinical case of COVID 19 in child with herpesvirus infection. Medical alphabet. 2023; (34): 29-32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-29-32>



Открылись два крупных медцентра на базе Боткинской больницы

Сергей Собянин открыл новый флагманский центр в городской клинической больнице (ГКБ) имени С. П. Боткина. На базе крупнейшего столичного стационара также заработал Московский урологический центр.

«Сегодня запускаем сразу два медицинских центра. Оба они – на территории Боткинской больницы. Это флагманский центр, который будет в основном работать на пациентов, которых привозят по экстренной помощи, неотложных пациентов. Я надеюсь, он радикально изменит ситуацию по улучшению качества обслуживания таких пациентов, да и вообще возможности Боткинской больницы. И второй проект – это урологический центр. По сути дела, на территории Боткинской больницы даже не просто один центр создается, это, по сути, кластер, потому что все возможности Боткинской больницы, прекрасные технологии урологического центра, вместе они, конечно, дадут большую синергию...»

Флагманский центр Боткинской больницы

Строительство семиэтажного флагманского центра городской клинической больницы имени С.П. Боткина площадью 16,4 тысячи квадратных метров началось в июне 2020 года и завершилось в декабре 2023-го. Здесь работают 795 человек, в том числе 288 врачей и 325 сотрудников среднего медицинского персонала. Большую часть из них перевели из других отделений Боткинской больницы.

Кроме того, к работе привлечены сотрудники центров госуслуг, психологии и социальные координаторы – всего 70 человек. Они будут сопровождать пациентов, консультировать по немедицинским вопросам, оказывать социальную помощь, заботиться об их эмоциональном состоянии, а также помогать родственникам.

В корпусе смогут принимать до 200 неотложных пациентов в день, они получат полный комплекс необходимой помощи – диагностику, оперативное лечение и интенсивную терапию – в течение первых суток госпитализации. Затем, в зависимости от состояния, их выпишут домой или переведут в профильные отделения больницы.

В распоряжении врачей – девять суперсовременных операционных, в том числе гибридная, ангиографическая, пять общего профиля и две малые.

Приемное отделение неотложной помощи, расположенное на первом этаже, работает по принципу «триажа» (фр. *triage* – сортировка, отбор). Поступающих пациентов распределяют в зависимости

от приоритетности оказания помощи: «красные», которым требуется реанимация или экстренная операция; «желтые» – нуждаются в приоритном осмотре врачом и «зеленые» – все остальные.

Больные красной категории немедленно направляются на экстренную диагностику или в операционную для проведения хирургического вмешательства. Для пациентов желтой и зеленой категорий оказание помощи организовано по принципу «врач к пациенту»: после максимально быстрого оформления в приемном отделении их кладут на койку и все дальнейшие осмотры и большинство процедур выполняются непосредственно у их кроватей. На месте проводят комплексную диагностику, берут анализы, делают перевязки или снимают электрокардиограмму.

Для проведения сложных диагностических исследований или операции больных перевозят в соседнее помещение под наблюдением медицинского персонала. При необходимости можно быстро транспортировать пациентов с сосудистой патологией внутри корпуса, для этого на первом этаже размещены кабинет КТ и ангиографическая операционная.

Реанимационное отделение находится на четвертом этаже.

На пятом этаже расположено шесть операционных (гибридная и пять общего профиля) с палатами пробуждения для пациентов, выходящих из наркоза, а также блок лабораторных исследований.

Во флагманском центре создали комфортную среду для родных и близких пациентов, а также работы и отдыха персонала. Для перевозки больных санитарной авиацией на крыше флагманского центра есть вертолетная площадка. Первых пациентов флагманский центр Боткинской больницы принял 13 декабря.

Корпус № 20 – Московский урологический центр

Комплексную реконструкцию семиэтажного корпуса № 20 площадью 9,5 тысячи квадратных метров начали в марте 2022 года и завершили в ноябре 2023-го.

После реконструкции в корпусе № 20 создали крупнейшую в России клинику роботической урологии – Московский урологический центр, рассчитанный на 174 койки, в том числе 13 реанимационных.

«Московский урологический центр объединил усилия разных коллективов: это коллектив Боткинской больницы, коллектив 50-й больницы, две кафедры и три академические группы. Качество, которое мы покажем, достойно наших пациентов!», – отметил руководитель Московского урологического центра Боткинской больницы Дмитрий Пушкарь.

Современный взгляд на проблему алкогольной и наркотической зависимости в контексте синдемии ВИЧ-инфекции и COVID-19

Е. В. Дробышевская, Е. В. Жукова

ГКУЗ Московской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», г. Котельники, Московская область

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Проанализировать уязвимость группы наркотиков к синдемии ВИЧ-инфекции и COVID-19.

Материалы и методы. Проанализированы данные персонализированного учета больных ВИЧ-инфекцией в Московской области, перенесших COVID-19 в период 2020–2021 годов.

Результаты. Алкогольная и наркотическая зависимости являются дополнительным фактором, усугубляющим тяжесть течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Механизм этого дополнительного влияния – как в уязвимости данной группы ввиду поведенческих рисков, так и в психосоциальных проблемах, влияющих на приверженность лечению ВИЧ-инфекции, что, в свою очередь, не позволяет достичь иммунологической и вирусологической эффективности антиретровирусной терапии.

Заключение. В статье приведены данные, свидетельствующие о том, что люди, живущие с ВИЧ/СПИДом, страдающие алкогольной и наркотической зависимостью, более уязвимы к COVID-19 в части тяжести течения и летальности от заболевания.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, COVID-19, пандемия, наркотики, лица, страдающие зависимостями, алкогольная и наркотическая зависимости, синдемия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Modern view on problem of alcohol and drug dependence in context of HIV and COVID-19 syndemia

Е. В. Дробышевская, Е. В. Жукова

Moscow Regional Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Kotelniki, Russia

SUMMARY

Objective. To study the vulnerability of a group of drug users to the HIV/COVID-19 syndemic.

Methods and materials. We used data from personalized registration of patients with HIV infection in the Moscow region, which were ill with covid-19 in 2020–2021.

Results. Alcohol and drug addiction are an additional factor that makes the course of COVID-19 more severe in patients with HIV infection. The reasons for this additional influence, both in the vulnerability of this group due to behavioral risks, and in psychosocial problems affecting adherence to HIV treatment, and this factor does not allow achieving the immunological and virological effectiveness of antiretroviral therapy.

Conclusions. The article presents data showing that people living with HIV/AIDS, suffering from alcohol and drug addiction, are more vulnerable to COVID-19 in terms of severity and mortality from the disease.

Keywords: HIV infection, COVID-19, pandemic, drug users, addicts, alcohol and drug addiction, syndemic.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no possible conflicts of interest.

По данным ЮНЭЙДС, в 2022 году на планете проживало 38,4 млн людей, живущих с ВИЧ/СПИДом [1]. По данным ВОЗ, с декабря 2019 до августа 2022 года численность населения планеты, заболевшего COVID-19, составляла 579,1 млн человек [2]. Иными словами, каждый 207-й житель планеты живет с ВИЧ и каждый 14-й был инфицирован SARS-CoV-2, что свидетельствует о том, что пересечение двух пандемий неизбежно.

За 40 лет пандемии ВИЧ-инфекции проведено множество исследований, свидетельствующих о негативном сценарии развития заболевания при сочетании с алкогольной и (или) наркотической зависимостью, в том числе в контексте синдемической теории.

Синдемическая теория впервые была сформулирована исходя из антропологических наблюдений в 1990-х годах о том, что СПИД был более распространен в городских условиях, где употребление психоактивных веществ сочеталось

с насилием [3]. Первый синдемический синдром стал известен как синдром злоупотребления психоактивными веществами, насилия и СПИДа (substance abuse, violence and AIDS, SAVA). Этот синдром неоднократно изучался во многих странах, в том числе в России [4]. В контексте этих исследований синдемия понимается как совокупность двух или более заболеваний или других состояний здоровья в сочетании с психосоциальной нагрузкой вследствие стигмы, депрессии, заниженной самооценки, географических факторов и социального неравенства.

В период двух пандемий COVID-19 и ВИЧ-инфекции наиболее актуально обратиться к изучению синдемического взаимодействия двух смертельно опасных заболеваний, отнесенных ВОЗ в случае с коронавирусной инфекцией к чрезвычайным ситуациям, а в случае с ВИЧ-инфекцией – к одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения [5].

За последние два года в мире опубликовано немало исследований о влиянии ВИЧ-инфекции на тяжесть течения COVID-19 с достаточно противоречивыми результатами, но все же большинство исследований свидетельствуют об усугублении состояния людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции. Таким образом, ожидаемо, что наличие алкогольной и (или) наркотической зависимости в сочетании с двумя инфекциями – это крайне неблагоприятная комбинация.

Необходимо учесть, что при сочетании ВИЧ-инфекции и COVID-19 мы имеем синергическое воздействие двух инфекций, в основе патогенеза которых лежит активация иммунной системы. Во-первых, рядом исследований сообщено о снижении количества CD4⁺ и CD8⁺-T-клеток в результате перенесенного COVID-19 [6–8, 14], а также показано повышение маркеров активации/истощения T-клеток [7, 8, 15]. Получены свидетельства повышенной коэкспрессии CD38 и HLA-DR при инфицировании SARS-CoV-2, которая наблюдалась между 7-м и 9-м днями инфекции и снижалась на 20-й день [9]. Во вторых, активация иммунной системы при ВИЧ-инфекции также включает повышенную экспрессию антигенов HLA-DR и CD38 на клетках CD8⁺. В конечном итоге персистенция вируса иммунодефицита человека вызывает состояние хронической иммунной стимуляции [10].

Это дает основание предположить, что прогрессивное накопление активированных, высоко дифференцированных клеток, спровоцированное двумя вирусами [11], прогнозически неблагоприятно для течения коинфекции ВИЧ-инфекции и COVID-19.

Таким образом, при наличии «двойного удара» по иммунной системе мы вправе прогнозировать неблагоприятный сценарий развития заболевания COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией. При этом, если синдемия развивается в среде наркопотребителей, то такие утяжеляющие факторы, как наркозависимость в качестве психосоциальной нагрузки, с одной стороны, и наркомания в качестве коморбидного заболевания, с другой стороны, делают прогноз течения заболевания COVID-19 крайне неблагоприятным.

Кроме того, для группы наркопотребителей характерны поведенческие особенности, являющиеся факторами риска заболеваемости не только ВИЧ-инфекцией, но и COVID-19.

Исследование было направлено на изучение того, как на группе наркопотребителей отразилось вовлечение сразу в две эпидемии – ВИЧ-инфекции и COVID-19, какие специфические для ВИЧ-инфекции факторы усугубляют тяжесть течения COVID-19 у лиц, страдающих зависимостями.

Материалы и методы

В рамках исследования было изучено влияние на тяжесть течения COVID-19 следующих факторов, специфических для ВИЧ-инфекции: наличие (отсутствие) СПИД-ассоциированных заболеваний на момент инфицирования COVID-19, длительность получения антиретровирусной терапии (или ее отсутствие), уровень CD4⁺-T-лимфоцитов, вирусная нагрузка ВИЧ. Оценка производилась в группах пациентов с сочетанной патологией ВИЧ-инфекция и COVID-19, страдающих алкогольной и наркотической зависимостями, и без зависимостей.

Основой для исследования послужили данные персонифицированного учета больных ВИЧ-инфекцией в Московской области, представленные в первичной медицинской документации Центра СПИД, а также в компьютерной базе данных по учету больных ВИЧ-инфекцией AIDS Info System.

Также для исследования использовались персонализированные данные, содержащиеся в региональном сегменте Федерального регистра больных ВИЧ-инфекцией, информационных системах Московской области ЕМИАС, а именно – Единой медицинской информационно-аналитической системе Московской области (стационарная медицинская помощь), Системе ИЭМК (интегрированная электронная медицинская карта), ВИ ЕМИАС (сведения об умерших по данным ЕГР ЗАГС), covid.rtm.mosreg.ru (учет результатов лабораторных исследований на COVID-19).

Результаты и обсуждение

В современных условиях с присоединением пандемии COVID-19 изучение вопроса уязвимости лиц, страдающих зависимостями к инфекционным заболеваниям, с одной стороны, и их роли в развитии эпидемий, с другой стороны, стало еще более актуальным за последние два года.

Эпидемиологический аспект пересечения двух эпидемий в том, что успешному распространению обеих инфекций способствуют такие поведенческие особенности наркопотребителей, как низкая настороженность к игнорированием мер предосторожности, значительное число контактов, групповое времяпровождение, недостаточный уровень знаний о безопасном поведении.

Клинико-иммунологический аспект синдемии ВИЧ-инфекции и COVID-19 заключается в том, что наркотребление является дополнительным утяжеляющим фактором при коморбидности.

Авторами работы на базе Центра СПИД Московской области было проведено исследование «Эпидемиологические и клинико-иммунологические особенности синдемии ВИЧ-инфекции и COVID-19».

Путем метода построения систематической выборки случайным образом были отобраны 623 случая сочетанной патологии ВИЧ-инфекция и COVID-19, позволивших провести более детальный анализ специфических для ВИЧ-инфекции факторов, влияющих на тяжесть течения COVID-19.

Исследовалась группа пациентов с ВИЧ-инфекцией из 623 человек, имевших диагноз U07.1 – 353 (56,66%) человек или U07.2 – 270 (43,34%) человек в период 2020–2021 годов.

Группа, сформированная путем случайной выборки, оказалась достаточно интересной и неоднородной по признаку наличия характеристик, специфических для ВИЧ-инфекции, потенциально утяжеляющих течение заболевания COVID-19.

Средний возраст в исследуемой группе составил 42 года, при этом следует помнить, что для пациентов с ВИЧ-инфекцией характерно раннее старение (в среднем на 10 лет). Мужчин в исследуемой группе – 372 (59,7%), женщин – 251 (40,29%). Средний возраст в группе – 42 года, медиана – 41 год. Среди мужчин средний возраст составляет 42 года, среди женщин – 43 года. Среднее значение давности выявления ВИЧ-инфекции – 7 лет, медиана – 5 лет.

Все средние демографические показатели соответствуют таковым в общей когорте больных ВИЧ-инфекцией Московской области.

В исследуемой группе 40% пациентов практиковали рискованное поведение, причем 12% из них практиковали сочетание не менее двух факторов риска.

Антиретровирусную терапию из 623 пациентов получали 76,73% пациентов. Наибольшая доля пациентов получала антиретровирусную терапию от 1 года до 5 лет – 38,91%, вторая по значимости группа – пациенты, получавшие терапию менее 1 месяца – 21,13%. Для сравнительного анализа тяжести течения COVID-19, в зависимости от наличия или отсутствия антиретровирусной терапии, исследовались две подгруппы: первая – 246 человек, включающая пациентов, никогда не получавших антиретровирусную терапию (145 человек) и получавших АРТ менее месяца (101 человек), так как фактически начало лечения ВИЧ-инфекции совпадало с госпитализацией по поводу COVID-19; вторая подгруппа – все пациенты, получавшие антиретровирусную терапию более месяца – 377 человек. Анализ показал, что более половины пациентов, не получавших антиретровирусную терапию, перенесли COVID-19 в тяжелой и крайне тяжелой форме – 51,22%, что в 2,7 раза выше, чем в группе пациентов, получавших АРТ (18,83%). Доля бессимптомных и легких форм течения COVID-19 составила в подгруппе всего 4,47%, что в 8,6 раза меньше, чем в подгруппе пациентов, получающих АРТ, – 38,46%. Летальность от COVID-19 в подгруппе пациентов без терапии – 36,99%, что в 3,4 раза выше, чем в подгруппе получавших терапию – 10,88%.

СПИД-ассоциированные заболевания на момент выявления COVID-19 имели 33,07% пациентов. Наиболее часто встречались туберкулез легких, цитомегаловирусная инфекция и пневмоцистная пневмония.

Фоновые заболевания, утяжеляющие тяжесть течения COVID-19 имели 17,98% пациентов; 7,22% пациентов исследуемой группы имели сочетания тяжелых фоновых и СПИД-ассоциированных заболеваний на момент выявления COVID-19.

Уровень CD4⁺-Т-лимфоцитов более 500 кл/мкл имели 39,54% пациентов от числа лиц с известным иммунным статусом на момент выявления COVID-19. Умеренный иммунодефицит имели 11,32% пациентов, выраженный иммунодефицит – 13,44% пациентов, тяжелый иммунодефицит – 35,70% пациентов.

В период заболевания COVID-19 наибольшую долю составляли пациенты с вирусной нагрузкой менее 200 коп./мл – 52,96% от группы пациентов с известной вирусной нагрузкой ВИЧ. Вторая наиболее широко представленная группа – это пациенты с уровнем вирусной нагрузки более 100 000 коп/мл – 26,00%.

По тяжести течения заболевания COVID-19 [12, 13] в исследуемой группе преобладала доля пациентов со среднетяжелым течением – 43,34%, бессимптомную форму и легкую степень тяжести имели 25,04% пациентов, тяжелое и крайне тяжелое течение – 31,62% пациентов. От COVID-19 умерло 132 человека; таким образом, летальность составила 21,19%.

Особое внимание в данном исследовании отведено пациентам, страдающим алкогольной и наркотической зависимостями, так как именно эта группа уязвима не только к инфицированию ВИЧ, но ее поведенческие особенности также влияют и на заболеваемость COVID-19, при этом алкогольная и наркотическая зависимости в контексте и коморбидности и психосоциальной нагрузки являются отягчающими факторами тяжелого течения обеих инфекций.

Исследование ставило целью выявить, какие специфические для ВИЧ-инфекции факторы (наличие СПИД-ассоциированных заболеваний на момент инфицирования COVID-19, длительность получения антиретровирусной терапии (или ее отсутствие), уровень CD4⁺-Т-лимфоцитов, вирусная нагрузка ВИЧ) влияют на тяжесть течения COVID-19, а также выраженность этого влияния в группах пациентов, страдающих алкогольной и наркотической зависимостями и без них.

В исследуемой группе был зарегистрирован 191 (30,66%) человек с алкогольной и наркотической зависимостями.

По длительности приема антиретровирусной терапии распределение в группах пациентов, страдающих зависимостями и без зависимостей примерно равное. Более половины пациентов, страдающих алкогольной и наркотической зависимостями, имели стаж лечения более 1 года – 51,31%, в группе пациентов без зависимостей – 48,15%. Доля пациентов, не получавших АРТ или получавших более 1 месяца на момент заболевания COVID-19, составила в группе пациентов с зависимостями – 38,22%, в группе пациентов без зависимостей – 39,58%.

Режим диспансерного наблюдения в части мониторинга иммунологической и вирусологической эффективности антиретровирусной терапии среди исследуемой группы был соблюден более чем в 80% случаев как среди пациентов, страдающих зависимостями, так и без зависимостей. Так, данные об уровне CD4⁺-Т-лимфоцитов и иммунном статусе на момент заболевания COVID-19 были известны у 84,81% пациентов из группы, страдающих зависимостями, и у 83,1% пациентов без зависимостей. Уровень виреемии был известен у 86,91% пациентов, страдающих зависимостями, и у 83,80% пациентов без зависимостей. То есть в случае высокой приверженности лечению можно было бы ожидать более чем у половины пациентов с зависимостями (51,31%, имеющих стаж лечения более 1 года) высокие показатели иммунного статуса, отсутствие виреемии и высокую вероятность легкой тяжести течения заболевания COVID-19. Но именно в данном случае мы имеем синдемический эффект, проявляющийся в сочетании высокой патогенной нагрузки вследствие двух инфекционных заболеваний и психосоциальной нагрузки, обусловленной зависимостями, которая напрямую влияет на приверженность лечению. Анализ такого влияния произведен путем сравнения вирусологической и иммунологической эффективности антиретровирусной терапии [16] в группах пациентов, страдающих алкогольной и наркотической зависимостями и без зависимостей, получавших лечение более года.

В группе пациентов, имеющих алкогольную и наркотическую зависимость, иммунологическая эффективность лечения составила 37,75%: из 98 человек, получавших

Уровень иммуносупрессии

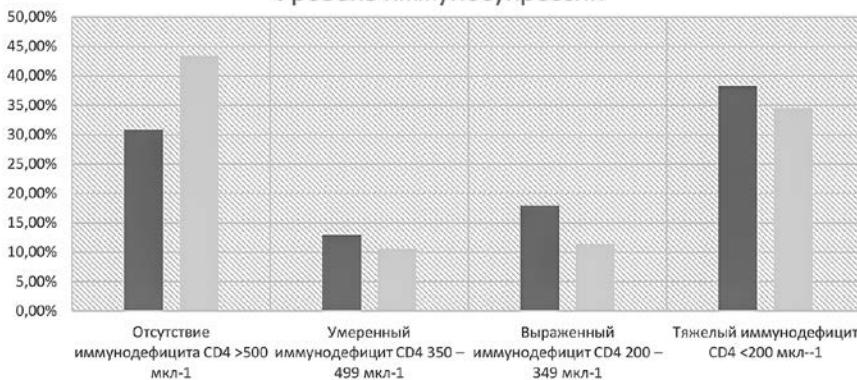


Рисунок 1. Иммунологические характеристики групп пациентов, страдающих алкогольной и наркотической зависимостями и без зависимостей.

Уровень виремии ВИЧ



Рисунок 2. Вирусная нагрузка в группах пациентов, страдающих алкогольной и наркотической зависимостью и без данных зависимостей.

лечение более года, не имели иммунодефицита 37 человек. В группе пациентов, не страдающих зависимостями, иммунологическая эффективность составила 61,54%: из 208 пациентов, получавших антиретровирусную терапию более года, не имели иммунодефицита 128 человек.

Вирусологическая эффективность антиретровирусной терапии также оценивалась по данным в группах пациентов, получавших лечение более года. В группе пациентов, страдающих зависимостями, вирусологическая эффективность составила 62,24%. Из 98 пациентов, получавших антиретровирусную терапию более года, неопределенная вирусная нагрузка достигнута у 61 пациента.

В группе пациентов, не страдающих зависимостями, вирусологическая эффективность составила 81,25%. Из 208 пациентов, получавших антиретровирусную терапию более года, неопределенная вирусная нагрузка достигнута у 169 пациентов.

Ниже представлены иммунологические и вирусологические особенности пациентов, страдающих зависимостями на момент инфицирования *SARS-CoV-2*, в сравнении с пациентами без зависимостей.

В группе пациентов, страдающих алкогольной и наркотической зависимостью, уровень CD4⁺-Т-лимфоцитов в период заболевания COVID-19 был известен у 162 человек, в группе без зависимостей – у 359 человек. Несмотря на то что более половины группы пациентов, страдающих алкогольной и наркотической зависимостями, получали специфическое лечение более года, уровень CD4⁺-Т-лимфоцитов более 500 кл./мкл зарегистрирован у 30,86% группы, в то время как в группе пациентов, не страдающих данными зависимостями – 43,45% (рис. 1).

При сравнении средних значений иммунорегуляторного индекса необходимо отметить более низкое значение в группе пациентов, имеющих алкогольную и наркотическую зависимость – 0,52 в группе пациентов с зависимостями, в то время как в группе пациентов, не страдающих зависимостями – 0,62. Доля пациентов, значение иммунорегуляторного индекса у которых было ниже 1, составило в группе пациентов, страдающих зависимостями 90,74%, в группе пациентов без зависимостей – 79,94%.

Значения уровней виремии ВИЧ в период заболевания COVID-19 в группе пациентов, страдающих алкогольной и наркотической зависимостью, были известны у 166 человек, в группе без зависимостей – у 362 человек. Доля пациентов с вирусной нагрузкой менее 200 коп./мл ниже в группе пациентов, страдающих зависимостями (43,98%), чем в группе пациентов без зависимостей (56,91%), при этом доля пациентов с высокой вирусной нагрузкой (более 100 000 коп./мл) выше в группе пациентов, страдающих зависимостями – 30,72%, в отличие от группы пациентов без зависимостей – 24,31% (рис. 2).

Специфическими для ВИЧ-инфекции клиническими проявлениями при отсутствии или неэффективности, например вследствие низкой приверженности лечению, является развитие СПИД-ассоциированных заболеваний.

Из 191 пациента, страдающего алкогольной и наркотической зависимостью, имели СПИД-ассоциированные заболевания на момент заболевания COVID-19 74 (38,74%) человека. Из 432 пациентов, не страдавших данными заболеваниями, СПИД-ассоциированные заболевания были зарегистрированы у 133 человек (30,79%).

В группе ВИЧ-инфицированных пациентов, страдающих алкогольной и наркотической зависимостью, на момент заболевания COVID-19 чаще встречается туберкулез легких – 34,48% случаев, против 24,74% в группе без данных зависимостей, и энцефалопатия, обусловленная воздействием ВИЧ – 11,21% случаев, против 5,67% в группе пациентов без данных зависимостей (рис. 3).

Представленная информация характеризует негативное влияние наркотической и алкогольной зависимости на клинико-лабораторные показатели при ВИЧ-инфекции. При таком влиянии прогностически ожидаемо, что в конечном итоге эти специфические факторы отразятся на тяжести течения и клинических проявлениях COVID-19.

Полученные данные свидетельствуют о том, что все показатели, характеризующие тяжесть течения COVID-19, включая потребовавшуюся медицинскую помощь, выше в группе пациентов, страдающих алкогольной и наркотической зависимостями. Летальность от COVID-19 в группе пациентов, страдающих зависимостями, составила 27,23 %, в то время как в группе пациентов без зависимостей – 18,52%; доля тяжелых и крайне тяжелых форм течения COVID-19 составила 33,51 против 30,79 % в группе пациентов без зависимостей; госпитализация потребовалась 85,34 % пациентов, страдающих зависимостями, и 70,83 % пациентов без зависимостей (табл. 1).

Среди клинических вариантов течения COVID-19 пневмония без дыхательной недостаточности является преобладающей в обеих группах: 51,31 % – в группе пациентов, страдающих алкогольной и наркотической зависимостями, и 48,84 % – в группе пациентов без зависимостей.

Доля случаев острого респираторного дистресс-синдрома и инфекционно-токсического шока выше в группе пациентов, страдающих зависимостями: 28,80 против 22,45 % случаев ОРДС и 3,66 против 1,85 % случаев сепсиса.

Доля пациентов, перенесших COVID-19 с клиникой ОРВИ, выше в группе пациентов, не страдающих зависимостями, чем в группе пациентов с зависимостями: 9,03 и 5,24 % соответственно.

В группах пациентов, получающих антиретровирусную терапию более года (что должно было обеспечить стабильное состояние в отношении ВИЧ-инфекции и снижение рисков тяжелого течения COVID-19), получены результаты, свидетельствующие о том, что летальность в группе пациентов, страдающих алкогольной и наркотической зависимостью, получавших лечение более года – 20,41 %, что в 3,0 раза выше, чем в группе пациентов

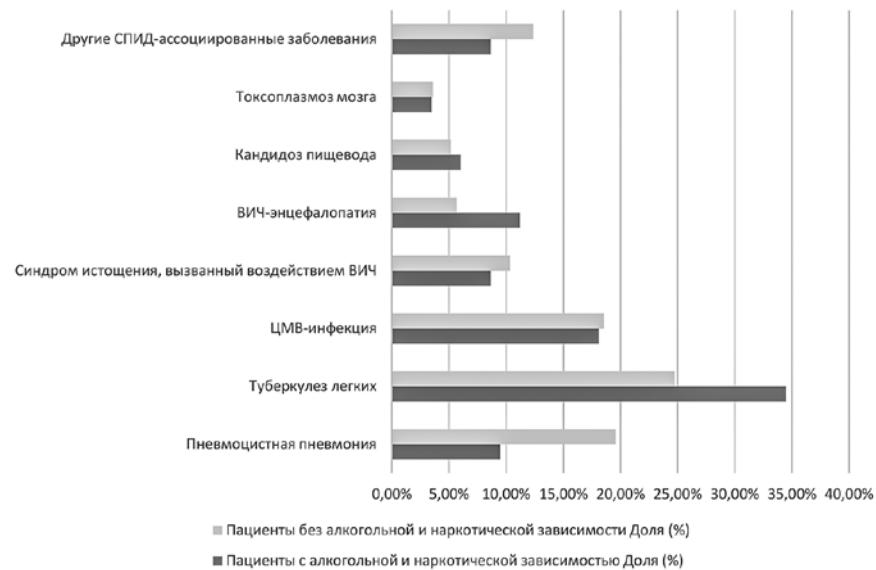


Рисунок 3. Клинические проявления СПИД-ассоциированных заболеваний в период заболевания COVID-19 в группах пациентов, страдающих алкогольной и наркотической зависимостями и без данных зависимостей.

Таблица 1
Тяжесть течения COVID-19 в группах пациентов, страдающих алкогольной и наркотической зависимостью и без зависимостей

Тяжесть течения COVID-19	Пациенты с алкогольной и наркотической зависимостью (191 человек)		Пациенты без алкогольной и наркотической зависимости (493 человека)	
	Число случаев	Доля (%)	Число случаев	Доля (%)
Бессимптомная форма и легкое течение	34	17,80	122	28,24
Среднетяжелое течение	93	48,69	177	40,97
Тяжелое и крайне тяжелое течение	64	33,51	133	30,79
Умерли от COVID-19	52	27,23	80	18,52
Медицинская помощь				
Госпитализации	163	85,34	306	70,83
ОРИТ	58	35,58	108	35,29
Кислородная поддержка	113	69,33	200	65,36
ИВЛ	34	20,86	65	21,24
Госпитальная летальность от COVID-19	52	31,90	79	25,82

без зависимостей, доля тяжелых и крайне тяжелых форм течения COVID-19 – 22,45 %, что в 1,4 раза выше, чем в группе пациентов без зависимостей, потребность в госпитализациях – 74,49 %, что в 1,6 раза выше, чем в группе пациентов без зависимостей (табл. 2).

В группе пациентов, страдающих алкогольной и наркотической зависимостью, в отличие от группы пациентов без зависимостей, получение антиретровирусной терапии не влияет на более благоприятный сценарий течения COVID-19 вследствие психосоциальных особенностей, влияющих на приверженность лечению.

Заключение

В части того, как затронула пандемия COVID-19 сложную в социальном, клиническом и эпидемиологическом аспектах когорту ВИЧ-инфицированных лиц, страдающих зависимостями (в работе были учтены алкогольная и наркотическая зависимости), получены следующие данные.

Алкогольная и наркотическая зависимости являются дополнительным фактором, усугубляющим тяжесть течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Механизм этого дополнительного влияния – как в уязвимости данной группы

Таблица 2
Тяжесть течения COVID-19 в группах пациентов, получавших лечение ВИЧ-инфекции
более 1 года

Тяжесть течения COVID-19	Пациенты с алкогольной и наркотической зависимостью (98 человек)		Пациенты без алкогольной и наркотической зависимости (208 человек)	
	Число случаев	Доля (%)	Число случаев	Доля (%)
Бессимптомная форма и легкое течение	27	27,55	95	45,67
Среднетяжелое течение	49	50,00	79	37,98
Тяжелое и крайне тяжелое течение	22	22,45	34	16,35
Умерли от COVID-19	20	20,41	14	6,73
Медицинская помощь				
Госпитализации	73	74,49	99	47,60
ОРПИ	21	28,77	24	24,24
Кислородная поддержка	42	57,53	62	62,63
ИВЛ	9	12,33	15	15,15

ввиду поведенческих рисков, так и в психосоциальных проблемах, влияющих на низкую приверженность лечению ВИЧ-инфекции, что, в свою очередь, не позволяет достичь иммунологической и вирусологической эффективности антиретровирусной терапии.

Список литературы / References

- United Nations. UN News Global perspective Human stories. Борьба со опасность. 27.07.2022. <https://news.un.org/ru/story/2022/07/1428442>
- UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics – Fact sheet. 2022. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- Merrill Singer. Syndemics and the biosocial conception of health. Merrill Singer, Nicola Bulled, Bayla Ostrach, Emily Mendenhall. *The Lancet*. Volume 389, Issue 10072, p. 941–950, March 04, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30003-x. [Электронный ресурс] Доступно по адресу <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28271845/>
- Баринова А. Н. Взаимосвязь синдрома злоупотребления психоактивными веществами, насилия и ВИЧ-инфекции/СПИДа (SAVA) с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП) и ВИЧ-инфекцией у потребителей инъекционных наркотиков в шести городах Российской Федерации. Баринова А. Н., Лебедева А. А., Ладная Н. Н., Тайц Б. М., Зайцева Е. Е., Леонова О. Н., Плавинский С. Л. Медицина. Том 9: 2 (34). 2021. С. 48–62. [Электронный ресурс] Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46622481> Barinova A. N. The relationship between substance abuse, violence, and HIV/AIDS (SAVA) syndrome and sexually transmitted infections (STIs) and HIV among injection drug users in six cities of the Russian Federation. Barinova A. N., Lebedeva A. A., Ladnaya N. N., Taits B. M., Zaitseva E. E., Leonova O. N., Plavinsky S. L. Medicine. Volume 9: 2 (34). 2021. Pp. 48–62. [Electronic resource] Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46622481>
- World Health Organization (WHO). Информационные бюллетени. ВИЧ 27 июля 2022 года. [Электронный ресурс] Доступно по адресу <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> World Health Organization (WHO). Newsletters. HIV July 27, 2022. [Electronic resource] Available at <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- Shibi Muralidhar, Senthil Visaga Ambi, Saravanan Sekaran, and Uma Maheswari Krishnan. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*. 2020 Dec; 179: 85–100. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.09.018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505773/>
- Jacob K. Files, Sushma Boppana, Mildred D. Perez, Sanghita Sarkar, Kelsey E. Lowman, Kai Qin, Sarah Sterrett, Eric Carlin, Anju Bansal, Steffanie Sabboj, Dustin M. Long, Olaf Kutsch, James Koble, Paul A. Goepfert, and Nathan Erdmann. Sustained cellular immune dysregulation in individuals recovering from SARS-CoV-2 infection. *J Clin Invest*. 2021 Jan 4; 131 (1): e140491. 2021 Jan 4. DOI: 10.1172/jci140491. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7773371/>
- Feargal J. Ryan, Christopher M. Hope, Makutiro G. Masavuli, Miriam A. Lynn, Zelalem A. Mekonnen, Arthur Eng Lip Yeow, Pablo Garcia-Valtanen, Zahraa Al-Delfi, Jason Gummow, Catherine Ferguson, Stephanie O'Connor, Benjamin A. J. Reddi, Pravin Hissaria, David Shaw, Chuan Kok-Lim, Jonathan M. Gleadle, Michael R. Beard, Simon C. Barry, Branka Grubor-Bauk, David J. Lynn. Long-term perturbation of the peripheral immune system months after SARS-CoV-2 infection. *BMC Med*. 2022; 20: 26. 2022 Jan 14. DOI: 10.1186/s12916-021-02228-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8758383/#CR15>
- Jacob K. Files, Sushma Boppana, Mildred D. Perez, Sanghita Sarkar, Kelsey E. Lowman, Kai Qin, Sarah Sterrett, Eric Carlin, Anju Bansal, Steffanie Sabboj, Dustin M. Long, Olaf Kutsch, James Koble, Paul A. Goepfert, and Nathan Erdmann. Sustained cellular immune dysregulation in individuals recovering from SARS-CoV-2 infection. *J Clin Invest*. 2021 Jan 4; 131 (1): e140491. 2021 Jan 4. DOI: 10.1172/jci140491. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7773371/>
- Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Клинические рекомендации по ВИЧ-инфекции у взрослых. ID 79, 2020. https://cr.minszdrav.gov.ru/recomend/79_1 Rubricator of clinical recommendations of the Russian Ministry of Health. Clinical guidelines 'HIV infection in adults'. ID 79, 2020. https://cr.minszdrav.gov.ru/recomend/79_1

Статья поступила / Received 27.04.23

Получена после рецензирования / Revised 25.11.23

Принята в печать / Accepted 30.11.23

Сведения об авторах

Дробышевская Елена Владимировна, зам. гл. врача по медицинской части. E-mail: elena_dr@bk.ru. ORCID: 0000-0002-0654-8646
Жукова Евгения Васильевна, зав. отделом эпидемиологии и профилактики. E-mail: zhukovazh@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3390-1302

ГКУЗ Московской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», г. Котельники, Московская область

Автор для переписки: Дробышевская Елена Владимировна. E-mail: elena_dr@bk.ru

Для цитирования: Дробышевская Е. В., Жукова Е. В. Современный взгляд на проблему алкогольной и наркотической зависимости в контексте синдемии ВИЧ-инфекции и COVID-19. Медицинский алфавит. 2023; (34): 33–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-33-38>

About authors

Drobyshevskaya Elena V., deputy chief physician of Medical Dept. E-mail: elena_dr@bk.ru. ORCID: 0000-0002-0654-8646
Zhukova Eugenia V., head of Dept of Epidemiology and Prevention. E-mail: zhukovazh@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3390-1302

Moscow Regional Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Kotelniki, Russia

Corresponding author: Drobyshevskaya Elena V. E-mail: elena_dr@bk.ru

For citation: Drobyshevskaya E. V., Zhukova E. V. Modern view on problem of alcohol and drug dependence in context of HIV and COVID19 syndemia. Medical alphabet. 2023; (34): 33–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-33-38>



Локальный иммунный статус пародонта пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

З.Ф. Хараева, Д.А. Эльгарова, И.С. Хагабанова, Л.Р. Жанимова,
А.Р. Маржохова, С.Ю. Карданова

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова», г. Нальчик

РЕЗЮМЕ

Целью исследования было выявление показателей цитокинового и свободно-радикального статуса пародонта пациентов со средней степенью тяжести пародонтита, возникшего после перенесенной новой коронавирусной инфекции 1–3 месяца назад. Исследовали ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, концентрацию нитрат-нитритов, антиоксидантную активность, матриксную металлопротеиназу ММР-8 в образцах десневой жидкости. Обнаружено достоверное увеличение локального уровня ИЛ-6, матриксной метилпротеиназы-8 и нитрат-нитритов у пациентов с пародонтитом после перенесенной новой коронавирусной инфекции по сравнению с показателями больных с заболеваниями пародонта такой же степени тяжести, но не болевших ковидом ($p < 0,05$). Пациенты с пародонтитом после перенесенной новой коронавирусной инфекции нуждаются в разработке комплексных методов терапии и профилактики развития осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная инфекция, пародонтит, цитокины, свободные радикалы, матриксная металлопротеиназа-8.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Local periodontal immune status of patients after new coronavirus infection

З.Ф. Хараева, Д.А. Эльгарова, С.Ю. Карданова, Л.Р. Жанимова,
А.Р. Маржохова, И.С. Хагабанова

Kabardino-Balkarian State University n.a. Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to identify indicators of cytokine and free radical periodontal status of patients with moderate severity of periodontitis that occurred after a new coronavirus infection 1–3 months ago. IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-17A, nitrate-nitrite concentration, antioxidant activity, matrix metalloproteinase MMP-8 in gingival fluid samples were studied. A significant increase in the local level of IL-6, matrix methylproteinase-8 and nitrate-nitrites was found in patients with periodontitis after a new coronavirus infection compared with the indicators of patients with periodontal diseases of the same severity, who have not had covid ($p < 0.05$). Patients with periodontitis after undergoing new coronavirus infection to develop comprehensive methods of therapy and prevention of complications.

KEYWORDS: coronavirus infection, periodontitis, cytokines, free radicals, matrix metalloproteinase.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Пародонтит – хроническое воспалительное заболевание зубочелюстной системы, которое сопровождается постепенным разрушением тканей пародонта, уменьшением объема костной зубной лунки и всего альвеолярного гребня [1]. Данная патология занимает лидирующее положение среди наиболее часто встречающихся стоматологических заболеваний, уступая лишь кариозной патологии на территории Российской Федерации и в других странах [2, 3]. Патогенез пародонтита включает различные факторы, в том числе генетический [4], микробный [5], иммунологический [6]. Тяжелые формы патологии пародонта вносят значительную роль в развитие соматических заболеваний [8]. При изучении влияния тяжести пародонтита и других иммуноопределенных системных состояний установлено, что системное воспаление, вызванное пародонтитом, может привести к активации гранулопоэза в костном мозге, тем самым увеличивая пролиферацию и активность нейтрофилов [9]. Эти изменения могут способствовать возникновению и (или) прогрессированию осложнений других заболеваний, таких как атеросклероз [8, 9].

и аутоиммунные заболевания, к примеру исследования метаанализа показывают, что прогноз у пациентов с ревматоидным артритом более неблагоприятен при ассоциации с пародонтитом, что доказывает выделение пародонтопатогенных микробов из синовиальной жидкости [10, 11]. Наличие хронического очага инфекции при заболеваниях пародонта приводит к развитию заболеваний желудочно-кишечного тракта за счет сенсибилизации организма [11, 12]. Таким образом, пародонтит играет решающую роль не только в определении здоровья полости рта, но и вносит значительный вклад в патофизиологию ряда системных заболеваний.

В свою очередь, новая коронавирусная инфекция (НКИ) стала серьезным испытанием для общества и здравоохранения в целом, была связана с высоким уровнем смертности среди населения [13, 14]. Прямой контакт вируса SARS-CoV-2 с тканями воспаленного пародонта в следствие высокой экспрессии в них рецепторов ACEII и CD 147 способствовал более значимой вирусной нагрузке у пациентов [15]. Предварительное наличие заболеваний пародонта осложняло течение коронавирусной

Таблица 1
Характеристика групп обследованных пациентов
с пародонтитом средней степени тяжести

Группа	Количество человек, (мужчин/женщин)	Возраст пациентов, лет
Пациенты с пародонтитом средней степени тяжести после перенесенной НКИ	55 (30/25)	35-54
Пациенты с пародонтитом средней степени, НКИ не переносили (группа сравнения)	25 (16/9)	35-53
Контрольная группа	30 (15/15)	35-55

инфекции [16], в то же время новая коронавирусная инфекция (НКИ) приводила к развитию пародонтита у пациентов, ранее не страдавших заболеваниями десневой ткани [17, 18].

В настоящее время большое внимание уделяется пациентам, перенесшим тяжелые и средней степени тяжести формы новой коронавирусной инфекции, страдающим постковидным синдромом [19, 20]. Пародонтит является фактором риска развития различной соматической патологии и в постковидном периоде, в частности сердечно-сосудистых заболеваний [21, 22], бактериального эндокардита [23], сахарного диабета [24, 25], остеопороза [26], ревматоидного артрита [27], различных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера [28]. С другой стороны, гипервоспалительный ответ организма на коронавирусную инфекцию стимулирует участие иммунных клеток в поражении тканей пародонта [29]. Мигрируя в область поддесневого пространства, иммунокомпетентные клетки и клетки врожденного иммунитета инициируют или усиливают воспалительные процессы в пародонтальных тканях [30]. Вирус SARS-CoV-2 обнаруживался не только в тканях пародонта [31], но и в поддесневом зубном налете [32] и в жидкости десневой борозды [33, 34]. У пациентов с нормальным пародонтом в целом ряде случаев развивались воспалительные процессы в виде пародонтита в острый период НКИ или в постковидном периоде [35-37].

Таким образом, актуальным является определение клинических и патогенетических особенностей пародонтита у пациентов в постковидном периоде. В связи с этим **целью исследования** было изучение особенностей цитокинового, свободно-радикального статуса пародонта и локального уровня матриксной металлопротеиназы-8 пациентов со средней степенью тяжести пародонтита, возникшего после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

Всего обследовано 80 пациентов (46 женщин, 34 мужчин в возрасте от 35 до 55 лет) с пародонтитом средней степени тяжести. Все больные были разделены на две группы в зависимости от наличия в анамнезе сведений о перенесенной НКИ. Первая группа – 55 пациентов (30 женщин, 25 мужчин) обратились в клинику по поводу пародонтита, впервые выявленного после перенесенной новой коронавирусной инфекции 3–4 месяца

назад; вторая группа (группа сравнения) – 25 человек (16 мужчин, 9 женщин), которые обратились с впервые выявленным пародонтитом средней степени тяжести, НКИ не переносили (табл. 1). Пациенты первой группы перенесли острую коронавирусную инфекцию, среди них 18 (32,7 %) – в тяжелой форме, 28 (50,9 %) пациентов – в средней степени тяжести, легкая форма отмечалась у 9 (16,3 %) пациентов.

Критериями исключения из выборки являлось наличие системных заболеваний и (или) злокачественных заболеваний, острых инфекционных и вирусных заболеваний, беременность. Лица, не подписавшие добровольного информированного согласия, не были включены в исследованные группы. Всем пациентам была предоставлена полная информация о проводимом исследовании в письменной и устной форме.

В контрольную группу входило 30 практически здоровых лиц, не предъявляющих жалоб и не имеющих видимых клинических проявлений воспалительных заболеваний пародонта.

Диагноз пародонтита устанавливали на основании совокупности жалоб пациента, анамнеза и данных клинического и рентгенологического обследования. Для регистрации результатов клинического исследования была разработана карта, включающая все выбранные диагностические критерии с учетом глубины пародонтальных карманов, подвижности зубов и рентгенограммы. Оценку состояния тканей пародонта определяли по клиническим индексам СРITN и РМА. Для оценки СРITN использовался специальный градуированный пародонтальный зонд. Оценка индекса СРITN производилась согласно следующим критериям: 0 – отсутствие признаков заболевания; 1 – кровоточивость после зондирования, десневой край слегка воспален; 2 – над- и поддесневой камень, десневая бороздка до 3 мм; 3 – патологический зубодесневой карман 4–5 мм; 4 – патологический зубодесневой карман 6 мм и более. Для оценки тяжести пародонтита использовали папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА). Оценку индекса РМА проводили по следующей системе: 0 – отсутствие воспаления; 1 – воспаление только десневого сосочка; 2 – воспаление маргинальной десны (М); 3 – воспаление альвеолярной десны. Оценочные критерии индекса РМА: 30 % и менее – легкая степень тяжести гингивита; 31–60 % – средняя степень тяжести; 61 % и выше – тяжелая степень.

Материал для исследования (содержимое пародонтального кармана) собирался натощак в области наиболее выраженного воспаления. Место сбора материала выбиралось врачом-стоматологом. Содержимое пародонтального кармана собирали с помощью стерильных эндодонтических бумажных штифтов, от одного пациента брали две пробы. Доставка в лабораторию производилась в течение 2 часов от времени взятия пробы.

Для изучения содержания интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А) использовали метод твердофазного иммunoферментного анализа («Вектор-Бест», Россия). Антиоксидантную активность образцов определяли спектрофо-

тометрическим методом. Концентрацию нитрат-нитритов оценивали с помощью реактива Гриса. Концентрацию MMP-8 в образцах исследовали с помощью тест-систем R&D System.

Этические аспекты. Внесение данных пациентов для анализа проводилось анонимно, каждому пациенту присваивался индивидуальный номер. Исследование проводили с одобрения локального комитета по этике КБГУ имени Х.М. Бербекова с соблюдением федерального закона о персональных данных РФ с поправкой от 30.12.2017.

При статистической обработке результатов исследований использовали следующие методы: были проведены проверка нормальности распределения, расчет средних значений и доверительный интервал, рассчитанные по данным n-измерений. Доверительный интервал оценивали с использованием критерия Стьюдента для $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным анамнеза, собранного у пациентов и осмотра врачом-пародонтологом, наибольшее количество больных, перенесших НКИ в средней и тяжелой степени тяжести, в острый период жаловались на кровоточивость десен (48 человек; 87,3%). В постреконвалесцентном периоде (1–3 месяца после выписки из стационара) у 39 обследованных пациентов (70,1%), перенесших НКИ, сохранились жалобы на зуд, жжение десен, боли во время приема твердой пищи. Галитоз выявился в разгар болезни у 24 (43,6%) и увеличился до 58,2% (32 пациента) в постреконвалесцентный период. Объективные показатели состояния пародонта по клиническим индексам CPITN и PMA представлены в таблице 2.

Как видно из представленных данных, несмотря на отсутствие значимых отличий по CPITN, достоверно более повышен PMA индекс у пациентов с пародонтитом после НКИ по сравнению с больными второй подгруппы, ($p < 0,05$).

Анализируя уровень провоспалительных цитокинов (табл. 3), отмечается значительное превалирование концентраций данной группы цитокинов у пациентов пародонтитом по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$). Анализ данных локального интерлейкинового статуса выявил повышение ИЛ-6 у пациентов первой группы с пародонтитом и SARS-COV-2 в анамнезе ($p < 0,05$). Концентрация ИЛ-6 достоверно превалировала по сравнению с пациентами с заболеваниями пародонта без НКИ в анамнезе ($p < 0,05$). Оценка уровня противовоспалительного интерлейкина (ИЛ-10) показала достоверное его снижение в первых двух исследуемых группах по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,05$).

При исследовании нитрат-нитритов пародонта (табл. 4) обнаружено повышение процессов нитроксильного окисления у пациентов с пародонтитом, развившемся после коронавирусной инфекции ($p < 0,05$). Показатели антиоксидантной активности значительно превыщены в первых двух группах по сравнению с группой здоровых людей, причем у пациентов с заболеваниями пародонта и перенесенной НКИ в анамнезе данный показатель оказался достоверно выше, чем у пациентов с пародонтитом без инфицирования SARS-COV-2 и у здоровых лиц (табл. 4).

Показатели матриксной метилпротеиназы-8 (MMP-8) у пациентов в первых двух группах оказались значительно выше показателей здоровых ($p < 0,05$) Установлена достоверная разница по концентрациям MMP-8 между первой и второй группами ($p < 0,05$).

Распространенность пародонтита во всем мире колеблется от 20 до 50% и является основной стоматологической проблемой ввиду разнообразности этиологических факторов [2–4], а также является одной из основных причин потери зубов, приводя к снижению качества жизни. Взаимосвязь пародонтита с системными патологиями объясняется метастатическим распространением микроорганизмов и продуктов их метаболизма из зубного налета, а также медиаторов воспаления из пародонтальных карманов в другие системы организма [4, 10, 38, 39]. Именно поэтому ранняя и точная диагностика пародонтита препятствует не только дальнейшему разрушению пародонтальной связки и прогрессированию самого заболевания в полости рта, но и имеет определяющее значение в формировании здоровья всего организма.

Оценивая влияние различных вирусных инфекций на состояние пародонта, привлекают внимание данные об участии герпесвирусов [40, 41]. Сочетанное воздействие на организм в виде вирусной и бактериальной коинфекции усугубляет тяжесть течения заболевания. В годы пандемии COVID-19

Таблица 2
Стоматологические индексы CPITN, PMA в группах исследованных пациентов с пародонтитом, развившемся на фоне COVID-19

Группа	п	CPITN, баллов	PMA, %
Группа 1	55	3,5 ± 0,5 ²	50,0 ± 5,0 ^{1,2}
Группа 2 (группа сравнения)	25	3,2 ± 0,5 ²	42,0 ± 3,0 ²
Контрольная группа	25	0,5 ± 0,5	10,0 ± 3,0

Примечание: ¹– $p < 0,05$ по сравнению с группой 2; ²– $p < 0,05$ по сравнению с показателями здоровых.

Таблица 3
Интерлейкиновый статус пародонта в группах пациентов с пародонтитом, развившимся на фоне COVID-19, (пг/мл)

Группа	п	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИЛ-10	ИЛ-17 α
Группа 1	55	50,0 ± 8,0 ²	51,0 ± 6,0 ^{1,2}	2,0 ± 1,0 ²	102,0 ± 12,0 ²
Группа 2 (группа сравнения)	25	47,0 ± 10,0 ²	34,0 ± 7,0 ²	1,5 ± 0,5 ²	90,0 ± 7,0 ²
Контрольная группа	25	10,0 ± 2,0	5,0 ± 1,0	12,0 ± 1,0	55,0 ± 5,0

Примечание: ¹– $p < 0,05$ по сравнению с группой 2; ²– $p < 0,05$ по сравнению с показателями здоровых.

Таблица 4
Нитрат-нитриты (μmol/l), антиоксидантная активность пародонта (АОА) (%), матриксная металлопротеиназа в группах пациентов с пародонтитом, развившемся на фоне COVID-19

Группа	п	Нитрат-нитриты, μmol/l	АОА, %	MMP-8, пг/мл
Группа 1	55	39,0 ± 11,0 ^{1,2}	2,0 ± 1,0 ²	350,0 ± 1,0 ^{1,2}
Группа 2 (группа сравнения)	25	27,0 ± 6,0 ²	4,0 ± 2,0 ²	220,0 ± 0,5 ²
Контрольная группа	25	9,0 ± 2,0	7,0 ± 3,0	120,0 ± 1,0

Примечание: ¹– $p < 0,05$ по сравнению с группой 2; ²– $p < 0,05$ по сравнению с показателями здоровых.

появились факты, свидетельствующие о потенциальной взаимосвязи между пародонтитом и тяжестью течения НКИ [42]. Результаты рандомизированного исследования показали, что пародонтит является фактором не только более тяжелого течения НКИ, но и провоцировал прогрессирование и рецидивирование заболеваний пародонта, дестабилизируя иммунную систему и истощая адаптивные резервы организма [43]. Тяжелые формы НКИ характеризовались присоединением бактериальных инфекций, достаточно часто микроорганизмы, осложнившие коронавирусную инфекцию, были ассоциированы с полостью рта [44].

По результатам данного исследования было обнаружено, что наибольшее количество больных, перенесших НКИ в средней и тяжелой степени тяжести, в острый период жаловались на кровоточивость десен (48 человек; 87,3%). В постстреконвалесцентном периоде (1–3 месяца после выписки из стационара) у многих больных сохранились жалобы на зуд, боли во время приема твердой пищи, галитоз, были выявлены объективные признаки воспаления пародонта, в первой группе достоверно повышен РМА индекс ($p < 0,05$) (табл. 2). Полученные результаты согласуются с данными, представленными в литературе [45–47].

При оценке локальных воспалительных биомаркеров был отмечен достоверно более высокий уровень ИЛ-6 у пациентов с пародонтитом и SARS-COV-2 в анамнезе ($p < 0,05$). В аналогичных исследованиях отмечалось увеличение уровня ИЛ-6 в слюне у людей с COVID-19 в острый период и пародонтитом [44]. На фоне экспрессии провоспалительных цитокинов во время течения НКИ происходит гиперэкспрессия ИЛ-1, -6, -17 в десневых карманах, что взаимно усугубляет течение двух процессов [20, 47–49]. Известно, при пародонтите происходит высвобождение провоспалительных цитокинов из пародонтальных тканей в кровоток, что увеличивает системную воспалительную нагрузку, а также может активировать фазу острого воспаления в печени [50–52]. Цитокиновый штурм при тяжелых инфекциях COVID-19 имеет сходство с профилем экспрессии цитокинов при пародонтите, что также предполагает возможную связь между заболеваниями пародонта, инфекций COVID-19 и ее осложнениями [53–55]. Как видно из представленных данных, спустя 1–3 месяца после выписки из стационара у пациентов первой группы остается достоверно повышенным локальный уровень ИЛ-6 ($p < 0,05$) (табл. 3).

Биологическим маркером, обуславливающим тяжесть воспаления пародонта и риски поражения сердечно-сосудистой системы, является матриксная металлопротеиназа-8 (ММР-8) [15, 56]. Ранее отмечено, что именно комбинация ММР-8 и ИЛ-6 является наиболее информативным диагностическим критерием воспалительного ответа при пародонтите [53–56]. Показатели ММР-8 и нитрат-нитритов у пациентов в первых двух группах оказались значительно выше показателей здоровых ($p < 0,05$). Установлена достоверная разница по концентрациям ММР-8 между пациентами с пародонтитом на фоне НКИ и больными с заболеваниями пародонта без эпизода НКИ в анамнезе ($p < 0,05$) (табл. 4). Уровень ММР-8 увеличивался пропорционально тяжести пародонтита и точно отражал прогрессирование и ожидаемую реакцию на лечение [56].

В обратном соответствии с уровнем провоспалительных маркеров, концентрацией нитрат-нитритов изменялась антиоксидантная активность пародонта (табл. 4). Повышенный окислительный стресс – один из основных факторов патогенеза пародонтита [57–59]. В других работах также отмечено, что общая антиоксидантная активность пародонта была снижена у пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями десен [60].

Таким образом, пародонтит после перенесенной НКИ имеет свои клинико-лабораторные особенности. Достоверно повышенные значения ММР-8, нитрат-нитритов и ИЛ-6 при пародонтите после перенесенной новой коронавирусной инфекции являются возможной причиной развития более значимого местного воспаления и могут привести к ряду отдаленных последствий и осложнений. В то же время данный перечень локальных показателей состояния пародонта может быть наиболее информативным при подборе и мониторинге эффективности проводимой терапии.

Список литературы / References

1. Дмитриева Л. А. Пародонтология. Москва, ГЕОТАР. 2013. 712 с. Dmitrieva L.A. Periodontology. Moscow, GEOTAR. 2013. 712 p.
2. Жулев Е. Н., Коубейник А. В., Круглова Н. В. Диагностические критерии при планировании ортопедического лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Проблемы стоматологии. 2019; 15 (2): 102–105.
Zhulev E.N., Kochubeynik A.V., Kruglova N.V. Diagnostic criteria for planning orthopedic treatment of patients with inflammatory periodontal diseases. Problems of dentistry. 2019; 15(2):102–105
3. Gomes-Filho I.S., Cruz S.S.D., Trindade S.C., Passos-Saques J.S., Carvalho-Filho P.C., Figueiredo A., Lyrio A.O., Hintz A.M., Pereira M.G., Scannapieco F. Periodontitis and respiratory diseases: a systematic review with meta-analysis. Oral Dis.2020; 26 (2): 439–446. <https://doi.org/10.1111/odi.13228>
4. Тихомирова Е. А. Генетические предикторы развития пародонтита: проблемы и перспективы. Пародонтология. 2022; 27 (1): 32–60. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-1-32-59>
Tikhomirova E.A. Genetic predictors of periodontitis development: problems and prospects. Periodontology. 2022; 27 (1): 32–60. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-1-32-59>
5. Алиева М. С., Расулов И. М., Магомедов М. А., Мейланова Р. Д. Современные аспекты этиологии и патогенеза пародонтита. Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. 2013; 1 (22): 25–29.
Alieva M. S., Rasulov I. M., Magomedov M. A., Meylanova R. D. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of periodontitis. News of the Dagestan State Pedagogical University. Natural and exact sciences. 2013; 1 (22): 25–29.
6. Усова Н. Ф. Воспалительные заболевания пародонта: патогенез, принципы комплексного лечения. Байкальский медицинский журнал. 2013; 116 (1): 141–144.
Usova N.F. Inflammatory periodontal diseases: pathogenesis, principles of complex treatment. Baikal Medical Journal; 2013; 116(1):141–144.
7. Larvin H, Kang J, Aggarwal VR, Pavitt S, Wu J. Periodontitis and risk of immune-mediated systemic conditions. Community Dent Oral Epidemiol. 2022; Nov 15. DOI: 10.1111/cdoe.12812.
8. Sanz M., Marco Del Castillo A., Jepsen S., Gonzalez-Juanatey J.R., D'Aiuto F., Bouchard P., Chapple I., Dietrich T., Gotsman I., Graziani F., Herrera D., Loos B., Madianos P., Michel J.B., Perel P., Pieske B., Shapira L., Shechter M., Tonetti M., Vlachopoulos C., Wimmer G. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. J Clin Periodontol. 2020; Mar; 47 (3): 268–288. DOI: 10.1111/jcp.13189.
9. Irwandi R. A., Chiesa S. T., Hajishengallis G., Papayannopoulos V., Deanfield J. E., D'Aiuto F. The Roles of Neutrophils Linking Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. Front Immunol. 2022; Jul 7; 13: 915081. DOI: 10.3389/fimmu.2022.915081. PMID: 35874717; PMCID: PMC9300828.
10. Ogrendik M. Rheumatoid arthritis is linked to oral bacteria: Etiological association Mod Rheumatol 2009; Oct 24: 453–456 DOI: <http://link.springer.com/10.1007/s10165-009-0194-9>
11. Moen K., Brun J. G., Valen M., Skartveit L., Erbø E.K.R., Olsen I. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. Clin Exp Rheumatol; 2014; 32 (6): 656–63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/217027381>
12. Сенина В. О., Цсманова И. Н., Ишмукаметова А. Н., Герасимова Л. П., Астахова М. И., Кинзыагулова С. Б. Особенности клинических проявлений основных стоматологических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. 2022; 18 (1): 46–52. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-22-18-1-46-52>
Senina V. O., Tsmanova I. N., Ishmukhametova A. N., Gerasimova L.P., Astakhova M.I., Kinzyagulova S.B. Features of clinical manifestations of major dental diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. 2022; 18 (1): 46–52. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-22-18-1-46-52>
13. Viswanathan M., Kahwati L., Jahn B., Giger K., Dobrescu A.I., Hill C., Klerings I., Meixner J., Persad E., Teufer B., Gartlehner G. Universal screening for SARS-CoV-2 infection: A rapid review. Cochrane Database Syst Rev. 2020; Sep 15; 9 (9): CD013718. DOI: 10.1002/14651858.cd013718. PMID: 33502003; PMCID: PMC8453488.
14. Hatmi ZN. A Systematic Review of Systematic Reviews on the COVID-19 Pandemic. SN Compr Clin Med. 2021; 3 (2): 419–436. DOI: 10.1007/s42399-021-00749-y. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33521564; PMCID: PMC7835449.
15. Gupta S., Mohindra R., Chauhan P.K., Singla V., Goyal K., Sahni V., Gaur R., Verma D.K., Ghosh A., Soni R. K., Suri V., Bhalla A., Singh M. P. SARS-CoV-2 Detection in Gingival Crevicular Fluid. 2021; J Dent Res 100 (2): 187–193. <https://doi.org/10.1177/002203420970536>

16. Raisanen I.T., Umeizudike K.A., Parnanen P., Heikkila P., Tervahartiala T., Nwhator S.O. Periodontal disease and targeted prevention using aMMP-8 point-of-care oral fluid analytics in the COVID-19 era. *Med Hypotheses*. 2020; 144: 110276.
17. Daly J., Black E.A.M. The impact of COVID-19 on population oral health. *Community Dent Health*. 2020; Nov 30; 37 (4): 236-238. DOI: 10.1922/cdh_dec20editorialdalyblack03. PMID: 33269826.
18. Campisi G., Bizzoca M.E., Lo Muzio L. COVID-19 and periodontitis: Reflecting on a possible association. 2021; May 11; 17 (1): 16. DOI: 10.1186/s13005-021-00267-1
19. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Изменения органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5): 349-357. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201755.
- Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Changes in organs and tissues of the oral cavity during a new coronavirus infection (COVID-19). *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5): 349-357. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201755.
20. Yamasaki K., Kawanami T., Yatera K., Fukuda K., Noguchi S., Nagata S., Nishida C., Kido T., Ishimoto H., Taniguchi H., Mukae H. Significance of anaerobes and oral bacteria in community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2013; May 6; 8 (5): e63103. DOI: 10.1371/journal.pone.0063103. PMID: 23671659. PMCID: PMC364603.
21. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? *Consilium Medicum*. 2015; 17 (5): 73-9. <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762074>
- Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Periodontitis and cardiovascular diseases: in parallel or in one bundle? *Consilium Medicum*. 2015; 17 (5): 73-9. <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762074>
22. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015; 17: 12-6. <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/419>
- Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Some aspects of comorbidity of periodontitis and cardiovascular diseases. *Medical advice*. 2015; 17:12-6. <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/419>
23. Carinci F., Martinelli M., Contaldo M., Santoro R., Pezzetti F., Lauritano D., Candoni V., Muccini D., Palmieri A., Tagliabue A., Tettamanti L. Focus on periodontal disease and development of endocarditis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018; Jan-Feb; 32 (2 Suppl. 1): 143-147. PMID: 29460534.
24. Гришечкина И.А., Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Коншу Н.В. Оценка состояния гигиены полости рта и тканей пародонта у больных сахарным диабетом II типа. *Dental Forum*. 2014; 3: 45-50. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21615957>
- Grishchikina I.A., Trukhan L.Yu., Trukhan D.I., Konshu N.V. Assessment of the state of oral hygiene and periodontal tissues in patients with type I diabetes mellitus. *Dental Forum*. 2014; 3:45-50
25. Bascones-Martínez A., Muñoz-Corcuera M., Bascones-llundain J. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Med Clin (Barc)*. 2015; 145 (1): 31-5. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.07.019.
26. Wang C.J., McCauley L.K. Osteoporosis and Periodontitis. *Curr Osteoporos Rep*. 2016; Dec; 14 (6): 284-291. DOI: 10.1007/s11914-016-0330-3. PMID: 27696284. PMCID: PMC5654540.
27. Krutyhotowa A., Strzelec K., Dziedzic A., Bereta G.P., Łazarz-Bartyzel K., Potemka J., Gawron K. Host and bacterial factors linking periodontitis and rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022; Aug 25; 13: 980805. DOI: 10.3389/fimmu.2022.980805. PMID: 36091038. PMCID: PMC9453162.
28. Pitones-Rubio V., Chávez-Cortez E.G., Hurtado-Camarena A., González-Rascón A., Serdán-Higueras N. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Medical Hypotheses*. 2020; 144: 109969, ISSN 0306-9877, <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109969>
29. Grenier G., Gagnon G., Grenier D. Detection of herpetic viruses in gingival crevicular fluid of patients suffering from periodontal diseases: Prevalence and effect of treatment. *Oral Microbiol Immunol*. 2009; 24: 506-509.
30. Badran, Z.; Gaudin, A.; Strullou, X.; Amador, G.; Soueidan, A. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Med Hypothesis* 2020; 143: 109907. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109907>
31. Marchesan J.T., Warner B.M., Byrd K.M. The 'oral' history of COVID-19: Primary infection, salivary transmission, and post-acute implications. *J Periodontol*. 2021; 92: 1357-1367. <https://doi.org/10.1002/jper.21-0277>
32. Said K.N., Al-Momani A.M., Almaseeh J.A., Marouf N., Shatta A., Al-Abdulla J., Alaji S., Daas H., Tharupareedikayil S.S., Chinta V.R., Hsain A.A., Abusamak M., Salih S., Barhom N., Cai W., Sanz M., Tamimi F. Association of periodontal therapy, with inflammatory biomarkers and complications in COVID-19 patients: a case control study. *Clin Oral Investig*. 2022; Nov, 26 (11): 6721-6732. DOI: 10.1007/s00784-022-04631-6. *Epub* 2022 Jul 29. PMID: 35906340; PMCID: PMC9643194.
33. Javier Silvestre F., Márquez-Arrico C.F. COVID-19 and Periodontitis: A Dangerous Association? 2021; 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.789681>
34. Gupta S., Mohindra R., Singla M., Khera S., Sahni V., Kanta P., Soni R.K., Kumar A., Gauba K., Goyal K., Singh MP., Ghosh A., Kajal K., Mahajan V., Bhalla A., Sorsa T., Räisänen I. The clinical association between Periodontitis and COVID-19. *Clin Oral Investig*. 2022; Feb; 26 (2): 1361-1374. DOI: 10.1007/s00784-021-04111-3. *Epub* 2021 Aug 27. PMID: 34448073; PMCID: PMC8390180.
35. Sukumar K., Tadeppalli A. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. *J Int Med Res*. 2021; 49 (3): 3000605211002695. DOI: 10.1177/0300605211002695.
36. Marouf N., Cai W., Said KN., et al. Association between Periodontitis and Severity of COVID-19 Infection: A Case-Control Study. *J Clin Periodontol*. 2021; 48 (4): 483-91. DOI: 10.1111/jcpe.13435.
37. Silvestre F.J., Márquez-Arrico C.F. COVID-19 and Periodontitis: A Dangerous Association? *Front Pharmacol*. 2022; 12: 789681. DOI: 10.3389/fphar.2021.789681.
38. De Moraes E.F., Pinheiro J.C., Leite R.B., Santos P.P.A., Barboza C.A.G., Freitas R.A. Matrix metalloproteinase-8 levels in periodontal disease patients: A systematic review. *J. Periodontal Res*. 2018; 53: 156-163. DOI: 10.1111/jre.12495.
39. Gupta S., Chhina S., Arora S.A. A systematic review of biomarkers of gingival crevicular fluid: Their predictive role in diagnosis of periodontal disease status. *J. Oral Biol. Craniofacial Res*. 2018; 8: 98-104. DOI: 10.1016/j.jobcr.2018.02.002.
40. Maulani C., Auerkari El C., Masulli SL., Soeroesito Y., Djoko Santoso W., S Kusdhanay L. Association between Epstein-Barr virus and periodontitis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2021; Oct 7; 16 (10): e0258109. DOI: 10.1371/journal.pone.0258109. PMID: 34618843; PMCID: PMC8496828.
41. Imai K., Ogata Y. How Does Epstein-Barr Virus Contribute to Chronic Periodontitis? *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (6). *Epub* 2020/03/18. DOI: 10.3390/ijms21061940; PubMed Central PMCID: PMC7139403.
42. Sorsa T., Alasari S., Grigoriadis A., Räisänen I.T., Pärnänen P., Nwhator S.O., Giesemann D.R., Sakellari D. Active MMP-8 (aMMP-8) as a Grading and Staging Biomarker in the Periodontitis Classification. *Diagnostics*. 2020; 10: 61. DOI: 10.3390/diagnostics10020061.
43. Sorsa T., Gursay O., Nwhator S., Hernandez M., Tervahartiala T., Leppilahti J., Gursay M., Köönönen E., Emirgil G., Pusineni P.J., et al. Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2016; 70: 142-163. DOI: 10.1111/prd.12101.
44. Arias-Bujanda, N.; Regueira-Iglesias, A.; Balsa-Castro, C.; Nibali, L.; Donos, N.; Tomás, I. Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol*. 2020, 47, 2-18.
45. Sanz M. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease. *European Heart Journal Supplements*. 2010; 12 (Suppl B): B2. PMID: 25764596. DOI: 10.1093/eurheartj/suq002.
46. Nazir M. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017; 11 (2): 72-80. PMID: 28539867. DOI: 10.1111/jcpe.12837.
47. Heo S.M., Haase E.M., Lesse A.J., Gill S.R., Scannapieco F.A. Genetic relationships between respiratory pathogens isolated from dental plaque and bronchoalveolar lavage fluid from patients in the intensive care unit undergoing mechanical ventilation. *Clin. Infect. Dis*. 2008; 47: 1562-1570.
48. Paju S., Scannapieco F.A. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. *Oral Dis*. 2007; 13: 508-512.
49. Finegold S.M. Aspiration pneumonia. *Rev Infect Dis*. 1991; 13 (Suppl 9): S737-742.
50. Awano S., et al. Oral health and mortality risk from pneumonia in the elderly. *J. Dent. Res.* 2008; 87: 334-339.
51. Saygun I., Sahin S., Ozdemir A., Kurtis B., Yapar M., Kubat A., et al. Detection of human viruses in patients with chronic periodontitis and the relationship between viruses and clinical parameters. *J Periodontol*. 2002; 73 (12): 1437-43. *Epub* 2003/01/28. DOI: 10.1902/jop.2002.73.12.1437.
52. Viviana Pitones-Rubio, E. G. Chávez-Cortez, Angélica Hurtado-Camarena, Anna González-Rascón, Nicolás Serafin-Higueras, Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Medical Hypotheses*, Volume 1442020, 109969, ISSN 0306-9877. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109969>
53. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15: 30-44. <https://doi.org/10.1038/nri3785>
54. Anand P.S., Jadhav P., Kamath K.P., Kumar S.R., Vijayalakshmi S., Anil S. A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19). *J Periodontol*. 2022; 93: 584-590. doi: 10.1002/jper.21-0272.
55. Hajishengallis G. Periodontitis: From microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15: 30-44. <https://doi.org/10.1038/nri3785>
56. Sorsa T., Tjöderhane L., Konttinen Y. Matrix metalloproteinases: Contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med*. 2006; 38 (5): 306-321.
57. Baser U., Gamsiz-İskik H., Cicekbas E., Ademoglu E., Yalcin F. Plasma and salivary total antioxidant capacity in healthy controls compared with aggressive and chronic periodontitis patients. *Saudi Med. J*. 2015; 36: 856.
58. Miricescu D., Totan A., Calenic B., Mocanu B., Didilescu A., Mohora M., Spiniu T., Greabu M. Salivary biomarkers: Relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis. *Acta Odontol. Scand*. 2014; 72: 42-47.
59. Zhang T., Andrukho O., Haririan H., Müller-Kern M., Liu S., Liu Z., Rausch-Fan X. Total antioxidant capacity and total oxidant status in saliva of periodontitis patients in relation to bacterial load. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2016; 5: 97.
60. Senouci S., Yahia A., Bouziane D., Mehadji M., Malaisse W. J. The diagnostic role of salivary biomarkers of oxidative stress and inflammatory status and their relationship in periodontitis stage III and grade C. *Biology*. 2021; 76: 1617-1625.

Статья поступила / Received 28.07.23
Получена после рецензирования / Revised 25.11.23
Принята в печать / Accepted 30.11.23

Сведения об авторах

Хараева Заира Феликсовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. E-mail: irafe@yandex.ru
Эльгарова Дисана Аскеровна, студентка. E-mail: disana.elgar@gmail.com
Хагабанова Илона Сафрановна, студентка. E-mail: khagabanova2000@mail.ru
Жанимова Ляна Русланова, ассистент. E-mail: zhanimowa.lyana@yandex.ru
Маржокова Асият Руслановна, доцент. E-mail: asya_marzhoh@mail.ru
Карданова Светлана Юрьевна, ассистент. E-mail: k.svetlana.yu@mail.ru

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова», г. Нальчик

Автор для переписки: Хараева Заира Феликсовна. E-mail: irafe@yandex.ru

Для цитирования: Хараева З.Ф., Эльгарова Д.А., Хагабанова И.С., Жанимова Л.Р., Маржокова А.Р., Карданова С.Ю. Локальный иммунный статус пародонта пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Медицинский алфавит. 2023; (34): 39-43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-39-43>

About authors

Kharaeva Zaira F., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Microbiology, Virology and Immunology. E-mail: irafe@yandex.ru
Elgarova Disana A., student. E-mail: disana.elgar@gmail.com
Khagabanova Ilona S., student. E-mail: khagabanova2000@mail.ru
Zhanimova Lyana R., assistant. E-mail: zhanimowa.lyana@yandex.ru
Marzhokova Asiyat R., associate professor. E-mail: asya_marzhoh@mail.ru
Kardanova Svetlana Yu., assistant. E-mail: k.svetlana.yu@mail.ru

Kabardino-Balkarian State University n.a. Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Corresponding author: Kharaeva Zaira F. E-mail: irafe@yandex.ru

For citation: Kharaeva Z.F., Elgarova D.A., Kardanova S. Yu., Zhanimova L.R., Marzhokova A.R., Khagabanova I.S. Local periodontal immune status of patients after new coronavirus infection. Medical alphabet. 2023; (34): 39-43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-39-43>

Актуальные проблемы осложнений бактериального менингита

Е. А. Якунина, Л. Д. Хидирова, А. С. Суржко

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Проведен обзор современной российской и зарубежной, преимущественно англоязычной, литературы, посвященной бактериальному менингиту и осложнениям, возникшим в результате его исхода. Учитывались публикации не старше 5 лет, опубликованные в специализированных медицинских журналах и руководствах. В обзор включены исследования, в которых у участников был верифицированный диагноз «бактериальный менингит» согласно современным клинико-лабораторным критериям и возраст не превышал 18 лет на момент заболевания. Приемлемые дизайны обсервационных исследований для нашего обзора включали обсервационные описательные и аналитические исследования по типу «случай – контроль» и когортные исследования. Были исключены исследования, в которых участники страдали от каких-либо соматических патологий, способных повлиять на результаты или спровоцировать осложнения в результате перенесенной нейроинфекции. Также в обзор были включены данные Российской референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами за 2019 год.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроинфекция, бактериальный менингит, осложненный менингит, *Neisseria meningitidis*.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Current problems of complications of bacterial meningitis

Е. А. Якунина, Л. Д. Хидирова, А. С. Суржко

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

A review of modern Russian and foreign, predominantly English-language, literature on bacterial meningitis and complications resulting from its outcome was carried out. Publications not older than 5 years published in specialized medical journals and manuals were taken into account. The review includes studies in which participants had a verified diagnosis of bacterial meningitis according to modern clinical and laboratory criteria, and were under 18 years of age at the time of the disease. Eligible observational study designs for our review included case-control observational descriptive and analytic studies and cohort studies. Studies were excluded in which participants suffered from any somatic pathologies that could affect the results or provoke complications as a result of neuroinfection. The review also included data from the Russian Reference Center for Monitoring Bacterial Meningitis for 2019.

KEYWORDS: neuroinfection, bacterial meningitis, complicated meningitis, *Neisseria meningitidis*.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The authors did not receive financial support from drug or medical device manufacturing companies.

Введение

Бактериальные менингиты являются тяжелой жизнеугрожающей патологией. Несмотря на современные возможности оказания медицинской помощи, летальность составляет до 30%, неврологические осложнения у выживших – до 50% [1]. К ним относятся кратковременные осложнения, такие как очаговый неврологический дефицит и субдуральный выпот, а также долгосрочные осложнения, такие как потеря слуха, судороги, когнитивные нарушения и гидроцефалия. Ключевым моментом в предотвращении прогрессирования данной нейроинфекции является старт противовоспалительной терапии. Однако он не всегда бывает своевременен, поскольку у детей, в особенности грудного возраста, проявления менингита имеют неспецифический характер, что приводит к отсроченной постановке диагноза и, как следствие, к запоздалому старту терапии. Осложнения развиваются из-за высвобождения бактериального токсина и иммунного ответа хозяина, что

приводит к повреждению нейронов. Факторы, связанные с повышенным риском развития неврологических осложнений, включают малый возраст, отсроченные клинические проявления и *Streptococcus pneumoniae* как этиологический возбудитель [1, 2].

Бактериальный гнойный менингит (БГМ) является наиболее распространенной бактериальной инфекцией центральной нервной системы (ЦНС). Это заболевание является ургентным, особенно у новорожденных (возраст менее месяца) и младенцев (возраст менее года). БГМ имеет высокую летальность до 30%, у 50% выживших развиваются неврологические осложнения с исходами, сильно зависящими от возраста больного и инфекционного агента. Так, было установлено, что заболеваемость бактериальным менингитом у детей различается по возрастным группам и самой высокой является у младенцев в возрасте до 2 месяцев [1].

Таблица 1
Наиболее распространенные возбудители в зависимости от возрастной группы

Возрастная группа	Наиболее часто встречающиеся возбудители
Недоношенные новорожденные	<i>Escherichia coli</i> , GBS*
Доношенные новорожденные и дети до 3 месяцев	<i>GBS</i> *, <i>E. coli</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>
Дети от 3 месяцев до 10 лет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> типа b
Подростки	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>

У 71% младенцев (в возрасте менее года) с бактериальным менингитом развиваются неврологические осложнения по сравнению с 38% у детей в возрасте от 1 до 5 лет, и 10% – в возрасте от 6 до 16 лет [8, 12]. Дети младше 12 месяцев на момент с постановки диагноза «бактериальный менингит» имеют повышенный риск развития гидроцефалии, субдурального выпота, судорожного расстройства и потери слуха. Доказана положительная корреляционная связь длительности отсутствия сознания с риском летального исхода [13, 16, 17].

При бактериальном менингите поздняя госпитализация увеличивает риск субдурального выпота, гидроцефалии, нарушения слуха и судорожных расстройств. Хотя поздняя манифестация и является одним из известных факторов риска развития неврологических осложнений, не существует универсального определения длительности задержки. В одном исследовании дети при длительности заболевания до 48 часов имели меньшую частоту неврологических осложнений (40%) по сравнению с детьми, госпитализированными через 48 часов после начала заболевания [14, 24]. Дети с менингитом, вызванным *S. pneumoniae*, имеют более высокий риск развития неврологических осложнений (75% случаев менингита, вызванного *S. pneumoniae*) по сравнению с *N. meningitidis* (25%) и *Hib* (20%). *S. pneumoniae* по сравнению с *N. meningitidis* и *Hib* ассоциируется с более высоким риском симптоматических судорог, гидроцефалии, потери слуха и умственной отсталостью [25]. Задержка в приеме антибиотиков более 24–72 часа имеет плохой прогноз и приводит к повышенному риску тяжелых неврологических осложнений, таких как гидроцефалия, субдуральный выпот, потеря слуха и судорожное расстройство. Таким образом, молодой возраст, запоздалое проявление и *S. pneumoniae*, как этиологический агент, были связаны с повышенным риском неврологических осложнений.

В недавнем исследовании установлено, что для возрастной группы 0–5 лет с самой высокой частотой встречаются: потеря слуха (6,8%), трудности в обучении (5,3%) и дефекты или потеря зрения (4,3%) [26]. Исследования показали, что наличие менингококковой инфекции у детей связано с увеличением и высоким уровнем психиатрических и посттравматических симптомов стрессового расстройства у детей и родителей как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе [27]. Обсервационное описательное исследование установило, что 11% детей в возрасте 3–16 лет, госпитализированных по поводу менингококковой инфекции, имели повышенный риск развития посттравматического стрессового расстройства в течение года после госпитализации [29]. Другое эмпирическое исследование, проведен-

Наиболее распространенные микроорганизмы, вызывающие бактериальный менингит, различаются в зависимости от возрастной группы (табл. 1). По данным Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами (РРЦ) (2019), из числа 1107 этиологически верифицированных случаев БГМ 40% было вызвано *Neisseria meningitidis*, 28% – *Streptococcus pneumoniae*, 12% – *Haemophilus influenzae* типа b, 20% – прочими микроорганизмами [2].

Осложнения как исход нейроинфекции

Согласно исследованию A. Zainel с соавт., краткосрочным осложнением является субдуральный выпот, который встречается у 20–39% детей с бактериальным менингитом, чаще у детей грудного возраста [3, 18]. Очаговый неврологический дефицит относится к ряду признаков и симптомов, возникающих в результате поражения, локализующегося в определенном анатомическом участке центральной нервной системы. Например, изолированная слабость конечностей или гемипарез, нарушение зрения или нарушение речи. Они предположительно возникают в 3–14% случаях. Острый очаговый неврологический дефицит после бактериального менингита обычно обусловлен ишемическим инсультом, но также может возникать из-за субдуральной эмпиемы, церебрального абсцесса или внутричерепного кровотечения [4, 22, 23].

К долгосрочным осложнениям относят сенсоневральную тугоухость, которая является наиболее распространенным неврологическим осложнением бактериального менингита [5, 7, 21]. Потеря слуха может развиться как в результате прямого воздействия продуктов метаболизма бактерии, так и в результате воспалительной ответа в мозговых оболочках и ЦСЖ. Когда бактерии достигают улитки, возникает тяжелый лабиринтит, который приводит к нарушению гематолабиринтного барьера и в конечном счете наступает менингит-ассоциированная потеря слуха. Дети с тугоухостью подвержены риску дальнейшего развития нарушений равновесия, задержки речевого развития и, следовательно, подвержены более высокому риску долгосрочных поведенческих нарушений. Из-за необратимого повреждения нейронов, возникающего при бактериальном менингите, риск развития долгосрочного когнитивного дефицита и трудностей в обучении значителен. Одним из клинических проявлений бактериального менингита являются судороги. В исследовании неонатального бактериального менингита судороги чаще всего ассоциировались с СГБ, затем с *E. coli* (41 против 25%). Гидроцефалия может развиться в начале болезни или через несколько недель после постановки диагноза бактериальный менингит [6, 11, 28]. Самый распространенный тип гидроцефалии после бактериального менингита – сообщающаяся гидроцефалия; до 52% случаев гидроцефалии. При сообщающейся гидроцефалии ликворные потоки свободно перемещаются между желудочками, но недостаточно реабсорбируются обратно в кровоток [7–10].

Факторы риска развития осложнений бактериального менингита

Надо отметить, что в целом дети грудного возраста подвержены более высокому риску развития неврологических осложнений по сравнению с детьми старшего возраста.

ное в Великобритании, не выявило значительной разницы в распространенности посттравматического стрессового расстройства у детей с менингококком серогруппы В, но было обнаружено, что у около десятой части детей, перенесших менингококковую инфекцию серогруппы В, заболевание имело серьезный инвалидизирующий эффект и более чем у трети был один или несколько дефицитов в физических, когнитивных и психологических функциях [3, 28]. Летальность от Hib-менингита в развитых странах составляет 1–5%, но может достигать 40% в развивающихся. Осложнения в остром периоде Hib-менингитов возникают у 10–20% детей и обусловливают формирование долгосрочных осложнений в исходах (когнитивные, моторные нарушения, эпилепсия, нарушения слуха различной степени тяжести) [4, 29].

Заключение

В настоящее время вместе с успешным решением ряда лечебно-профилактических задач БГМ существует проблема, связанная с экономическими и социальными последствиями, обусловленными высоким риском осложнений, в том числе пожизненной инвалидности. В связи с этим ВОЗ опубликовала первую глобальную дорожную карту по менингиту, одобренную Ассамблей ВОЗ в 2020 году, – «Глобальная дорожная карта по достижению целей в области борьбы с менингитом на период до 2030 года», целью которой является устранение основных причин бактериального менингита – *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В (GBS)). Лица с бактериальным менингитом подвержены риску развития неврологических осложнений, которые включают очаговый неврологический дефицит, субдуральный выпот, потерю слуха, когнитивные нарушения, судорожные расстройства и гидроцефалию.

Список литературы / References

- Zainel A., Mitchell H., Sadarangani M. Bacterial Meningitis in Children: Neurological Complications, Associated Risk Factors, and Prevention. *Microorganisms* 2021; 9, 535. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030535>
- Grandjean D., Leib S.L. Strategies to prevent neuronal damage in paediatric bacterial meningitis. *Curr. Opin. Pediatr.* 2006; 18, 112–118.
- Sonko A.M., Dube F.S., Okoi C.B., Diop A., Thiongane A., Senghore M., Ndow P., Worwui A., Faye P.M., Dieye B., et al. Changes in the Molecular Epidemiology of Pediatric Bacterial Meningitis in Senegal after Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 69, S156–S163.
- Shieh H.H., Ragazzi S.L.B., Gilio A.E. Risk factors for neurological complications and sequelae in childhood acute bacterial meningitis. *J. Pediatr.* 2012; 88, 184.
- Информационно-аналитический обзор. Российский референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами, 2017: 36. *Information and analytical review. Russian Reference Centre for Monitoring Bacterial Meningitis*, 2017: 36. (in Russ)

Сведения об авторах

Якунина Екатерина Алексеевна, студентка VI курса педиатрического факультета. E-mail: katya.yakun@mail.ru. ORCID: 0009-0001-7250-2961

Хидирова Людмила Даудовна, д.м.н., проф., кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины. E-mail: h_ludmila73@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798

Суржко Анна Станиславовна, студентка VI курса лечебного факультета. E-mail: miss.surzhko@yandex.ru. ORCID: 0009-0001-4633-3957

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

Автор для переписки: Хидирова Людмила Даудовна. E-mail: h_ludmila73@mail.ru

Для цитирования: Якунина Е. А., Хидирова Л. Д., Суржко А. С. Актуальные проблемы осложнений бактериального менингита. Медицинский алфавит. 2023; (34): 44–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-44-46>

- Namani S.A., Koci B.M., Milenković Z., Koci R., Qehaja-Buçaj E., Ajazaj L., Mehmeti M., Ismaili-Jaha V. Early neurological complications and long-term sequelae of childhood bacterial meningitis in a limited-resource country (Kosovo). *Child's Nerv. Syst.* 2012; 29, 275–280.
- Lucas M.J., Brouwer M.C., van de Beek D. Neurological sequelae of bacterial meningitis. *J. Infect.* 2016; 73, 18–27.
- Arditi M., Mason, E.O., Bradley J.S., Tan T.Q., Barson W.J., Schulze G.E., Wald E.R., Givner L.B., Kim K.S., Yogeve R., et al. Three-Year Multicenter Surveillance of Pneumococcal Meningitis in Children: Clinical Characteristics, and Outcome Related to Penicillin Susceptibility and Dexamethasone Use. *Pediatrics* 1998; 102, 1087–1097.
- Masri A., Allassaf, A.; Khuri-Bulos, N.; Zaq, I.; Hadidy, A.; Bakri, F.G. Recurrent meningitis in children: Etiologies, outcome, and lessons to learn. *Child's Nerv. Syst.* 2018; 34, 1541–1547.
- Brouwer, M.C., Wijdicks, E.F.M.; Van De Beek, D. What's new in bacterial meningitis. *Intensiv. Care Med.* 2016; 42, 415–417.
- Wang, Y.; Liu, X.; Wang, Y.; Liu, Q.; Kong, C.; Xu, G. Meta-analysis of adjunctive dexamethasone to improve clinical outcome of bacterial meningitis in children. *Child's Nerv. Syst.* 2017; 34, 217–223.
- Sáez-Llorens, X.; McCracken, G.H. Acute Bacterial Meningitis beyond the Neonatal Period. Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2008; pp. 284–291.
- Yoshinaga-Itano, C.; Sedey, A.L.; Coulier, D.K.; Mehl, A.L. Language of Early- and Later-identified Children with Hearing Loss. *Pediatrics* 1998; 102, 1161–1171.
- Hall, W.C.; Li, N.; Dye, T.D.V. Influence of Hearing Loss on Child Behavioral and Home Experiences. *Am. J. Public Health* 2018; 108, 1079–1081.
- Kostenniemi, U.J.; Norman, D.; Borgström, M.; Silfverdal, S.A. The clinical presentation of acute bacterial meningitis varies with age, sex and duration of illness. *Acta Paediatr.* 2015; 104, 1117–1124.
- Curtis, S.; Stobart, K.; VanderMeer, B.; Simel, D.L.; Klassen, T. Clinical Features Suggestive of Meningitis in Children: A Systematic Review of Prospective Data. *Pediatrics* 2010; 126, 952–960.
- Gashgarian, J.; Levy, C.; Romain, O.; Cohen, R.; Bingen, E.; Aujard, Y.; Boileau, P. Neonatal Bacterial Meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30, 212–217.
- Huo, L.; Fan, Y.; Jiang, C.; Gao, J.; Yin, M.; Wang, H.; Yang, F.; Cao, Q. Clinical Features of and Risk Factors for Hydrocephalus in Childhood Bacterial Meningitis. *J. Child Neurol.* 2018; 34, 11–16.
- Tamber, M.S.; Klimo, P.; Mazzola, C.A.; Flannery, A.M. Pediatric hydrocephalus: Systematic literature review and evidence-based guidelines, Part 8: Management of cerebrospinal fluid shunt infection. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2014; 14, 60–71.
- Namani, S.; Milenković, Z.; Koci, B. A prospective study of risk factors for neurological complications in childhood bacterial meningitis. *J. Pediatr.* 2013; 89, 256–262.
- Teixeira, D.C.; Diniz, L.M.O.; Guimarães, N.S.; Moreira, H.M.D.A.S.; Teixeira, C.C.; Romanelli, R.M.D.C. Risk factors associated with the outcomes of pediatric bacterial meningitis: A systematic review. *J. Pediatr.* 2020; 96, 159–167.
- Voss, S.S.; Nielsen, J. & Valentiner-Branth, P. Risk of sequelae after invasive meningococcal disease. *BMC Infect Dis* 22, 148 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07129-4>
- Olbrich K.J., Müller D., Schumacher S., Beck E., Meszaros K., Koerber F. Systematic review of invasive meningococcal disease: Sequelae and quality of life impact on patients and their caregivers. *Infect Dis Ther.* 2018; 7 (4): 421–38.
- Huang L., Heuer OD., Janßen S., Häckl D., Schmedt N. Clinical and economic burden of invasive meningococcal disease: evidence from a large German claims database. *PLoS ONE.* 2020; 15 (1): e0228020.
- Garralda ME., Gledhill J., Nadel S., Neasham D., O'Connor M., Shears D. Longer-term psychiatric adjustment of children and parents after meningococcal disease. *Pediatr Crit Care Med.* 2009; 10 (6): 675–80.
- Shears D., Nadel S., Gledhill J., Garralda ME. Short-term psychiatric adjustment of children and their parents following meningococcal disease. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6 (1): 39–43.
- Viner RM., Booy R., Johnson H., Edmunds W.J., Hudson L., Bedford H., et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): A case-control study. *Lancet Neurol.* 2012; 11 (9): 774–83.
- Вильниц А. А., Скрипченко Н. В., Иванова М. В. и др. Современные особенности гемофильных менингитов у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016; 5: 50–54.
- Vilnius A. A., Skripchenko N. V., Ivanova M. V. and other Modern features of hemophilic meningitis in children. Epidemiology And Infectious Diseases, Topical Issues Epidemiology and Infectious Diseases. Topical issues. 2016; 5: 50–54. (in Russ)
- Schiess N., Groce N.E., Dua T. The Impact and Burden of Neurological Sequelae Following Bacterial Meningitis: A Narrative Review. *Microorganisms* 2021; 9, 900. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050900>

Статья поступила / Received 17.06.23
Получена после рецензирования / Revised 25.11.23
Принята в печать / Accepted 30.11.23

About authors

Yakunina Ekaterina A., 6th year student of the Pediatrics' Faculty.

E-mail: katya.yakun@mail.ru. ORCID: 0009-0001-7250-2961

Khidirova Lyudmila D., DM Sci (habil.), professor at Dept of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine. E-mail: h_ludmila73@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798

Surzhko Anna Stanislavovna, 6th year student of Medical Faculty. E-mail: miss.surzhko@yandex.ru. ORCID: 0009-0001-4633-3957

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Khidirova Lyudmila D. E-mail: h_ludmila73@mail.ru

For citation: Yakunina E.A., Khidirova L.D., Surzhko A.S. Current problems of complications of bacterial meningitis. Medical alphabet. 2023; (34): 44–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-44-46>



Рациональные подходы к терапии при сочетанной урогенитальной инфекции у семейных пар

Е. К. Шушакова¹, Н. А. Мешкова², Т. А. Руженцова³

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить эффективность противовирусной терапии при урогенитальной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса в сочетании с папилломавирусом человека (ВПГ-1, -2 и ВПЧ), в семейных парах с нарушением репродуктивной функции.

Материалы и методы. В исследование было включено 149 семейных пар с жалобами на отсутствие или патологическое течение беременности с прерыванием в I триместре. У 80 пар была обнаружена урогенитальная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса. В 36 случаях было выявлено сочетание с папилломавирусом человека. Оценивали эффективность противовирусной терапии.

Результаты. После первого курса лечения с применением противогерпетического препарата в 80 парах, имевших проявления активной герпетической инфекции, беременность и рождение здорового ребенка были зарегистрированы в 44 (55 %) случаях. При сочетанной инфекции потребовалось проведение комбинированной терапии ацикловиром или валацикловиром и инозином пранобексом, что привело к положительной динамике показателей в этой группе пациентов. У 33 % семейных пар этой группы после лечения было зарегистрировано наступление и нормальное течение беременности.

Выводы. Возможной причиной нарушения репродуктивной функции с отсутствием или прерыванием беременности на ранних сроках может быть урогенитальная инфекция, вызванная ВПГ-1, -2 типа. В большинстве случаев противовирусная терапия способствует рождению здорового ребенка. Неэффективность терапии может быть связана с одновременным присутствием двух и более инфекционных значимых агентов. Для лечения семейных пар, у которых выявлена активная персистенция ВПГ-1, -2 в сочетании с ВПЧ, рекомендуется назначение инозина пранобекса в сочетании с ацикловиром или валацикловиром.

Ключевые слова: ацикловир, бесплодие, валацикловир, вирус простого герпеса, герпес 1-го, 2-го типа, невынашивание беременности, папилломавирус человека, сочетанная инфекция.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rational approaches to therapy for combined urogenital infections in married couples

Е. К. Шушакова¹, Н. А. Мешкова², Т. А. Руженцова³

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

³Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. G. N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

SUMMARY

The purpose of the study. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of antiviral therapy in urogenital infection caused by the herpes simplex virus in combination with human papillomavirus (HSV-1, -2 and HPV) in couples with impaired reproductive function.

Materials and methods. The study included 149 married couples with complaints about the absence or pathological course of pregnancy with termination in the first trimester. Urogenital infection caused by the herpes simplex virus was detected in 80 couples. A combination with human papillomavirus was detected in 36 cases. The effectiveness of antiviral therapy was evaluated.

Results. After the first course of treatment with the use of an antitherapeutic drug in 80 couples who had manifestations of active herpes infection, pregnancy and the birth of a healthy child were registered in 44 cases (55%). Combination therapy with acyclovir or valacyclovir and inosine pranobex was required, which led to a positive dynamic of indicators in case of a combined infection. The onset and normal course of pregnancy were registered after treatment in 33 % of couples in this group.

Conclusions. A possible cause of reproductive dysfunction with the absence or termination of pregnancy in the early stages may be a urogenital infection caused by HSV types 1, 2. In most cases, antiviral therapy promotes the birth of a healthy child. The ineffectiveness of therapy may be associated with the simultaneous presence of two or more infectious significant agents. For the treatment of couples who have an active persistence of HSV-1, -2 in combination with HPV, the appointment of inosine pranobex in combination with acyclovir or valacyclovir is recommended.

KEYWORDS: acyclovir, infertility, valacyclovir, herpes simplex virus, herpes-1, -2 type, miscarriage, human papillomavirus, combined infection.

CONFLICT OF INTEREST. The authors claim no conflict of interest.

Инфекционные заболевания урогенитального тракта в настоящее время остаются одной из главных проблем здравоохранения. Различные инфекционные агенты не только вызывают местные воспалительные

изменения, негативно влияя на самочувствие пациентов. В последние десятилетия появляется все больше результатов исследований, подтверждающих участие микроорганизмов в формировании соматической патоло-

гии, онкологических заболеваний, нарушении репродуктивной функции [1]. Своевременная правильная терапия дает долгосрочные результаты. Однако нередко имеется сочетанная этиология инфекционно-воспалительного процесса, препятствующая достижению выздоровления. При этом препарат с потенциальной эффективностью против одного из выявленных возбудителей может не дать никаких положительных клинических сдвигов в условиях присутствия других возбудителей.

Длительно, пожизненно персистирующие возбудители представляют собой наибольшую проблему. Одним из самых распространенных возбудителей, поражающих урогенитальный тракт, остается вирус простого герпеса 1-го, 2-го типа (ВПГ-1, -2), который способен распространяться по всем отделам: от наружных гениталий до внутренних половых органов, включая половые клетки, как у мужчин, так и у женщин [1, 2]. Проведенные исследования показали, что не только ВПГ 2-го типа, но и 1-й тип также может становиться причиной гинекологической или урологической патологии [2]. При этом не всегда можно увидеть типичные пузырьковые высыпания [1, 3]. Возможны различные изменения тканей и органов репродуктивной системы: воспалительные процессы во влагалище, эндометрии, фалlopиевых трубах, нарушение секреции слизи, поражение ооцитов. Для вируса ВПГ-1, -2 на сегодняшний день доказано фетопатическое влияние на эмбрион и плод [1, 4]. При выборе схем терапии важно помнить и об иммunoупрессивном воздействии вирусов группы герпеса на организм человека.

Ввиду полиморфизма клинических проявлений инфекции, возможности скрытого течения, своевременное выявление и подтверждение ВПГ-1, -2 в качестве этиологического фактора нередко затруднены, особенно когда имеется сочетание с другими возбудителями. Нередко при лабораторной диагностике выявляются цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна – Барр, вирус герпеса человека 6-го типа и представители других групп.

Другим часто встречающимся возбудителем при урогенитальной инфекционной патологии остается папилломавирус человека (ВПЧ), оказывающийся причиной 100% случаев рака шейки матки, 90% рака прямой кишки, 40% рака вульвы и влагалища, 12% случаев рака ротоглотки [5, 6]. ВПЧ – группа ДНК-содержащих вирусов, поражающих эпителий кожных покровов и слизистых оболочек. Так же, как и вирусы группы герпеса, ВПЧ относится к вирусам, для которых полная элиминация из организма с помощью имеющихся на сегодняшний день лекарственных средств считается невозможной.

Этот факт для обеих инфекций становится, с одной стороны, причиной для продолжающихся дискуссий о необходимости выборе препаратов и длительности противовирусной терапии, а с другой – о критериях эффективности того или другого лекарственного средства и возможности завершения курса терапии, что обуславливает необходимость проведения клинических исследований.

Цель исследования: оценить эффективность противовирусной терапии при урогенитальной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса в сочетании с папилломавирусом человека (ВПГ-1, -2 и ВПЧ), в семейных парах с нарушением репродуктивной функции.

Материалы и методы

В исследование вошло 80 семейных пар, у которых при обследовании по поводу отсутствия беременности или патологического течения беременности с прерыванием в I триместре были выявлены лабораторные маркеры инфицирования ВПГ-1, -2. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Все пациенты подписывали информированное согласие на использование обезличенных данных медицинской документации в научных целях и при публикациях.

Возраст мужчин и женщин был от 18 до 45 лет (в среднем $31,4 \pm 5,6$ года). Период регулярной половой жизни без контрацепции при обоюдном желании зачатия ребенка составил от 1 года до 9 лет. При этом у пациентов отсутствовали какие-либо анатомические или гормональные нарушения, препятствующие реализации репродуктивной функции.

Всем пациентам было проведено общепринятое комплексное гинекологическое или урологическое обследование, включающее осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза и лабораторную диагностику с обязательным цитологическим исследованием мазка из цервикального канала и с шейки матки для женщин. Обоим партнерам осуществляли серологический анализ крови для определения антител IgA, M, G к ВПГ-1, -2; бактериоскопию, бактериологический, молекулярно-генетический (методом полимеразной цепной реакции – ПЦР) и вирусологический анализ мазков из урогенитального тракта. Методом ПЦР всем определяли общую бактериальную массу с количественной оценкой *Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Candida spp.*, *Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Cytomegalovirus*, ВПГ-1, -2. У женщин дополнительно исследовали мазки с шейки матки и из цервикального канала на наличие ВПЧ с типированием при выявлении. Вирусологический метод применялся для обнаружения ВПГ-1, -2 в выделениях из урогенитального тракта у женщин и в сперме у мужчин.

В соответствии с выявленными изменениями всем пациентам была назначена терапия, включающая противовирусный препарат с противогерпетическим действием, местную антбактериальную и противогрибковую терапию, с учетом выявленной флоры, а также пробиотики для местного и (или) системного применения. Во всех случаях лечение назначалось обоим половым партнерам. Результаты лечения оценивали спустя 1–2 года.

Статистическую обработку всех полученных данных осуществляли на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6.4 (StatSoft, США). Различия

между показателями в группах оценивали по одностороннему Z-критерию и критерию χ^2 , считая их достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После первого курса лечения с применением противогерпетического препарата отсутствие жалоб, беременность и рождение здорового ребенка были зарегистрированы у 44 (55 %) семейных пар. В 7 (9 %) случаях была отмечена неразвивающаяся беременность на 5–11-й неделе. У 29 (36 %) пар факта зачатия ребенка не фиксировалось. Таким образом, неудовлетворительными были результаты лечения у 36 (45 %) семейных пар. Оценка самочувствия выявила наличие жалоб у 31 (84 %) женщины (табл. 1).

При осмотре наиболее часто были выявлены эрозии шейки матки (у 16 пациенток – 44%; $p < 0,05$). По данным повторного лабораторного обследования, у всех женщин в этой группе были обнаружены признаки продолжающейся активной герпетической инфекции, подтвержденной по наличию специфических антител IgA к ВПГ-1, -2 (статистически достоверно чаще в 89%; $p < 0,05$), IgM, положительном результате ПЦР диагностики или вирусологическим данным. Было обращено внимание на наличие во всех случаях положительного результата на наличие ВПЧ того или другого типов (табл. 2), наиболее часто – 16-го, 51-го и 56-го [$p < 0,05$] по сравнению с частотой выявления 6-го, 73-го и 82-го типов). Среди других сопутствующих патогенов были выявлены: *Candida spp.* – у 12 (33 %) семейных пар, *Ureaplasma spp.* – у 10 (28 %), цитомегаловирус – у 8 (22 %), *Mycoplasma genitalium* – у 2 (6 %).

Среди жалоб наиболее часто отмечали различные выделения из влагалища, зуд и (или) жжение в области промежности, боли внизу живота (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, в целом жалобы были разнообразны. У 39 % (14 женщин) отмечалось то или иное их сочетание. У 14 % пациенток никаких жалоб не было, однако были отклонения от нормы по результатам лабораторной диагностики при исследовании мазков из влагалища.

С учетом применявшихся ранее препаратов, в этой группе пациентов было решено провести комплексную терапию с применением ацикловира или валацикловира, имеющих высокую активность против ВПГ-1, -2, в сочетании с инозином пранобексом (Гроприносином), обладающим противовирусной активностью широкого спектра действия, доказанной эффективностью против ВПЧ и против ВПГ-1, -2 и активным иммуномодулирующим действием [7]. Терапия назначалась в стандартных рекомендованных дозировках в соответствии с инструкциями. В проведенных ранее исследованиях была показана эффективность и безопасность такого сочетания препаратов [8]. Ацикловир 200 мг 4 раза в день или валацикловир 500 мг 2 раза в день пациенты принимали одновременно с инозином пранобексом 1000 мг (две таблетки по 500 мг) 3 раза в день в течение 10 дней. Через 14 дней прием повторяли. Всего было проведено три курса комплексной терапии.

Таблица 1
Жалобы у пациенток, имевших сочетанную ВПГ-1, -2 и ВПЧ-инфекцию урогенитального тракта

Жалобы	Число выявленных случаев, <i>n</i> (%)
Герпетические высыпания в области промежности, на ягодицах	3 (8 %)
Высыпания на лице	3 (8 %)
Дискомфорт в области промежности	3 (8 %)
Дискомфорт в области влагалища	3 (8 %)
Зуд в области промежности	4 (11 %)
Жжение в области промежности	4 (11 %)
Боли внизу живота	5 (14 %)
Боли в области молочных желез	1 (3 %)
Выделения из влагалища	10 (28 %)
Болезненность при половом контакте и после	2 (6 %)
Невынашивание беременности	1 (3 %)
Скудны менструальные выделения	1 (3 %)
Обильные менструальные выделения	3 (8 %)
Нерегулярные менструальные выделения	3 (8 %)
Жалобы только на отсутствие беременности, самочувствие – без особенностей, изменения – по данным лабораторной диагностики	5 (14 %)

Таблица 2
Выявленные типы ВПЧ у пациенток, имевших сочетанную ВПГ-1, -2 и ВПЧ-инфекцию урогенитального тракта

Тип	Число выявленных случаев, <i>n</i> (%)
6-й	0
11-й	2 (6 %)
16-й	11 (31 %)*
18-й	6 (17 %)
31-й	6 (17 %)
33-й	4 (11 %)
35-й	3 (8 %)
39-й	3 (8 %)
45-й	4 (11 %)
51-й	8 (22 %)*
52-й	5 (14 %)
56-й	8 (22 %)*
58-й	5 (14 %)
59-й	3 (8 %)
66-й	2 (6 %)
68-й	4 (11 %)
73-й	1 (3 %)
82-й	0

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с ВПЧ 6-го, 73-го, 82-го типа.

После окончания курса терапии во всех случаях было отмечено улучшение показателей цитологического исследования мазка из цервикального канала и с шейки матки, отсутствие маркеров активности ВПГ-1, -2. Случаев отмены терапии вследствие развития побочных действий препаратов не было.

Среди семейных пар, для которых зачатие ребенка осталось актуальным вопросом, в 33 % случаев после подтверждения положительного результата терапии у обоих партнеров, по данным лабораторного обследования, наступила беременность, которая закончилась у пяти женщин рождением здоровых детей. Среди получавших комплексную терапию у одной женщины в настоящее время отмечается нормальное развитие беременности (20–22-я недели), еще одна женщина беременна повторно.

Таким образом, результаты проведенного исследования подчеркивают значимость различных вирусных агентов при нарушениях репродуктивной функции, что ранее также было описано в публикациях [1, 2]. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости поиска причин отсутствия эффекта от проводимой терапии. Во многих ситуациях наличие одновременно двух и более активных патогенов способствуют развитию более ярко выраженной симптоматики и снижению эффективности от проводимой монотерапии. Усиления эффекта можно добиться при сочетании двух препаратов различного действия. Следует подчеркнуть, что лечение должно обязательно проводиться обоим партнерам. При планировании беременности после успешного результата лечения необходимо учитывать, что период сперматогенеза, через который происходит обновление сперматозоидов, составляет 74 дня [9]. Поэтому только после истечения этого периода, при сохранении положительного результата терапии, можно исключить барьерные методы контрацепции.

Выводы

Возможной причиной нарушения репродуктивной функции с отсутствием или прерыванием беременности на ранних сроках может быть урогенитальная инфекция, вызванная ВПГ-1, -2 типа. В большинстве случаев противовирусная терапия способствует рождению здорового ребенка. Неэффективность терапии может быть связана с устойчивостью возбудителей при одновременном присутствии двух и более инфекционных значимых агентов. Для лечения семейных пар, у которых

выявлена активная персистенция ВПГ-1, -2 в сочетании с ВПЧ, рекомендуется назначение инозина пранобекса в сочетании с ацикловиром или валацикловиром.

Список литературы / References

- Шушакова Е.К., Руженцова Т.А., Николаева С.В. Механизмы влияния вирусов простого герпеса при неразвивающейся беременности. Инфекционные болезни. 2019; 17 (3): 15–19.
Shushakova E. K., Ruzhentsova T. A., Nikolaeva S. V. Mechanisms of influence of herpes simplex viruses in non-developing pregnancy. Infectious diseases. 2019; 17 (3): 15–19.
- Марданлы С., Симонова Е., Симонов В. Герпесвирусные инфекции: этиология и патогенез, клиника и лабораторная диагностика, эпидемиология и профилактика. 2020. Орехово-Зуево: Издательство гуманитарно-технологического университета. 2020: 316 с. <https://elibrary.ru/item.asp?id=42600987>
Mardanly S., Simonova E., Simonov V. Herpesvirus infections: Etiology and pathogenesis, clinical picture and laboratory diagnosis, epidemiology and prevention. 2020. Orehovo-Zuevo: Publishing House of the Humanitarian and Technological University. 2020: 316 p. <https://elibrary.ru/item.asp?id=42600987>
- Шушакова Е. К., Мешкова Н. А., Хавкина Д. А., Чухляев П. В., Руженцова Т. А. Значение вируса простого герпеса в развитии бесплодия у семейных пар. Медицинский алфавит. 2021; 32: 16–19.
Shushakova E. K., Meshkova N. A., Khavkina D. A., Chukhlyayev P. V., Ruzhentsova T. A. The significance of the herpes simplex virus in the development of infertility in married couples. Medical Alphabet. 2021; 32: 16–19.
- Arav-Boger R, Pass R. Viral load in congenital cytomegalovirus infection. Herpes. 2007; 14 (1): 17–22. Accessed March 31, 2022. <https://europepmc.org/article/med/17848214>
- Назарова Н. М., Прилепская В. Н., Гусаков К. И., Сычева Е. Г. ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: клинические и практические аспекты. Медицинский оппонент. 2018; 1 (4): 22–28.
Nazarova N. M., Prilepskaya V. N., Gusakov K. I., Sycheva E. G. HPV-associated diseases in women and men: Clinical and practical aspects. Medical opponent. 2018; 1 (4): 22–28.
- Абакарова П. Р., Прилепская В. Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. Гинекология. 2017; 19 (5): 4–9.
Abakarova P. R., Prilepskaya V. N. HPV-associated cervical diseases. Possibilities of complex therapy. Gynecology. 2017; 19 (5): 4–9.
- Majewska A., Lasek W., Janyst M., Mlynarczyk G. In vitro inhibition of HHV-1 replication by inosine pranobex and interferon- α . Acta Poloniae Pharmaceutica / Drug Research. 2016; 73 (3): 637–644.
- Janeczko J., Baranowska M., Romanowska B. Effect of isoprinosine and acyclovir on the clinical course of chickenpox and herpes zoster. Przegl Epidemiol. 1991; 45 (4): 267–271.
- Сатаева Т. П., Ковальчук А. В., Кутя С. А. Жизненный цикл сперматозоида. Норма и нарушения. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018; 8 (1): 113–122.
Sataeva T. P., Kovalchuk A. V., Kutya S. A. Life cycle of a spermatozoon. Norm and violations. Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2018; 8 (1): 113–122.

Статья поступила / Received 08.06.23
Получена после рецензирования / Revised 25.11.23
Принята в печать / Accepted 30.11.23

Сведения об авторах

Шушакова Екатерина Константиновна, к.м.н., м.н.с. клинического отдела инфекционной патологии¹. E-mail: ketlu@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2619-9110

Мешкова Наталья Андреевна, студентка 6-го курса клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филиатова². E-mail: nataliaandreevnamesh@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3904-7108

Руженцова Татьяна Александровна, д.м.н., зам. директора по клинической работе³. E-mail: ruzhencova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6945-2019

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

Автор для переписки: Шушакова Екатерина Константиновна. E-mail: ketlu@bk.ru

Для цитирования: Шушакова Е. К., Мешкова Н. А., Руженцова Т. А. Рациональные подходы к терапии при сочетанной урогенитальной инфекции у семейных пар. Медицинский алфавит. 2023; (34): 47–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-47-50>

About authors

Shushakova Ekaterina K., PhD Med, junior researcher at Clinical Dept of Infectious Pathology¹. E-mail: ketlu@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2619-9110

Meshkova Natalia A., student of 6th year of Clinical Institute of Children's Health n.a. N. F. Filatov². E-mail: nataliaandreevnamesh@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3904-7108

Ruzhentsova Tatiana A., DM Sci (habil.), deputy director for clinical work³. E-mail: ruzhencova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6945-2019

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

³Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. G. N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Shushakova Ekaterina K. E-mail: ketlu@bk.ru

For citation: Shushakova E. K., Meshkova N. A., Ruzhentsova T. A. Rational approaches to therapy for combined urogenital infections in married couples. Medical alphabet. 2023; (34): 47–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-47-50>



Проблемы качества оказания дерматологической помощи по угревой болезни подросткам

Л. О. Голикова^{1,2}, Ю. Е. Антоненков¹

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

²Косметологическая клиника ООО «Лемарк», г. Воронеж

РЕЗЮМЕ

Введение. Качество оказания дерматологической помощи при лечении акне у подростков исследуется недостаточно. Поэтому актуальным является анализ проблем, негативно влияющих на качество помощи подросткам, страдающим акне.

Цель работы. Выявление проблем качества оказания дерматологической помощи в отношении лечения угревой болезни у подростков.

Материалы и методы. Найдено 20 источников литературы за последние 6 лет. Использованы стандартные методы анализа литературы (индукции, синтеза и сравнения представленных сведений).

Результаты. Недостаточно исследованы психологический аспект влияния угревой болезни и ее лечения на состояние подростка, противорецидивный эффект ретинолидов в зависимости от их дозы и продолжительности курса, механизмы формирования акне у подростков. Фрагментарные сведения о возможности хронизации заболевания и (или) рецидивов угревой болезни у подростков. Поддерживающая терапия у подростков для минимизации побочных эффектов лечения угревой болезни практически не разработана. Фрагментарно изучаются проблемы с комплаентностью подростков, проходящих лечение угревой болезни.

Заключение. Выявлена необходимость разработки индивидуализированных алгоритмов лечения угревой болезни для подростков. При этом подростки относятся к группе риска развития акне и требуют особого подхода при лечении угревой болезни по причине неустойчивой психики и важности молодых граждан как ценного актива государства.

Ключевые слова: угревая болезнь, акне, подростки, проблемы, качество помощи, организация и качество помощи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Problems of quality of dermatological care for acne in adolescents

L. O. Golikova^{1,2}, Yu. E. Antonenkov¹

¹Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

²Cosmetology clinic 'Lemark Co.', Voronezh, Russia

SUMMARY

Relevance. The quality of dermatological care in the treatment of acne in adolescents is under-researched. Therefore, it is relevant to analyze the problems that negatively affect the quality of care for adolescents suffering from acne.

Target. To identify problems in the quality of dermatological care in relation to the treatment of acne in adolescents.

Materials and methods. 20 literature sources over the past 6 years have been found. Standard methods of literature analysis (induction, synthesis and comparison of the presented information) were used.

Results. The following have not been sufficiently studied: the psychological aspect of the influence of acne and its treatment on the condition of a teenager; anti-relapse effect of retinoids depending on their dose and course duration; mechanisms of acne formation in adolescents. Information about the possibility of chronic disease and/or relapse of acne in adolescents is fragmentary. Maintenance therapy in adolescents to minimize the side effects of acne treatment has practically not been developed. Problems with compliance of adolescents undergoing treatment for acne are fragmentarily studied.

Conclusions. Problems in the development of individualized acne treatment algorithms for adolescents have been identified. At the same time, adolescents are at risk of developing acne and require a special approach in the treatment of acne due to their unstable psyche and the importance of young citizens as a valuable asset of the state.

Keywords: acne, adolescents, problems, quality of care, organization and quality of care.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Подростки – возрастная группа населения, требующая особого подхода по причине неустойчивой психики и важности молодых граждан как ценного актива государства. При этом в докладе ВОЗ отмечается недостаток вопросов психологического здоровья и благополучия подростков [1]. В подростковом и юношеском возрасте угревая болезнь (акне) находится в лидирующей позиции по распространенности (60–100 %) среди заболеваний кожи [2]. Акне является мультифакторным воспалительным заболеванием.

Угревая сыпь (папулы, пустулы, комедоны) развивается в результате нарушения работы сальных желез и волосяных фолликулов, гиперпродукции подкожного сала, влияния гормональных факторов, изменения иммунного статуса, нарушения работы эпидермальных барьеров и развития бактериальной флоры, активирующей процессы воспаления с участием толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR4, а также ряда других факторов [2, 3]. Акне доставляет пациентам, особенно чувствительным подросткам, физический

и моральный дискомфорт, занижая самооценку больного и вызывая различные психоэмоциональные нарушения [3]. Для юношеского возраста характерно развитие угревой болезни в среднетяжелой и тяжелой формах, сопряженных с длительностью воспалительного процесса и формированием стойких рубцов постакне, что вызывает дезадаптацию индивидуума и, следовательно, серьезные социальные последствия [4].

Недостаточное качество медицинской помощи может оказывать негативное влияние на психологическое состояние подростков. Специализированная высокотехнологичная помощь улучшает качество здравоохранения, однако результативность медицинских услуг зависит не только от фондов и материальных ресурсов, но и от эффективности их использования, а также кадрового потенциала медицинских работников [5]. Качество оказания дерматологической помощи в целом, и конкретно при лечении акне исследуется недостаточно. В связи с этим актуальным является анализ проблем, негативно влияющих на качество оказания дерматологической помощи подросткам, страдающим акне.

Цель настоящей работы: выявление проблем качества оказания дерматологической помощи в отношении лечения и профилактики угревой болезни у подростков.

Материалы и методы

Проведен предварительный поиск русскоязычных источников посредством поисковой системы «Яндекс». Далее выполнен детальный поиск посредством специализированных баз CyberLeninka и eLibrary. В процессе поиска были использованы следующие ключевые словосочетания: «качество медицинской помощи», «качество дерматологической помощи», «акне у подростков», «угревая болезнь у подростков», «качество помощи при акне», «медицинская помощь при акне», «проблемы медицинских организаций при лечении акне». Всего найдено 20 источников за последние 6 лет. Англоязычная литература использована в меньшей степени, так как уклон запланирован на выявлении ситуации в отечественной медицинской помощи. Для поиска англоязычных статей использовали поисковую систему Google и специализированную базу поиска PubMed. Для обобщения полученных данных был использован метод индукции, синтеза и сравнительного анализа представленных сведений в литературе.

Результаты

Начиная с XX века медицина стремительно развивалась в технологическом отношении. При этом с 1990 года первичная заболеваемость детей 15–17 лет по заболеваниям кожи и подкожной клетчатки выросла в 2,3 раза. Отмечено увеличение на 44 % данных заболеваний у группы детей 0–14 лет [6]. По данным В. Ю. Альбицкого (2021), угревая болезнь диагностируется у 69,9 % девушек 12–13 лет и у 73,6 % юношей 14–15 лет как возрастной группы, на которую приходится пик развития акне. У мужского пола срок сдвинут на более старший возраст по причине более позднего начала полового созревания [7]. Проблема влияния акне на подростков рассматривается недостаточно.

Так, по данным литературы, 19,2 % подростков России с угревой болезнью пострадали в личной и общественной жизни. Социальная фобия выявлена у 45 % пациентов с акне по сравнению с 18 % в контрольной группе. В отношении расы и пола не выявлено различий в самосознании и социальном восприятии болезни [8].

В РФ недостаточно реализована профилактика акне [9]. В мировом масштабе подвижки в сторону более детального понимания проблемы акне заметны при 11-м пересмотре Международной классификации болезней, в которую добавлены такие заболевания, как ED 80 «Угри и связанные с этим расстройства», ED 80.4 «Шрамы от прыщей», 6B 25 «Нарушения поведения, связанные с телом», MB 26.090 «Соматическое заблуждение, направленное на кожу», 6B 21 «Дисморфологическое расстройство тела» [10].

Недостаточно исследованы механизмы формирования акне у подростков. Исследования показали, что у пациентов 11–17 лет тяжелая форма вульгарных угрей обусловлена изменениями иммунологической реактивности, а именно изменением содержания иммуноглобулинов (значительное снижение уровня sIgA, увеличение IgG, IgE, IgM/IgG (21,0, 26,0 и 10,5 % пациентов соответственно). У 50 % подростков отмечалось снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, у 32, 21 и 26 % подростков выявлены различные варианты угнетения Т-клеточного звена иммунитета: снижение иммунорегуляторного индекса / количества Т-лимфоцитов, уменьшение количества киллерных клеток (естественных и иммунных) и уменьшение числа «неклассических» Т-клеток соответственно [4].

В мире развитие клинических рекомендаций по лечению акне совершенствуется посредством постоянного пополнения научных достижений. В результате происходит расширение и постоянное совершенствование клинических знаний об особенностях борьбы с акне в соответствии современным стандартам. Сформирован Глобальный альянс по улучшению результатов лечения акне (Global Alliance to Improve Outcomes in Acne) – международная группа дерматологов, которая с 2001 года регулярно работает и предоставляет соответствующие клинические рекомендации практикующим врачам с акцентом на области, где доказательная база скучна или нуждается в формировании повседневной практики [11].

Рассматриваются вопросы применения отдельных препаратов для лечения акне у подростков. Много внимания уделяется ретиноидам (производным витамина А), среди которых выделяют четыре поколения: I (неароматические: ретинол, алитретиноин, третиноин, изотретиноин); II (моноароматические: этретинат, ацитретин, мотретинид); III (полиароматические: тазаротен, бексаротен, адапален); IV (пираноны, например Seletinoid G). На этапе изучения ретиноидов III поколения выяснилось, что эффект зависит от класса рецепторов, на которые преимущественно действуют молекулы: на RAR (рецепторы ретиноевой кислоты), на RXR (ретиноидные X-рецепторы) и смешанное действие. Указывается, что цитостатический (антипролиферативный) эффект выражен более ярко у RXR-ретиноидов [12].

В наиболее свежих (2020) клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов не рассмотрены алгоритмы лечения подростков. Кратко рас-

Таблица
Лечение акнекутаном подростков с угревой болезнью, осложненной другим дерматологическим заболеванием

Заболевание (пациент)	Дозировка – срок	Результат
Акне (среднетяжелое) + псориаз (17 лет, ♂)	Разовая и суточная: 0,5 и 32,0 мг/кг – 8 месяцев	Четыре «дежурные» бляшки псориаза через 3 месяца после лечения
Акне (среднетяжелое) + атопический дерматит (16 лет, ♀)	Стартовая разовая и кумулятивная дозы: 0,5 и 135,0 мг/кг – 8 месяцев	Полная ремиссия сохранилась в течение года после терапии
Акне (среднетяжелое) + себорея (16 лет, ♂)	Стартовая (разовая) и кумулятивная дозы: 0,5 (до 1,0) и 130,0 мг/кг – 8 месяцев. Через 2 месяца возврат к дозе 0,5 мг/кг после увеличения содержания билирубина в крови	Полный регресс (единичные постакне) сохранился через 6 месяцев

Примечание: составлено по данным [3].

смотрена эпидемиология: равное соотношение распространенности заболевания среди юношей и девушек, наибольшая частота поражений в Т-зоне (лоб, нос, верх подбородка). Указана допустимость применения блокаторов андрогеновых рецепторов у подростков при нормальном уровне андрогенов, если выявляются: стойкие, торpidно протекающие воспалительные формы угревой болезни; обострение заболевания перед менструациями; неэффективность терапии антибиотиками. Присутствуют также сведения о разовых и кумулятивных (курсовых) дозах изотретиноина (уровень доказательности А): 0,5 мг и 120–150 мг на 1 кг массы тела соответственно. Вещество рекомендовано для лечения пациентов с узловатыми и конглобатными акне умеренной и тяжелой формы при нерезультативности других видов терапии. Соединение является потенциальным тератогеном и вызывает побочные эффекты (хейлит, сухость и шелушение кожи, более редко – алопецию, конъюнктивит, головную боль, артриты). Вышеуказанные дозы в основном хорошо переносятся, а многие побочные эффекты обратимы и поддаются коррекции. Отмечено, что блокаторы андрогенных рецепторов и изотретиноин не следует применять при лечении комедональных акне [13].

В отношении пациентов подросткового возраста недостаточно рассмотрены варианты низкодозовой терапии (0,1–0,4 мг/кг в сутки) системным изотретиноином (пероральный прием). Корректировка нежелательных явлений посредством составления алгоритма выбора дозировки и продолжительности курса терапии изотретиноином не разработана для подростков. В молодом возрасте вероятность рецидивов акне выше, однако необходимо контролировать развитие побочных эффектов. Не определена четко эффективность применения других подходов при выборе курса изотретиноина: альтернативный (капсула 1–2 раза в сутки без учета массы тела) и ситуативный (с подбором максимальной суточной дозы, не вызывающей сухость кожи и другие побочные эффекты). Не исследован противорецидивный эффект изотретиноина в зависимости от его дозы и продолжительности курса. Пока для лечения вульгарных угрей у подростков проблематично применение строго регламентированных суточных доз изотретиноина. Недостаточно учитывается терапевтическое окно – период между рецидивами заболевания. Улучшение может совпасть с периодом возрастной ремиссии, но возможен новый курс, например, для минимизации последствий постакне. По инструкции, пауза между курсами должна составлять 2 месяца после отмены изотретиноина [12].

Многочисленные клинические примеры показывают эффективность у подростков с ранее неэффективными вариантами лечения акне (наружными и антибактериальны-

ми средствами) применения системного изотретиноина (препарат Акнекутан по технологии Lidose, позволяющей снизить дозировку действующего вещества посредством повышения его биодоступности; «МБ Технолоджи С. А.», Бельгия) (см. табл.). Отмечена результативность и хорошая переносимость препарата при тяжелых формах угревой болезни. При этом оправдано применение эмолентов (крем Перфектон, действующее вещество – эктоин; «Битоп АГ», Германия) с целью профилактики и коррекции сухости кожи. Курсовая (кумулятивная) доза изотретиноина для Акнекутана составляет 100–120 мг/кг [3].

Изотретиноин рекомендован в качестве первой линии системных препаратов [14, 15]. Остаются вопросы о риске развития тератогенного и гепатотоксического побочных эффектов. В результате приема комбинированных оральных контрацептивов и изотретиноина у подростков-девушек с акне тяжелой степени на фоне приема гепатопротекторного препарата Урсофальк (действующее вещество – урсодезоксихолевая кислота) переносимость длительной терапии была выше. Отмечалось отсутствие нарушений липидного спектра крови и углеводного обмена [15]. Выявлено, что клиническая картина хейлита проявляется шелушением и сухостью красной каймы губ с купированием эффекта посредством крема с декспангенолом. Недостаточно исследований проводится в отношении факторов риска развития побочных эффектов при лечении изотретиноином. Так, повышение частоты хейлита и высыпаний на тыле кистей рук связано с резко континентальным климатом в Западной Сибири – увеличением выраженности в октябре–марте и усугублением в теплые месяцы [16].

С учетом сведений о высокой частоте встречаемости антибиотикорезистентных штаммов *Propionibacterium acnes* монотерапия топическими (местными) и системными антибиотиками признана нецелесообразной (исключена из клинических рекомендаций) [17]. Местная и пероральная монотерапия антибиотиками не рекомендуется, учитывая рост бактериальной резистентности во всем мире. Однако в отношении пероксида бензоила, как бактерицидного средства широкого спектра действия для местного применения, о резистентности бактерий не сообщалось [18]. Поэтому его рекомендуют в качестве монотерапии при легких или средних акне или в комбинации с адапаленом при среднетяжелых и тяжелых акне [13]. Топические ретиноиды, в частности адапален, доказали свою эффективность (уровень доказательности А). Однако в современной детской дерматологической практике их назначение ограничено. Выполнено лечение детей возрастом 12–17 лет с акне легкой

и средней степени тяжести по дерматологическому индексу акне (ДИА) без выявленных отклонений в гормональном статусе кремом, содержащим 0,1% адапалена (полиароматический ретиноид III поколения). Через 4 месяца лечения снижение средних значений ДИА составило 77,90% при легкой степени акне и 85,08% через полгода – при средней степени течения угревой болезни [17].

В рекомендациях не уделено внимания вариантам аппаратного лечения акне. Однако экспериментальные исследования показывают эффективность таких способов лечения. Так, обработка (15–20 процедур каждый день) у пациентов 10–25 лет (медиана – 18 лет) акне легкой и средней степени тяжести холодной атмосферной плазмой в качестве монотерапии или в сочетании с наружным насыщением смеси адапалена и бензоила пероксида привела к выздоровлению в 84,1 и 95,0% случаев соответственно против 75,0% для контрольной группы. Отмечены также безопасность и экономическая целесообразность метода, а также социальная удовлетворенность пациентов [2].

Исследователями указывается необходимость более детальной оценки комплаенса подростков, который зависит от их понимания важности выполнения рекомендаций врача, а также динамики уровня качества жизни молодых пациентов до, на этапе лечения и после него посредством оценочных опросников качества жизни (SF-36 и ДИКЖ) и в процессе лечения и сразу после него – опросником «Уровень комплаентности». Рекомендуется оценивать качество жизни через 3 и 6 месяцев после лечения у подростков с акне средней и тяжелой степени [19]. Подростки прекращают лечение из-за раннего улучшения, ощущения обострения акне и побочных эффектов. Выявлено, что лечение изотретиноином перорально и удовлетворенность лечением были связаны с повышением приверженности подростков лечению акне. Упрощение лечения может способствовать повышению комплаентности. Стоимость определена как препятствие для лечения взрослых пациентов, однако ее влияние на родителей подростков менее ясно [18].

Недостаточно информации имеется о возможности хронизации заболевания и (или) рецидивов угревой болезни, в том числе у подростков. Частично данная проблема связана с тем, что невозможно воссоздать модель акне в чашке Петри или на животном. Поэтому большинство исследований сосредотачиваются только на одном из четырех патогенных факторов одновременно. Необходим метод лечения, направленный против всех четырех патогенных факторов развития акне (гипертрофия сальных желез, фолликулярный гиперкератоз, микробная колонизация и воспаление) [20]. Ретиноиды улучшают дифференцировку клеток эпидермиса, препятствуют воспалению и угнетают продукцию кожного сала. Однако патогенез акне до конца не исследован. Взаимоотношение ретиноидов с микрофлорой практически не изучено [12].

Заключение

Таким образом, в результате анализа литературных данных выявлены пробелы в разработке индивидуализированных алгоритмов лечения угревой болезни у подростков. Недостаточно исследован психологический аспект влия-

ния заболевания и его лечения на состояние подростка. Фрагментарно изучен противорецидивный эффект на акне ретиноидов в зависимости от их дозы и продолжительности курса. Недостаточно исследованы механизмы формирования акне у подростков и патогенез угревой болезни в целом. Единичны сведения о возможности хронизации заболевания и (или) рецидивов угревой болезни, в том числе у подростков. Недостаточно исследований проводится в отношении факторов риска развития побочных эффектов при лечении подростков. Практика поддерживающей терапии у молодых пациентов во время лечения угревой болезни недостаточно разработана, однако проведенные исследования показывают возможность подбора алгоритма лечения с минимизацией побочных эффектов. Необходимы дальнейшие исследования в отношении факторов риска развития побочных эффектов при лечении подростков. Неполноценно изучаются проблемы комплаентности подростков, проходящих лечение угревой болезни.

Список литературы / References

1. Global Strategy for Women's, Children's and Adolescent Health (2016–2030). New York, 2015. URL: http://www.who.int/entity/maternal_child_adolescent/documents/global-strategy-women-children-health-ru.pdf?ua=1 (18.10.2021).
2. Короткий В.Н., Шемшук М.И., Боткина А.С., Андреенко О.Н., Короткий Н.Г. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных методов терапии угревой болезни у подростков. Клиническая дерматология и венерология. 2021; 20 (32): 144–150. <https://doi.org/10.17116/klinderma202120032144>
3. Негашева Е. С., Заторская Н. Ф., Валитова И. В., Рассадина З. В., Проксурина М. И., Блинова Д. А. Опыт применения системных ретиноидов в лечении акне у подростков с коморбидными кожными заболеваниями. Клиническая дерматология и венерология. 2020; 19 (4): 550–556. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019041550>
4. Кудрявцева П. В. Персонализация терапии акне. FORCIPE. 2019; 2, Спецвыпуск 2019: 406–407. <https://doi.org/10.17116/klinderma2019020406>
5. Сумеди И. Система управления качеством на практике. Пошаговый алгоритм от московской клиники. Здравоохранение 2018; (2): 54–65. <https://doi.org/10.17116/klinderma201802054>
6. Улумбекова Г. Э. Здравоохранение России. Что надо делать. Состояние и предложения: 2019–2024 гг. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 416 с. <https://doi.org/10.17116/klinderma2019020416>
7. Альбицкий В.Ю. Актуальные проблемы социальной педиатрии. Выпуск 22. М.: Союз педиатров России, 2020; 489 с. <https://doi.org/10.17116/klinderma2020020489>
8. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления. Казанский медицинский журнал 2018; 99 (4): 698–705. <https://doi.org/10.17116/klinderma2018040698>
9. Голикова Л. О., Антоненков Ю. Е. Проблемы организации медицинской помощи детям и подросткам с угревой болезнью (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2021; 17 (2): 220–225. <https://doi.org/10.17116/klinderma2021020220>
10. Международная классификация болезней 11го пересмотра. URL: <https://icd11.ru/bolezni-kozhi-mkb11> (дата обращения: 18.10.2023) International Classification of Diseases of 11 revisions. URL: <https://icd11.ru/bolezni-kozhi-mkb11> (18.10.2023)
11. Thiboutot D. M., Dréno B., Abanmi A., Alexis A. F., Araviiskaya E., Barona Cabal M. I., Bettoli V., Casintahan F., Chow S., da Costa A., El Ouazzani T., Goh C. L., Gollnick H. P. M., Gomez M., Hayashi N., Herane M. I., Honeyman J., Kang S., Kemeny L., Kubba R., Lambert J., Layton A. M., Leyden J. J., López-Estebaranz J. L., Nopprakun N., Ochsendorf F., Oprica C., Orozco B., Pérez M., Piquero-Martín J., See J. A., Suh D. H., Tan J., Lozada V. T., Troielli P., Xiang L. F. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol. 2018; 78 (2 Suppl 1): S1–S23.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078>
12. Устинов М. В. Гипотеза реализации противорецидивного эффекта системного изотретиноина при акне. Клиническая дерматология и венерология. 2019; 18 (4): 505–511. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041505>

- Ustinov M. V. Hypothesis for the implementation of the anti-relapse effect of systemic isotretinoin in acne. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2019; 18 (4): 505–511. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041505>
13. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Клинические рекомендации. Акне вульгарные. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: L70. 2020. 33 с. URL: <https://rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii>
- Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Clinical recommendations. Acne vulgar. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems coding: L70. 2020. 33 p. URL: <https://rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii>
14. Львов А. Н., Корнят М. С., Игошина А. В., Назаренко А. Р. Перспективы в терапии акне: аналитический обзор. *Клиническая дерматовенерология и венерология*. 2019; 18 (2): 115–128. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918021115>
- Lvov A. N., Kornyat M. S., Igoshina A. V., Nazarenko A. R. Prospects in acne therapy: Analytical review. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2019; 18 (2): 115–128. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918021115>
15. Гаврилова Н. П., Леденцова С. С., Селиверстов П. В. Комплексный подход к терапии акне у девочек-подростков. *Университетский терапевтический вестник*. 2021; 2 (4): 17–24.
- Gavrilova N. P., Ledentsova S. S., Seliverstov P. V. An integrated approach to the treatment of acne in teenage girls. *University Therapeutic Bulletin*. 2021; 2 (4): 17–24.
16. Гареева З. Ш., Юсупова А. А., Юнусова Е. И., Мавлютова Г. И., Луканина Д. Э. Акне: клиническое течение и особенности терапии. *Лечебный врач*. 2019; 7: 72–75. <https://doi.org/10.26295/os.2019.59.66.015>

Сведения об авторах

Голикова Людмила Олеговна, аспирант кафедры управления в здравоохранении¹, г. врач². E-mail: logolikova@inbox.ru. ORCID 0000-0003-1906-1367

Антоненков Юрий Евгеньевич, д.м.н., проф. кафедры физической и реабилитационной медицины, гериатрии ИДПО¹. E-mail: rhsvid55@mail.ru. ORCID 0000-0003-1906-1367

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

²Косметологическая клиника ООО «Лемарк», Воронеж

Автор для переписки: Голикова Людмила Олеговна. E-mail: logolikova@inbox.ru

Для цитирования: Голикова Л. О., Антоненков Ю. Е. Проблемы качества оказания дерматологической помощи по угревой болезни подросткам. *Медицинский алфавит*. 2023; (34): 51–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-51-56>

About authors

Golikova Lyudmila O., postgraduate student of Dept of Healthcare Management¹, chief physician². E-mail: logolikova@inbox.ru. ORCID 0000-0003-1906-1367

Antonenkov Yuri E., DM Sci (habil.), professor at Dept of Physical and Rehabilitation Medicine, Geriatrics, IAPE¹. E-mail: rhsvid55@mail.ru. ORCID 0000-0003-1906-1367

¹Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

²Cosmetology clinic 'Lemark Co.', Voronezh, Russia

Corresponding author: Golikova Lyudmila O. E-mail: logolikova@inbox.ru

For citation: Golikova L.O., Antonenkov Yu.E. Problems of quality of dermatological care for acne in adolescents. *Medical alphabet*. 2023; (34): 51–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-51-56>

Подписка на журнал 2024 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»

Печатная версия – 700 руб. за номер, электронная версия любого журнала – 500 руб. за номер. Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Рс № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА

К/с 3010181040000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит».

Серия «Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена» – 2 выпуска в год.

Цена (в год): 1400 руб. (печатная версия) или 1000 руб. (электронная версия).

Как подпписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются только если вы прислали адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

Взаимосвязь остеопороза с патологиями суставов. Новый подход в терапии артритов и остеоартроза

В. И. Струков¹, М. Ю. Сергеева-Кондрachenko¹, О. П. Виноградова¹, А. Г. Денисова¹,
А. А. Пронькина², И. Я. Моисеева², П. А. Полубояринов², Е. С. Панина², Е. В. Петрова²,
А. В. Федоров³, С. С. Бурмистрова⁴

¹Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза

²ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза

³ФГБОУ ВО «Пензенский государственный аграрный университет», г. Пенза

⁴ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются единые патогенетические механизмы развития остеопороза и суставных заболеваний. Изложена концепция д.м.н., профессора В.И. Струкова о влиянии остеопоротических костных полостей на развитие дегенеративных процессов в хрящевой ткани. Представлен новый подход к терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата с применением препаратов гонадотропного и остеоиммунологического действия группы «Остеомед».

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз, артрит, остеоартроз, полостные образования, иммунотерапия, Остеомед Форте Остеомед, Остео-Вит D₃.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Relationship between osteoporosis and joint pathologies. New approach to treatment of arthritis and osteoarthritis

V. I. Strukov¹, M. Yu. Sergeeva-Kondrachenko¹, O. P. Vinogradova¹, A. G. Denisova¹,
A. A. Pronkina², I. Ya. Moiseeva², P. A. Poluboyarinov², E. S. Panina², E. V. Petrova²,
A. V. Fedorov³, S. S. Burmistrova⁴

¹Penza Institute for Postgraduate Medicine – a Branch of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Penza, Russia

²Penza State University, Penza, Russia

³Penza State Agrarian University, Penza, Russia

⁴Ryazan State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

SUMMARY

The article discusses the common pathogenetic mechanisms of the development of osteoporosis and joint diseases. The concept of doctor of medical sciences (habil.), professor V.I. Strukov is presented about the influence of osteoporotic bone cavities on the development of degenerative processes in cartilage tissue. A new approach to the treatment of diseases of the musculoskeletal system using drugs of gonadotrophic and osteoimmunological action of the Osteomed group is presented.

KEYWORDS: osteoporosis, arthritis, osteoarthritis, cavity formations, immunotherapy, Osteomed Forte Osteomed, Osteo-Vit D₃.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Взаимосвязь суставных патологий с остеопорозом (ОП) с каждым годом становится все более очевидной. В частности, исследователи неоднократно отмечали уменьшение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при остеоартрозе (ОА) [1–3]. Это послужило основой к созданию концепции о едином патогенезе заболеваний опорно-двигательного аппарата. К тому же имеются убедительные данные о том, что именно остеопоротические преобразования в субхондральной кости выступают спусковым механизмом к развитию и прогрессированию суставных патологий [3–6, 12].

Взаимосвязь остеопороза и суставных заболеваний. Новый взгляд на проблему

Вопрос о корреляции костных и суставных патологий многие годы являлся предметом дискуссий, и до сих пор единого мнения на этот счет в научном сообществе нет. Долгое время считалось, что данные заболевания никак не связаны между собой и даже рассматривались как взаимоисключающие.

Однако в последние годы появляется все больше исследований, подтверждающих наличие общих точек со-прикосновения как в этиологии и патогенезе патологий

опорно-двигательной системы, так в их терапии. Более того, высказывается мысль о том, что нарушение метаболического равновесия в костной ткани является ключевым провоцирующим фактором развития дегенеративных процессов в суставах.

Тот факт, что между хрящом и примыкающим к нему участком кости существует некий транспортный канал, подтверждает наличие в костной пластиинке пор. Через последние пролегают нервные ответвления и сосуды. Таким образом происходит перенос питательных веществ из субхондральной кости в хрящевую ткань и обеспечивается стабильное протекание обменных процессов в суставной области [4]. При этом биохимическое взаимодействие между органами опорно-двигательной системы осуществляется посредством кальцифицированного хряща, через который происходит транспорт молекул. То есть сустав представляет собой своеобразный костно-хрящевой узел, объединенный общими сигнальными путями [7, 8].

Нарушение ремоделирования кости в сторону усиления резорбтивных процессов негативно отражается на структуре субхондральной пластиинки, повышая ее пористость. Это, в свою очередь, приводит к нарушению транспортных связей между костной хрящевой тканями, а также усиленному переносу катаболических агентов из первой во вторую. Все это способствует развитию сначала артрита, а затем и остеоартроза [4–6, 9–12].

Роль остеопоротических полостей в развитии суставных патологий

Наиболее обоснованную теорию о взаимосвязи костных и суставных заболеваний предложил д. м. н., профессор В. И. Струков, более 50 лет посвятивший изучению патологии опорно-двигательного аппарата и разработке эффективным методов их терапии. Проводя денситометрические исследования с использованием аппарата Osteometer DTX-100, ученый неоднократно отмечал у пациентов с остеопорозом наличие специфических полостей в костях, в которых отсутствовали трабекулы и костные клетки. Без должного лечения такие образования неизменно увеличивались в диаметре, заполняясь неминеральной субстанцией, состоящей из погибших клеток – лейкоцитов, моноцитов и макрофагов. И, как показали дальнейшие исследования, по этим полостям очень часто происходили переломы [13, 14].

Следует отметить, что подобные патологические изменения в костной ткани обнаруживались не только у взрослых, но и детей. Главной причиной возникновения остеопоротических полостей профессор Струков называет нарушение иммунного гомеостаза костной ткани и ее метаболизма вследствие недостаточного синтеза половых гормонов. В итоге это приводит к преобладанию резорбтивных процессов над костеобразованием.

По наблюдениям ученого, довольно часто возникновению полостных образований предшествовала также терапия антибиотиками цефалоспоринового и тетрациклического ряда, глюкокортикоидами и другими препаратами, приводящими к нарушению костного метаболизма. В числе других факторов, провоцирующих подобные деструктивные процессы в костной ткани, называются

ранее перенесенные заболевания инфекционной природы, а также стремительный и неравномерный рост костной ткани в подростковом возрасте.

Указанные процессы в тканях скелета негативно влияют и на состояние суставов. С увеличением размеров полостных образований, которые лишены кровеносных сосудов, транспортировка продуктов минерального матрикса и погибших клеток кости существенно ухудшается [15].

В результате эти метаболические агенты выталкиваются в субхондральную пластиину, что приводит к ее склерозированию и появлению специфических костных наростов (остеофитов). Это своеобразный страховочный механизм, который помогает снизить нагрузку на участок кости, в котором возникло полостное образование, и, как следствие – избежать травмы. Однако изменение структуры субхондральной пластины неминуемо приводит к патологическим процессам в тканях сустава [16]. Скопление продуктов, образовавшихся вследствие остеорезорбции, провоцирует воспалительный процесс на границе кости и хряща [17, 18]. Так развивается артрит.

В то же время остается нерешенной проблема вывода метаболитов из сустава. Организму не остается иных вариантов, кроме как осуществить это за счет увеличения пор и образования микротрещин в хрящевой ткани, что приводит в итоге к ее деградации (остеоартрозу) [12].

Поэтому именно нарушение обменных процессов в костях профессор Струков называет ключевым фактором развития дегенеративно-деструктивных процессов в хрящевой ткани. Даная концепция легла в основу разработанных ученым способов и препаратов группы «Остеомед» для терапии артрита и артроза (патенты РФ № RU 2549461, RU 2585111, RU 2593018).

Препараторы группы Остеомед – новое слово в иммунотерапии ОА и ОП

Важной особенностью указанных остеопротекторов является их комплексное воздействие на костно-суставную и иммунную системы. Достичь подобного эффекта помогает ключевой компонент препаратов данной линейки – HDBA органик комплекс. Это трутневый гомогенат, адсорбированный по особой технологии (патент РФ № RU 2491078), который стимулирует анаболические процессы в тканях костей и суставов посредством нормализации иммунного и гормонального гомеостаза.

Указанный продукт является источником энтомологических гормонов: тестостерона, эстрадиола, прогестерона, пролактина, ФСГ и ЛГ [19]. Благодаря данному свойству HDBA органик комплекс способствует достоверному повышению уровня половых гормонов, гормонов щитовидной и паратитовидной желез, глюкокортикоидов [20], играющих важную роль в обеспечении костного гомеостаза и поддержании здоровья суставов. При этом, в отличие от заместительной гормональной терапии (ЗГТ), применение трутневого гомогената позволяет избежать специфических побочных действий и не угнетает функцию эндокринных желез [20, 21].

Отдельного упоминания заслуживает способность данного пчелопродукта физиологично повышать уровень тестостерона без риска гиперанддрогении [21]. Важность

мужского гормона в поддержании здорового состояния органов опорно-двигательного аппарата сложно переоценить. Рецепторы к нему расположены на внешней оболочке остеобластов, остеоцитов, хондроцитов и мононуклеарных клеток костного мозга [22]. Кроме того, он влияет на костно-суставную систему посредством иммунных клеток. Установлено, что андроген активизирует деление и повышает продолжительность жизни костномозговых стволовых клеток [23], которые затем преобразуются в зависимости от потребностей организма в клетки иммунной системы, костной и хрящевой тканей. Таким образом, описанные эффекты HDBA органик комплекса делают его перспективным средством иммунотерапии ОП, ОА и артритов.

Помимо этого, трутневый гомогенат является источником множества других полезных веществ:

- 20 аминокислот (включая все незаменимые);
- 30 высших жирных кислот (в том числе трех ненасыщенных);
- водо- и жирорастворимых витаминов (А, Е, D, группы В и др.);
- макро- и микроэлементов (железа, цинка, меди, марганца и др.);
- ферментов, фосфолипидов и других биоактивных соединений [20, 21, 24].

В совокупности все вышеперечисленное оказывает выраженное иммуномодулирующее и противовоспалительное действие продукта, а также обуславливает его высокую питательную ценность.

Усилить терапевтические эффекты трутневого гомогената в препаратах группы «Остеомед» помогают следующие компоненты:

- *цитрат кальция* – легкоусваиваемая форма данного минерала, на биодоступность которой не влияет состояние кислотной среды желудка (в отличие от карбоната). Еще одной важной особенностью указанного соединения является отсутствие риска образования почечных камней и профилактика их возникновения;
- *витамин D₃* (холекальциферол). Играет важную роль в усвоении кальция и протекании обменных процессов в тканях костей и суставов. В частности, он активизирует синтез протеогликана хондроцитами. Дефицит витамина D связывают с повышением активности металлопротеиназ, участвующих в деструкции хряща. В то же время оптимальное содержание холекальциферола в организме обеспечивает подавление активности этих ферментов. Кроме того, витамин D является эталонным иммуномодулятором, способствующим выработке кателицидинов и дефензинов, которые купируют воспаление. Под его влиянием происходит активизация моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов, усиливая врожденные и адаптивные иммунные ответы. При длительном дефиците этого вещества возрастает риск обострения хронических и развития аутоиммунных заболеваний [25];
- *витамин B₆* – важный участник обменных процессов в костной ткани. Обеспечивает повышение гуморального и клеточного иммунитета [26]. Хроническая нехватка данного вещества способна привести к остеопорозу [27].

В. И. Струков является сторонником персонифицированного подхода к лечению пациентов с ОП и сопутствующими суставными заболеваниями. Именно поэтому ученым было разработано три препарата, состав которых подобран с учетом особенностей патогенеза.

- *Остеомед*. Предназначен для пациентов с дефицитом кальция, но с нормальными (или близкими к оптимальным) показателями витамина D.
- *Остеомед Форте*. Актуален при выраженной остеомаляции, низкой МПКТ и наличии полостных образований в трабекулярных отделах костей.
- *Остео-Вит D₃*. Для пациентов, испытывающих нехватку витамина D, но не нуждающихся в кальции [28].

Изучение эффективности Остеомеда Форте в комплексной терапии ОА и ОП

Убедительным доказательством эффективности препарата Остеомед Форте являются результаты исследования, проводившегося на базе Пензенского института усовершенствования врачей. Участие в нем приняли 32 пациента 52–76 лет с ОП и ОА мелких суставов кистей и стоп при выраженным болевом синдроме [29].

Для нормализации метаболических процессов в костной ткани пациенты в течение года принимали Остеомед Форте по две таблетки утром и две – на ночь 3-месячными курсами с перерывами в месяц. С целью обезболивания и стимулирования обменных процессов в проблемной области всем участникам эксперимента дополнительно было назначено 10 сеансов КВЧ-облучения сразу тремя видами электромагнитных волн.

Данная схема лечения продемонстрировала свою эффективность уже со 2–3-го сеанса. У пациентов отмечалось выраженное снижение болевого синдрома в области пораженного сустава, уменьшение отека, пастозности тканей и складок кожи, увеличение амплитуды движения в зоне деформированного сочленения при отсутствии болезненных ощущений в динамике. К 5–7-му сеансу отмечалось полное купирование боли во всех проблемных областях. К исходу 10-дневного курса терапии соединительнотканых образований в зонах поврежденных сочленений практически не осталось.

В течение первых 3 месяцев лечения фактов повторного возникновения болевого синдрома не выявлено. Через 6 месяцев отмечена положительная динамика в структуре пораженной костной ткани: повышение МПКТ, значительное уменьшение или закрытие полостных образований, уменьшение плотности соединительной ткани, структура надкостницы в зоне деструкции стала более однородной.

Остеомед Форте в терапии артритов на фоне ОП

Исследователями Воронежского государственного медицинского университета имени Н. Н. Бурденко подтверждена эффективность указанного остеопротектора в комплексной терапии ревматоидного артрита (РА) и вторичного остеопороза [30]. Исследование проводилось с участием 240 женщин, подверженных названным заболеваниям. Кроме стандартной терапии, пациентки принимали Остеомед Форте.

По итогам 6-месячной терапии отмечено уменьшение интенсивности болевого синдрома по сравнению с исходными данными, улучшилась координация движений,

возросла сила мышечных сокращений, повысился общий жизненный тонус, стабилизировалось эмоциональное состояние.

Положительная динамика выявлена и в терапии ОП: отмечено достоверное повышение МПКТ, нивелированы побочные эффекты приема глюкокортикоидов.

Специалистами МЦ «Новомедицина» (г. Ростов-на-Дону) подробно изучены механизмы действия Остеомеда Форте при псoriатической артропатии (ПА) [31].

Участниками исследования стали 60 пациентов 18–70 лет, страдающих данной патологией. Они были разделены на три группы. Первой (20 человек) назначалось стандартное лечение (НПВС, кальципотриол, глюкокортикоид в течение месяца). Участники второй, экспериментальной, группы (20 человек) принимали, помимо вышеуказанных средств, Остеомед Форте (по две таблетки 2 раза в день во время еды в течение месяца). Пациенты третьей, контрольной, группы не получали лечения. Длительность исследования составила 6 месяцев.

По истечении этого срока у пациентов, принимавших Остеомед Форте, отмечено уменьшение числа болезненных и воспаленных суставов, а также снижение интенсивности боли и прогрессирования ПА. При этом достигнутый терапевтический эффект оказался достоверно более высоким, чем в других группах.

Применение препарата Остеомед в комплексе с озонотерапией при лечении ОА

Терапевтические свойства препарата Остеомед в лечении артрозов исследовались на базе лаборатории физиологии центра спортивной медицины «Бароком» (г. Пенза) и городской поликлиники № 9 г. Пензы. Участниками исследования выступили 90 пациентов 40–70 лет с ОА коленных и тазобедренных суставов [32]. Испытуемые были разделены на три группы. Пациентам первой группы назначили НПВС, хондропротекторы и курс физиотерапии. Больным второй и третьей групп, кроме этого, делались локальные инъекции озона в область пораженного сустава 2 раза в неделю в течение месяца. А пациенты третьей группы принимали дополнительно Остеомед по две таблетки 3 раза в день 1-месячным курсом.

На фоне озонотерапии с одновременным применением Остеомеда у пациентов отмечались:

- достоверное снижение интенсивности боли по сравнению с группами 1 и 2 уже на 7-й день терапии;
- увеличение угла сгибания в суставе по сравнению с другими группами на 14-й день лечения;
- улучшение психоэмоционального состояния пациентов по сравнению с результатами больных, которые не принимали Остеомед.

Применение препарата Остео-Вит D₃ в комплексе с гипербарической оксигенацией при терапии гонартроза

На базе лаборатории спортивной физиологии ЦСМ «Бароком» (г. Пенза) также проводилось исследование эффективности препарата Остео-Вит D₃ в комплексе с гипербарической оксигенацией при лечении гонартроза [33]. 53 пациента 45–65 лет с двусторонним гонартрозом были распределены

по трем группам, в каждой из которых назначался стандартный курс НПВС, хондропротекторов и физиотерапия. Помимо этого, испытуемые из второй и третьей групп проходили курс гипербарической оксигенации (воздействие на организм кислородом под высоким давлением). Больные из третьей группы дополнительно принимали препарат Остео-Вит D₃, по две таблетки 3 раза в день на протяжении месяца.

По результатам данной терапии у пациентов во всех трех группах объем мягких тканей был восстановлен до оптимальных значений. При этом выраженность боли у испытуемых из третьей группы оказалась достоверно ниже по сравнению с другими участниками исследования. Кроме того, у принимавших Остео-Вит D₃ отмечались лучшие показатели угла сгибания деформированного сустава и психоэмоционального состояния больных во всех трех группах.

Таким образом, на фоне терапии сжатым кислородом и приема Остео-Вита D₃ установлено устранение или снижение выраженности патологического процесса, улучшение общего состояния пациентов, уменьшение болевого синдрома и повышение функциональности поврежденных сочленений. Это, в свою очередь, способствовало уменьшению дозы и времени приема НПВС и сокращению сроков нетрудоспособности. При этом остеопротектор продемонстрировал хорошую переносимость при минимальных противопоказаниях.

Заключение

В основе костных и суставных заболеваний лежат единые патогенетические механизмы, обусловленные нарушениями в работе иммунной и эндокринной систем. В этой связи терапия патологий опорно-двигательного аппарата должна базироваться на восстановлении гормонального баланса и иммунного гомеостаза, что позволит стабилизировать обменные процессы в тканях костей и суставов естественным образом.

Поскольку первопричиной ОП и сопутствующих суставных заболеваний в большинстве случаев выступает прогрессирующий дефицит половых гормонов, перспективными средствами для комплексной терапии данных заболеваний представляются препараты группы «Остеомед», обладающие выраженным гонадотропным действием без эффекта гормонозамещения.

Список литературы / References

1. Sowers M.R., Zobel D., Weissfeld L. et al. Progression of osteoarthritis of the hand and metacarpal bone loss. A twenty-year follow up of incident cases. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 36–42.
2. Makinen T.J., Alm J.J., Laine H. et al. The incidence of osteopenia and osteoporosis in women with hip osteoarthritis scheduled for cementless total joint replacement. *Bone.* 2007; 40 (4): 1041–7.
3. Корж Н. А., Яковенчук Н. Н., Дедух Н. В. Остеопороз и остеоартроз: патогенетически взаимосвязанные заболевания? [обзор литературы]. *Ортопедия, травматология и протезирование.* 2013; 4: 102–10.
4. Korzh N.A., Yakovchenchuk N.N., Dedukh N.V. Osteoporosis and osteoarthritis: Pathogenetically interrelated diseases? [literature review]. *Orthopedics, traumatology and prosthetics.* 2013; 4: 102–10.
5. Castaneda S., Roman-Blas J.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment. *Biochem. Pharmacol.* 2012; 83: 315–23.
6. Roman-Blas J., Herrero-Beaumont G. Targeting subchondral bone in osteoporotic osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 2014; 16: 494.
7. Pan J., Zhou X., Li W. et al. In situ measurement of transport between subchondral bone and articular cartilage. *J. Orthop. Res.* 2009; 27: 1347–52.
8. Lories R. J., Luyten F. P. The bone–cartilage unit in osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011; 7 (1): 43–9.

9. Interna F., Hazewinkel H.A., Gouwens D. et al. In early OA, thinning of the subchondral plate is directly related to cartilage damage: Results from a canine ACLT-meniscectomy model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004; 12: 986–96.
10. Radin E.L., Paul I.L., Tolkkoff M.J. Subchondral bone changes in patients with early degenerative joint disease. *Arthritis Rheum*. 1970; 13: 400–5.
11. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Субхондральная кость при остеоартрозе: новые возможности терапии. РМЖ. 2004; 20: 1133. Alekseeva L.I., Zaitseva E.M. Subchondral bone in osteoarthritis: New therapeutic options. RMJ. 2004; 20: 1133.
12. Струков В.И. Мировое открытие в борьбе с переломами и остеопорозом! Популярная медицина. 2012; 5: 126–7. Strukov V.I. A world discovery in the fight against fractures and osteoporosis! Clinic. 2012; 5: 126–7.
13. Струков В.И., Елистратов Д.Г., Еремина Н.В. и др. Костные полости при остеопорозе и их роль в диагностике и терапии: методические рекомендации. Прага, 2021. Strukov V.I., Elistratov D.G., Eremina N.V. and others. Bone cavities in osteoporosis and their role in diagnosis and therapy: Guidelines. Prague, 2021.
14. Петрова Е.В., Панина Е.С., Родина О.П., Полубояринов П.А., Радченко Л.Г., Галеева Р.Т., Мусатова Л.А. Современные подходы к профилактике и лечению переломов при остеопорозе. Медицинская сестра. 2020; 22 (3): 29–33. Petrova E.V., Panina E.S., Rodina O.P., Poluboyarinov P.A., Radchenko L.G., Galeeva R.T., Musatova L.A. Modern approaches to the prevention and treatment of fractures in osteoporosis. Nurse. 2020; 22 (3): 29–33.
15. Иорданышвили А.К. Основы стоматологической артологии. СПб: Издательство «Человек», 2018. 176 с. Iordanishvili A.K. Fundamentals of dental arthrology. St. Petersburg: Publishing House 'Man', 2018. 176 p.
16. Романов Г.Н., Руденко Э.В. Современные проблемы возраст-ассоциированных заболеваний: остеоартроз и остеопороз. Медицинские новости. 2012; 8: 26–9. Romanov G.N., Rudenko E.V. Modern problems of age-associated diseases: Osteoarthritis and osteoporosis. Medical News. 2012; 8: 26–9.
17. Шуба Н.М. Остеопороз – актуальная проблема XXI века: современное представление о патогенезе и терапии. Украинский ревматологический журнал. 2008; 2 (32): 5–14. Shuba N.M. Osteoporosis is a pressing problem of the 21st century: Modern understanding of pathogenesis and therapy. Ukrainian Rheumatological Journal. 2008; 2 (32): 5–14.
18. Barbour K.E., Boudreau R., Danielson et al. Inflammatory markers and the risk of hip fracture: The 110 women's health initiative. *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27: 1167–76.
19. Митрофанов Д.В., Будникова Н.В., Бурмистрова Л.А. Гормоны трутневого расплода медоносных пчел разного возраста. Пчеловодство. 2015; 7: 58–9. Mitrofanov D.V., Budnikova N.V., Burmistrova L.A. Hormones of drone brood of honeybees of different ages. Beekeeping. 2015; 7: 58–9.
20. Митрофанов Д.В., Будникова Н.В., Брандфорд А.З. Применение трутневого расплода в рациональном питании и апитерапии. Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2021; 22 (2): 188–203. Mitrofanov D.V., Budnikova N.V., Brandorf A.Z. The use of drone brood in rational nutrition and apitherapy. Agricultural Science of the Euro-North-East. 2021; 22 (2): 188–203.
21. Бурмистрова Л.А. Физико-химический анализ и биохимическая оценка биологической активности трутневого расплода: дис. ... канд. биол. наук. Рыбное, 1999. Burmistrova L.A. Physico-chemical analysis and biochemical assessment of the biological activity of drone brood: dis. ... Ph.D. biol. sci. Rybnoe, 1999.
22. Rifas L., Arackal S., Weitzmann M.N. Inflammatory T cells rapidly induce differentiation of human bone marrow stromal cells into mature osteoblasts. *J. Cell. Biochem.* 2003; 88 (4): 650–9.
23. Corotchi M.C., Popa M.A., Simionescu M. Testosterone stimulates proliferation and preserves stemness of human adult mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2016; 57 (1): 75–80.
24. Кароматов И.Д. Трутневый расплод как лечебное средство (обзор литературы). Биология и интегративная медицина. 2020; 4 (44): 85–101. Karomatov I.D. Drone brood as a therapeutic agent (literature review). Biology and Integrative Medicine. 2020; 4 (44): 85–101.
25. Baek F. et al. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology*. 2010; 10 (4): 482–96.
26. Rail L.C. et al. Vitamin B6 and Immune Competence. *Nutrition Reviews*. 1993; 51 (8): 217–25.
27. Holstein J.H. Low serum folate and vitamin B-6 are associated with an altered cancellous bone structure in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009; 90 (5): 1440–5.
28. Струков В.И. Гипервитаминоз D и гиперкальциемические состояния. Когда кальций опасен! Монография. Пенза: ГБОУ ДПО ПМУВ Минздрава России, 2014. Strukov V.I. Hypervitaminosis D and hypercalcemic conditions. When is calcium dangerous? Monograph. Penza: Penza Institute for Postgraduate Study of Doctors, 2014.
29. Животашук В., Струков В., Ковалев А. Как повысить эффективность лечения деформирующего остеоартроза пальцев кистей и стоп у пожилых пациентов. Врач. 2014; 10: 49–50. Zhivotashuk V., Strukov V., Kovalev A. How to increase the effectiveness of treatment of deforming osteoarthritis of the fingers and toes in elderly patients. Doctor. 2014; 10: 49–50.
30. Пешехонова Л.К., Пешехонов Д.В., Красюков П.А. Клиническая эффективность применения препаратов Остеомед, Остеомед Форте, Остео-Вит D3 у больных вторичным остеопорозом при ревматоидном артите. Врач. 2020; 4: 68–74. Peshekhonova L.K., Peshekhonov D.V., Krasjukov P.A. Clinical effectiveness of the use of the drugs Osteomed, Osteomed Forte, Osteo-Vit D3 in patients with secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. Doctor. 2020; 4: 68–74.
31. Сарвилла И. Молекулярные механизмы эффективности препарата Остеомед Форте при псориатической артрапатии. Врач. 2016; 5: 49–54. Sarvilia I. Molecular mechanisms of the effectiveness of the drug Osteomed Forte in psoriatic arthropathy. Doctor. 2016; 5: 49–54.
32. Раскачин В., Токарев А., Панов И. Биологически активный препарат Остеомед в комплексном лечении артрозов крупных суставов. Врач. 2018; 1: 63–6. Raskachkin V., Tokarev A., Panov I. Biologically active drug Osteomed in the complex treatment of arthrosis of large joints. Doctor. 2018; 1: 63–6.
33. Поликарпчикин А., Левшин И., Вовк Е., Струков В., Раскачин В., Токарев А. Оценка применения эффективности гипербарической оксигенации и препарата 'Остео-Вит D3' при лечении гонартрозов. Гипербарическая физиология и медицина. 2018; 1: 13–24. Polikarpochkin A., Levshin I., Vovk E., Strukov V., Raskachkin V., Tokarev A. Evaluation of the effectiveness of hyperbaric oxygenation and the drug 'Osteo-Vit D3' in the treatment of gonarthrosis. Hyperbaric Physiology and Medicine. 2018; 1: 13–24.

Статья поступила / Received 02.11.23
Получена после рецензирования / Revised 25.11.23
Принята в печать / Accepted 30.11.23

Сведения об авторах

Струков В.И.¹
Сергеева-Кондратенко М.Ю.¹

Виноградова О.П.¹

Денисова А.Г.¹

Пронькина Анна Александровна, ст. преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института².

E-mail: annapronkina2308@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0168-2683

Моисеева Инесса Яковлевна, д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института².

E-mail: moiseeva_pharm@mail.ru ORCID: 0000-0003-1168-2871

Полубояринов Павел Аркадьевич, к.с.-х.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института².

E-mail: 89502304876@yandex.ru ORCID: 0000-0001-9870-0272

Панина Елена Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института².

E-mail: panina.es@mail.ru ORCID: 0000-0002-0682-5586

Петрова Е.В.²

Федоров А.В.³

Бурмистрова С.С.⁴

¹Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза

²ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза

³ФГБОУ ВО «Пензенский государственный аграрный университет», г. Пенза

⁴ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань

Автор для переписки: Пронькина Анна Александровна.
E-mail: annapronkina2308@gmail.com

Для цитирования: Струков В.И., Сергеева-Кондратенко М.Ю., Виноградова О.П., Денисова А.Г., Пронькина А.А., Моисеева И.Я., Полубояринов П.А., Панина Е.С., Петрова Е.В., Федоров А.В., Бурмистрова С.С. Взаимосвязь остеопороза с патологиями суставов. Новый подход в терапии артритов и остеоартроза. Медицинский алфавит. 2023; (34): 57–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-57-62>

About authors

Струков В.И.¹

Сергеева-Кондратенко М.Ю.¹

Виноградова О.П.¹

Денисова А.Г.¹

Пронькина Анна А., senior lecturer at Dept of General and Clinical Pharmacology of Medical Institute². E-mail: annapronkina2308@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0168-2683

Моисеева Инесса Я., DM Sci (habil.), professor at Dept of General and Clinical Pharmacology of Medical Institute². E-mail: moiseeva_pharm@mail.ru ORCID: 0000-0003-1168-2871

Полубояринов Павел А., PhD of Agricultural Sci, associate professor at Dept of General and Clinical Pharmacology of Medical Institute². E-mail: 89502304876@yandex.ru ORCID: 0000-0001-9870-0272

Панина Елена С., PhD Med, associate professor at Dept of General and Clinical Pharmacology of Medical Institute². E-mail: panina.es@mail.ru ORCID: 0000-0002-0682-5586

Петрова Е.В.²

Федоров А.В.³

Бурмистрова С.С.⁴

¹Penza Institute for Postgraduate Medicine – a Branch of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Penza, Russia

²Penza State University, Penza, Russia

³Penza State Agrarian University, Penza, Russia

⁴Ryazan State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

Corresponding author: Пронькина Анна А. E-mail: annapronkina2308@gmail.com

For citation: Струков В.И., Сергеева-Кондратенко М.Ю., Виноградова О.П., Денисова А.Г., Пронькина А.А., Моисеева И.Я., Полубояринов П.А., Панина Е.С., Петрова Е.В., Федоров А.В., Бурмистрова С.С. Взаимосвязь остеопороза с патологиями суставов. Новый подход в терапии артритов и остеоартроза. Медицинский алфавит. 2023; (34): 57–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-57-62>



Эпидемиологические особенности гепатита С среди беременных и родильниц в Нижнем Новгороде

А.Д. Кашникова¹, А.В. Полянина¹, О.В. Антипова¹, Н.Н. Зайцева¹,
В.А. Зубкова², А.В. Ниманихина²

¹ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора России, Нижний Новгород

²ГБУЗ НО «Родильный дом № 1», Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

Гепатит С является актуальной проблемой всемирного здравоохранения. Высокая распространенность инфекции среди населения неизбежно приводит к вовлечению в эпидемический процесс женщин репродуктивного возраста. С целью изучения распространенности специфических маркеров вируса гепатита С у беременных и оценки риска внутриутробного инфицирования плода проведен эпидемиологический анализ с использованием информационных сборников статистических и аналитических материалов Роспотребнадзора, исследованы образцы сывороток крови беременных и родильниц ($n = 28394$) при поступлении в учреждения родовспоможения за период 2018–2022 годов. По данным статистической отчетности, при общей тенденции к стабилизации среднемноголетний показатель превалентности анти-ВГС у беременных составил 1,7% (95% ДИ: 1,5–1,9%). Установлено наиболее активное вовлечение в эпидемический процесс женщин 40–49 лет (4,3% (95% ДИ: 3,3–5,6%)). Распространенность среди беременных активной ГС-инфекции, подтвержденной выявлением РНК вируса, составила 0,9% (95% ДИ: 0,8–1,0%), среди анти-ВГС – позитивных женщин РНК вируса выявлена в 47,0% (95% ДИ: 41,7–52,9%) случаев. Структура генотипов вируса гепатита С у беременных представлена тремя геноварантами ВГС: в 34,9% (95% ДИ: 25,6–45,7%) случаев выявлен субтип 1b, в 42,2% (95% ДИ: 32,1–52,9%) – субтип 3a, минорными являлись субтип 1a – 9,6% (95% ДИ: 5,0–17,9%) и генотип 2 – 7,0% (95% ДИ: 3,4–14,9%). Образцы, содержащие одновременно два генотипа (1a/1b, 1b/3a), составили 3,6% (95% ДИ: 1,2–10,1%), негенотипируемые образцы – 2,4% (95% ДИ: 0,7–4,1%). Результаты оценки значимости факторов риска перинатальной передачи вируса гепатита С свидетельствуют о высокой степени влияния на вертикальную трансмиссию РНК ВГС активной инфекции у матери ($RR = 6,4$; [95% ДИ: 0,9–44,6%]; $p < 0,05$), отсутствии статистической значимости генотипической принадлежности ВГС ($p > 0,05$) и уровня вирусной нагрузки у матери ($R = 0,00009$; $p > 0,05$). Полученные данные аргументируют необходимость проведения скрининговых обследований на наличие молекулярно-генетических маркеров вируса гепатита С у женщин, планирующих беременность, с целью проведения прегравидарной противовирусной терапии и, как следствие, снижение риска перинатального инфицирования детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепатит С, беременные, риск вертикальной передачи инфекции, внутриутробное инфицирование.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epidemiology of hepatitis C infection among pregnant women and parturients in Nizhny Novgorod

A. D. Kashnikova¹, A. V. Polyanina¹, O. V. Antipova¹, N. N. Zaitseva¹,
V. A. Zubkova², A. V. Nimanikhina²

¹Nizhniy Novgorod Scientific and Research Institute for Epidemiology and Microbiology n.a. academician I. N. Blokhina, Nizhniy Novgorod, Russia

²Maternity Hospital No. 1, Nizhny Novgorod, Russia

SUMMARY

Hepatitis C is an urgent global health problem. The high prevalence of infection among the population leads to the involvement of women of reproductive age in the epidemic process. In order to study the prevalence of specific markers of hepatitis C virus in pregnant women and to assess the risk of intrauterine infection of the fetus, an epidemiologic analysis was conducted using information collections of statistical and analytical materials of Rosпотребnадзор, blood serum samples of pregnant and postpartum women ($n = 28394$) at admission to obstetric institutions for the period 2018–2022 were examined. According to statistical reporting, the average annual prevalence of anti-HCV prevalence in pregnant women was 1.7% (95% CI: 1.5–1.9%). Women aged 40–49 years were found to be most actively involved in the epidemic process (4.3% (95% CI: 3.3–5.6%)). Among anti-HCV-positive samples, HCV RNA was detected in 47.0% (95% CI: 41.7–52.9%) of cases, the prevalence of current infection confirmed by HCV RNA detection in pregnant women was 0.9% (95% CI: 0.8–1.0%). The pattern of HCV genotypes in pregnant women was as follows: subtype 1b was detected in 34.9% (95% CI: 25.6–45.7%) of cases, subtype 3a in 42.2% (95% CI: 32.1–52.9%), minor subtype 1a was 9.6% (95% CI: 5.0–17.9%) and genotype 2 was 7.0% (95% CI: 3.4–14.9%). Samples containing two genotypes simultaneously (1a/1b, 1b/3a) were 3.6% (95% CI: 1.2–10.1%) and non-genotyped samples were 2.4% (95% CI: 0.7–4.1%). The results of the assessment of the significance of risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus show a high degree of influence on vertical transmission of HCV RNA in the presence of active infection in the mother ($RR = 6,4$; [95% CI: 0.9–44.6%]; $p < 0.05$), no statistical significance of HCV genotypic affiliation ($p > 0.05$) and maternal viral load level ($R = 0.00009$; $p > 0.05$). The obtained data argue the necessity of screening examinations for molecular genetic markers of hepatitis C virus in women planning pregnancy in order to conduct antiviral therapy and, as a consequence, to reduce the risk of perinatal infection of children.

KEYWORDS: hepatitis C, pregnant women, vertical transmission risk, intrauterine infection.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В условиях высокой распространенности парентеральных вирусных гепатитов среди населения возрастает риск вовлечения женщин fertильного возраста в эпидемический процесс (ЭП) инфекций. Гепатит С (ГС) ассоциируется с неблагопри-

ятным акушерским исходом, риском развития гестационного диабета, гипертензии и некоторых врожденных пороков развития, более высокой частотой преждевременных родов (<37 недель), задержкой развития плода, риском инфицирования ребенка во время родов и в послеродовом периоде [1, 2].

Общая распространенность маркеров вируса ГС (ВГС) среди беременных в мире оценивается в 1–8%, в странах с высоким уровнем дохода показатель составляет 0,5–2,0%, в развивающихся – 5–15% [3–5]. В Европе относительно высокая распространенность антител к ВГС (анти-ВГС) у беременных выявлена в Польше (2,02%) и Испании (0,50–1,40%), низкая – в Великобритании (0,10–0,50%) и Словении (0,05–0,09%) [6]. При изучении распространенности анти-ВГС среди условно здорового населения Ровенской области (Украина) отмечено увеличение частоты обнаружения анти-ВГС среди беременных с 1,5% в 1990–1992 до 3,2% в 2008–2009 годах [7]. В Египте (стране с высокой распространенностью ГС-инфекции) частота выявления анти-ВГС среди беременных варьирует от 6,1 до 15,7% в городской и сельской местностях соответственно [4]. Превалентность ГС-инфекции в США значительно возросла в период с 2009 по 2014 год с 1,8 до 3,4 на 1 тыс. новорожденных соответственно ($p < 0,05$) [9]. По данным Висконсинской электронной системы эпидемиологического надзора за болезнями (WEDSS) и Wisconsin Medicaid, за 2011–2015 годы в штате Висконсин (США) доля беременных с маркерами ВГС увеличилась на 93% (с 1 случая на 368 беременных до 1 случая на 192 беременных) [10]. В связи с ростом распространенности маркеров ВГС среди условно здорового населения, Американская ассоциация по изучению болезней печени (AASLD) и Американское общество инфекционных болезней (IDSA) рекомендуют проведение скрининга на ВГС во время беременности не только для женщин в группах риска [11].

В России скрининг беременных на маркеры ВГС относится к стандартным методам исследования и регламентируется нормативной документацией как обязательный. По литературным данным, частота выявления анти-ВГС у беременных в России в 2004 году составляла в среднем 2,7% [12]. По данным Л. Р. Федосеевой с соавт., распространенность маркеров ВГС среди беременных в Республике Якутия (Саха) в 2004 году достигала 16,0% [13]. Среднемноголетний показатель превалентности маркеров ВГС среди беременных в Тюменской области составил 1,4% (2016–2020), в Воронежской области – 1,7% (2001–2016), Томской области – 4,2 (95% ДИ: 3,8–5,1) (2000–2015) [14–16]. Проблемой вертикальной передачи ВГС является не только сам факт инфицирования, но и высокая вероятность формирования хронической формы инфекции у детей, развитие патологии печени и внепеченочных проявлений ГС [17]. Неравномерность распределения и региональные особенности ЭП инфекции на различных территориях РФ актуализируют изучение распространенности маркеров ВГС среди различных социальных групп населения, в том числе среди беременных.

Целью настоящей работы явилось изучение распространенности специфических маркеров вируса гепатита С среди беременных и оценка степени риска внутриутробного инфицирования плода.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ заболеваемости ГС-инфекцией на территории Нижнего Новгорода выполнен с использованием информационных сборников статистических и аналитических материалов Федеральной службы по над-

зору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, проведен анализ превалентности анти-ВГС среди беременных с 2010 по 2021 год, оценена доля вертикального пути передачи в структуре путей передачи ВГС.

Для определения распространенности ГС среди беременных и родильниц исследованы образцы сывороток крови беременных при поступлении в лечебно-профилактические учреждения ($n = 28\,394$) за период 2018–2022 годов. Возраст беременных с анти-ВГС варьировал от 17 до 48 лет, в среднем составляя $32,7 \pm 0,6$ года. Лабораторное исследование включало определение маркеров инфицирования ВГС: анти-ВГС IgM и IgG, антитела к структурному (core) и неструктурным (NS3, NS4, NS5) белкам ВГС ($n = 533$), исследованных методом ИФА с помощью коммерческих тест-систем производства АО «Вектор-Бест» (Россия).

Реактивные по анти-ВГС образцы исследовали на наличие геномной РНК ВГС ($n = 265$) с последующим генотипированием вируса ($n = 84$) методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Количественное выявление и генотипирование РНК ВГС осуществлялось наборами реагентов «АмплиСенс HCV-Монитор-FL» и «АмплиСенс HCV-генотип-FL, вариант FRT-g1–6» (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва) с помощью прибора Rotor Gene-6000.

С целью определения степени риска вертикальной передачи ВГС проанализировано 78 пар «мать – ребенок». Для оценки зависимости передачи РНК ВГС ребенку от таких факторов, как наличие или отсутствие РНК ВГС ($n = 78$), генотип ВГС ($n = 39$), вирусная нагрузка (ВН) ($n = 43$) у роженицы, были построены таблицы сопряженности переменной РНК ВГС у ребенка с переменными соответствующими факторами риска у роженицы. Уровень высокой ВН определяли как более 8×10^5 МЕ/мл. Забор крови у новорожденного ребенка и роженицы проводился единовременно для установления риска внутриутробного инфицирования (ВУИ) плода.

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление и систематизация исходной информации, визуализация полученных результатов проведены с помощью прикладной программы Microsoft Excel 2016. Для описания качественного показателя рассчитаны показатель средних величин (M) и стандартная ошибка средних величин (m) по методу Уилсона с указанием границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ).

При анализе четырехпольных таблиц рассчитывался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы составило менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению. С целью изучения связи между ВН матери и ребенка использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу о равенстве значений признаков отвергали, и различия между сравниваемыми показателями считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамическое наблюдение за регистрируемой заболеваемостью ГС в Нижнем Новгороде позволило установить тенденцию к стабилизации инцидентности ОГС с 2002 года. ($T = -0,11$) с формированием выраженной тенденции к снижению заболеваемости впервые выявленным ХГС ($T = -8,8$) с 2014 года. Наиболее высокие показатели инцидентности ХГС ($47,5/_{0000}$) регистрировались среди лиц 30–39 и 40–49 лет, составляя 61,2 % всех зарегистрированных случаев ХГС в 2018–2022 годах.

По данным Роспотребнадзора, показатель превалентности анти-ВГС у беременных в разные годы составлял от 2,0% (95% ДИ: 1,8–2,2%) в 2011 году до 1,3% (95% ДИ: 1,1–1,5%) в 2021-м, среднемноголетний показатель – 1,7 (95% ДИ: 1,5–1,9%), отмечена тенденция к стабилизации (рис. 1). Таким образом, показатель распространенности специфических маркеров ВГС среди беременных Нижнего Новгорода не отличался от общероссийского, и за изучаемый период времени частота обнаружения анти-ВГС у беременных изменилась незначительно.

Обращает на себя внимание рост заболеваемости среди новорожденных по сравнению с предыдущим периодом: в 2016–2021 годах данный показатель составлял 12,2%/₀₀₀₀, в 2010–2015 годах – 10,9%/₀₀₀₀. По результатам эпидемиологического расследования случаев ОГС у детей отмечено, что ведущая роль в передаче вируса от матери ребенку принадлежала инфицированию внутриутробно и во время родов. Доля вертикального пути передачи среди детей в 2010–2021 годах составляла до 92,0%, что свидетельствует о значительной роли данного пути в поддержании ЭП ГС на изучаемой территории.

По результатам лабораторных исследований, превалентность анти-ВГС у беременных варьировала от 2,3% (95% ДИ: 2,0–2,7%) в 2021 году до 1,5% (95% ДИ: 1,2–1,8%) в 2020-м, в среднем составив 1,9% (95% ДИ: 1,7–2,1%). Следует отметить, что с увеличением возраста беременных выявлен рост превалентности анти-ВГС ($\chi^2 = 73,36; p < 0,05$). Наибольшая распространенность маркера зафиксирована среди беременных в возрасте 40–49 лет (4,3% [95% ДИ: 3,3–5,6%]), что достоверно выше аналогичного показателя в возрастной группе 20–29 лет ($p < 0,01$) (рис. 2). Среди женщин до 20 лет анти-ВГС определялись у 1,6% (95% ДИ: 0,9–2,9%), среди беременных 20–29 и 30–39 лет выявлена достоверная разница в частоте обнаружения изучаемого маркера, распространенность которого в данных группах составила 1,3% (95% ДИ: 1,1–1,5%) и 2,2% (95% ДИ: 2,0–2,5%) соответственно ($p < 0,05$).

Несмотря на то что наиболее часто анти-ВГС выявлялись среди беременных 40–49 лет, основной вклад в возрастную структуру серопозитивных женщин вносили беременные в возрасте 30–39 и 20–29 лет (57,8% [95% ДИ: 53,6–61,9%] и 30,2% [95% ДИ: 26,5–34,2%] соответственно), что свидетельствует о решающей роли женщин данного возраста в реализации перинатального пути передачи. Учитывая широкую распространенность инфекции среди беременных и преимущественно бессимптомное хроническое течение патологии, можно предположить, что в ближайшие годы вклад вертикального пути передачи в ЭП ГС не изменится.

Распространенность среди беременных активной ГС-инфекции, подтвержденной выявлением РНК вируса, со-

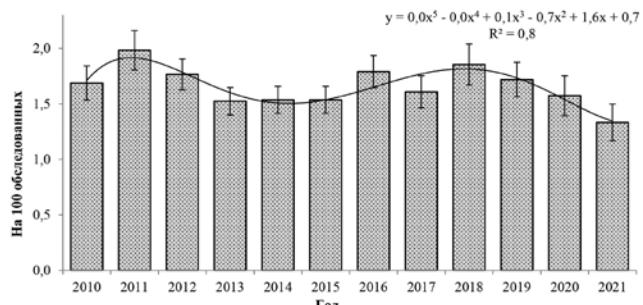


Рисунок 1. Превалентность анти-ВГС среди беременных Нижнего Новгорода с 2010 по 2021 год (%).

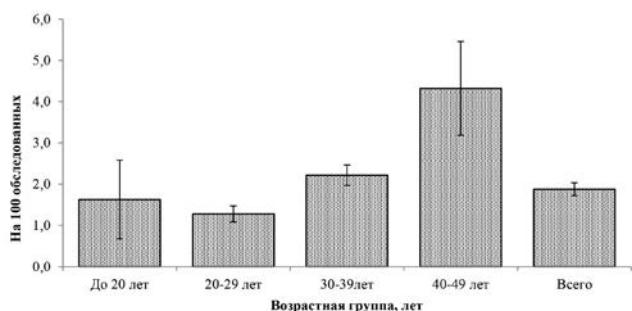


Рисунок 2. Частота обнаружения анти-ВГС среди беременных Нижнего Новгорода в зависимости от возраста в 2018–2022 годах (%).

ставила 0,9% (95% ДИ: 0,8–1,0%), причем среди анти-ВГС позитивных женщин РНК вируса выявлена в 47,0% (95% ДИ: 41,7–52,9%) случаев. Проведенное генотипирование показало, что среди беременных генетическое разнообразие представлено тремя геноварантами – ВГС-1, -2, -3. В профиле распределения генотипов превалировали субтипы 1b и 3a, доля которых составляла 34,9% (95% ДИ: 25,6–45,7%) и 42,2% (95% ДИ: 32,1–52,9%) соответственно ($p > 0,05$), что отражает общую картину генотипического разнообразия вируса, характерную для Нижегородского региона [18, 19]. Минорными являлись субтипы 1a – 9,6% (95% ДИ: 5,0–17,9%) и генотип 2 – 7,0% (95% ДИ: 3,4–14,9%). Образцы, содержащие одновременно два генотипа (1a/1b, 1a/3a), составили 3,6% (95% ДИ: 1,2–10,1%).

Молекулярно-генетические исследования парных сывороток «мать – ребенок» позволили установить пренатальный (внутриутробный, трансплацентарный) риск передачи ВГС. В сыворотках крови детей, родившихся от матерей с активной ГС-инфекцией, анти-ВГС детектировались в 100,0% случаев, передача РНК ВГС выявлена в 33,9% (95% ДИ: 23,1–46,6%) случаев. В группе детей, рожденных от РНК ВГС-негативных матерей, РНК ВГС детектировалась у 1 (5,3%) ребенка (95% ДИ: 0,9–24,6%), что может быть связано с изменением в течение беременности ВН у женщины [20]. Установлен статистически значимый риск выявления РНК ВГС у ребенка в зависимости от факта обнаружения РНК вируса у матери ($RR = 6,4; 95\% \text{ДИ: } 0,9–44,6\%; p < 0,05$) со средней силой связи изучаемых факторов ($C = 0,03$).

Генотипирование ВГС позволило установить передачу вируса первого генотипа от матери ребенку в 47,4% (95% ДИ: 27,33–68,29%), второго и третьего генотипов – в 35,0% (95% ДИ: 18,12–56,71%) случаев, что, в свою очередь, констатирует отсутствие влияния определенного геноваранта ВГС у матери на вероятность передачи ГС-инфекции новорожденному ($p > 0,05$).

Корреляция уровня ВН у ребенка и у роженицы оказалась статистически незначима ($R = 0,00009$; $p > 0,05$), в том числе среди пар «мать – ребенок», где произошла передача вируса. Не установлена разница в риске ВУИ плода при различной степени вирусемии у матери ($RR = 0,8$; 95% ДИ: 0,3–1,9). Определение ВН у рожениц показало, что в 32,6% случаев ВН не превышала 8×10^5 МЕ/мл, у 67,4% пациентов ВН была более 8×10^5 МЕ/мл, в среднем в исследуемой группе ВН составила $5,4 \times 10^6$ МЕ/мл.

Заключение

Таким образом, маркеры ВГС широко распространены среди беременных и родильниц в Нижнем Новгороде. Частота выявления специфических маркеров ВГС среди беременных женщин составила 1,9% (95% ДИ: 1,7–2,1%), основную долю в исследуемой группе составили наиболее активные в репродуктивном отношении 20–39-летние женщины. Результаты оценки значимости факторов риска перинатальной передачи инфекции свидетельствуют о высокой степени влияния на вертикальную трансмиссию патогена при наличии РНК ВГС у матери и отсутствии статистической значимости генотипической принадлежности ВГС, уровня ВН у матери.

Полученные данные аргументируют необходимость широкого освещения проблемы вирусных гепатитов, организации скрининговых обследований на наличие молекулярно-генетических маркеров ВГС женщин, планирующих беременность, с целью проведения прегравидарной противовирусной терапии и, как следствие, снижения риска перинатального инфицирования ребенка.

Список литературы / References

- Pott H., Theodoro M., de Almeida Vespoli J., Senise J.F., Castelo A. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 224: 125–130. <https://doi:10.1016/j.ejogrb.2018.03.034>
- Мозес К.Б., Мозес В.Г., Захаров И.С., Елгина С.И., Рудаева Е.В. Гепатит С при беременности – современные подходы к скринингу, лечению и профилактике осложнений. Мат и детя в Кузбассе. 2019; 3 (78): 4–9.
- Mozes K.B., Mozes V.G., Zaharov I.S., Elgina S.I., Rudaeva E.V. Hepatitis C in pregnancy – modern approaches to screening, treatment and prevention of complications. *Mother and Child (In Russ.)*. 2019; 3 (78): 4–9.
- Agyeman A.A., Ofori-Asenso R., Mprah A., Ashigbor G. Epidemiology of hepatitis C virus in Ghana: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016; 16 (1). <https://doi:10.1186/s12879-016-1708-7>
- Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (40): 6714–6720. <https://doi:10.3748/wjg.v19.i40.6714>
- Eleje G.U., Onubogu C.U., Fiebai P.O., et al. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus among pregnant women with single-, dual or triple infections of human immunodeficiency virus., hepatitis B virus and hepatitis C virus in Nigeria. *SAGE Open Med.* 2022; 10. <https://doi:10.1177/20503121221095411>

Сведения об авторах

Кашникова Анна Дмитриевна, н.с. лаборатории эпидемиологии вирусных гепатитов¹. E-mail: gabckad@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9893-5848

Полянина Анастасия Викторовна, к.м.н., в.н.с.–зав. лабораторией эпидемиологии вирусных гепатитов¹. E-mail: polyanina.anastasia@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1258-5467

Антилова Оксана Викторовна, н.с. лаборатории эпидемиологии вирусных гепатитов¹. E-mail: antipovaoks@yandex.ru. ORCID: 0009-0002-3147-4359

Зайцева Наталья Николаевна, д.м.н., директор института¹. E-mail: micro@nniemi.ru. ORCID: 0000-0001-5370-4026

Зубкова Виктория Алексеевна, врач-эпидемиолог². E-mail: rd1_nn@mail.52gov.ru

Ниманихина Алла Владимировна, гл. врач². E-mail: rd1_nn@mail.52gov.ru

¹ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора России, Нижний Новгород

²ГБУЗ НО «Родильный дом № 1», Нижний Новгород

Автор для переписки: Кашникова Анна Дмитриевна. E-mail: gabckad@gmail.com

Для цитирования: Кашникова А.Д., Полянина А.В., Антилова О.В., Зайцева Н.Н., Зубкова В.А., Ниманихина А.В. Эпидемиологические особенности гепатита С среди беременных и родильниц в Нижнем Новгороде. Медицинский алфавит. 2023; (34): 63–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-63-66>

- Ruiz-Extremera Á., del Mar Díaz-Alcázar M., Muñoz-Gámez J.A., et al. Seroprevalence and epidemiology of hepatitis B and C viruses in pregnant women in Spain. Risk factors for vertical transmission. *PLoS One.* 2020; 15 (5): 1–13. <https://doi:10.1371/journal.pone.0233528>
- Хоронжевская И.С., Мартынук Г.А., Шевченко Г.Н., et al. Современная эпидемиологическая и вирусологическая характеристика гепатита С на территории северо-западной части Украины. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011; 6 (61): 50–55.
- Horonjhevskaja I.S., Martynuk G.A., Shevchenko G.N., et al. The Modern Epidemiological and Virologic Characteristic of the Hepatitis C in Territory of North-west Part of Ukraine. Epidemiology and Vaccinal Prevention (In Russ.). 2011; 6 (61): 50–55.
- Prasad M., Saade G.R., Sandoval G., et al. Hepatitis C Virus Antibody Screening in a Cohort of Pregnant Women: Identifying Seroprevalence and Risk Factors. *Physiol Behav.* 2020; 135 (4): 778–788. <https://doi:10.1097/abg.0000000000000374>
- Luetkemeyer A.F., Wyles D.L. Hepatitis C Virus Cascade. CROI 2019 Highlights Viral Hepat. 2019; 27 (1). <http://www.croicasts.org/>
- Watts T., Stockman L., Martin J., Guilfoyle S., Vergeron J.M. Increased Risk for Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis C Virus Among Medicaid Recipients – Wisconsin, 2011–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66 (42): 1136–1139. <https://doi:10.15585/mmwr.mm6642a3>
- Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASTD/IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2018; 67 (10): 1477–1492. <https://doi:10.1093/cid/ciy585>
- Ершова О.Н., Шахильдан И.В., Коленова Т.В., Кузин С.Н., Самохвалов, Е.И., Кириллова И.Л., Розова АВ. Естественные пути передачи вируса гепатита С – современный взгляд на проблему. Детские инфекции. 2006; 1: 16–18.
- Ershova O.N., Shakhildyan I.V., Kolenova T.V., Kuzin S.N., Samokhvalov, E.I., Kirillova I.L., Rozova A.V. Natural ways of transmission of hepatitis C virus – a modern view of the problem. Children Infections (In Russ.). 2006; 1: 16–18.
- Федосеева А.Р., Алексеева М.Н., Именева В.И., Самсонова В.К., Иванова ЕД. Клинические особенности вирусных гепатитов у беременных в республике Саха (Якутия). Фундаментальные исследования. 2004; 2: 101–102.
- Fedoseeva A.R., Alekseeva M.N., Imeneva V.I., Samsonova V.K., Ivanova ED. Clinical features of viral hepatitis in pregnant women in the Republic of Sakha (Yakutia). Fundamental Research (In Russ.). 2004; 2: 101–102.
- Ситник Т.Н., Чемодурова Ю.В., Мамчик Т.А., Машаева Е.А. Распространенность маркеров вирусных гепатитов В и С у отдельных контингентов в Воронежской области. Профилактическая и клиническая медицина. 2017; 3 (64): 21–25.
- Sitnik T.N., Chemodurova Y.V., Mamchik T.A., Mashaeva E.A. Prevalence of markers of viral hepatitis B and C in individual contingents in the Voronezh Region. Preventive and Clinical Medicine (In Russ.). 2017; 3 (64): 21–25.
- Ковалева Т.А., Чуйкова И.К., Алексеева Е.А. Эпидемиологическая характеристика хронических гепатитов В и С у беременных женщин на территории Томской области. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011; 3 (58): 38–41.
- Kovaleva T.A., Chukhova I.K., Alekseeva E.A. Epidemiological Characteristics of Chronic Hepatitis B and C in Pregnant Women in Tomsk Region. Epidemiology and Vaccinal Prevention (In Russ.). 2011; 3 (58): 38–41.
- Матейкович Е.А., Кукарская И.И., Легалова Т.В. Клинико-статистическая оценка репродуктивного здоровья женщин fertилитного возраста Тюменской области и риски невынашивания беременности в условиях Западной Сибири. Медицинский совет. 2021 (21–1): 198–204. <https://doi:10.21518/2079-701x-2021-21-1-198-204>
- Матейкович Е.А., Кукарская И.И., Legalova T.V. Clinical and statistical assessment of the reproductive health of fertilized women in the Tyumen region and the risks of miscarriage in Western Siberia. Medical Council. (In Russ.). 2021 (21–1): 198–204. <https://doi:10.21518/2079-701X-2021-21-1-198-204>
- Якимова А.В., Быстрова Т.Н., Кучеренко С.Г. Вирусный гепатит С при беременности: распространенность, влияние на перинатальные исходы, тактика ведения пациентов (обзор литературы). Consilium Medicum. 2022; 24 (7): 477–480. <https://doi:10.26442/20751753.2022.7.201799>
- Yakimova A.V., Bystrova T.N., Kucherenko S.G. Viral hepatitis C during pregnancy: Prevalence, impact on perinatal outcomes, patient management tactics (literature review). Consilium Medicum (In Russ.). 2022; 24 (7): 477–480. <https://doi:10.26442/20751753.2022.7.201799>
- Михайлова Ю.В., Быстрова Т.Н., Сутирина О.М. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика гепатита С в группах высокого риска инфицирования лечебно-профилактических учреждений Нижнего Новгорода. Медицинский альманах. 2015; 5: 54–60.
- Mikhailova Yu.V., Bystrova T.N., Sutyrina O.M. Molecular and epidemiological characteristics of hepatitis C in high-risk groups in medical and preventive institutions of Nizhny Novgorod. Medical Almanac (In Russ.). 2015; 5: 54–60.
- Кашникова А.Д., Быстрова Т.Н., Полянина А.В., Залесских А.А. Молекулярно-генетический мониторинг как компонент эпидемиологического надзора за гепатитом С. Здоровье населения и среда обитания. 2022; 30 (11): 76–81. <https://doi:10.35627/2219-5238/2022-30-11-76-81>
- Kashnikova A.D., Bystrova T.N., Polyanina A.V., Zaleskikh A.A. Genetic Monitoring as a Component of Hepatitis C Surveillance. Population Health and Habitat (In Russ.). 2022; 30 (11): 76–81. <https://doi:10.35627/2219-5238/2022-30-11-76-81>
- Deng S., Zhong W., Chen W., Wang Z. Hepatitis C viral load and mother-to-child transmission: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023; 38 (2): 177–186. <https://doi:10.1111/jgh.15998>

Статья поступила / Received 11.09.23

Получена после рецензирования / Revised 25.11.23

Принята в печать / Accepted 30.11.23

About authors

Kashnikova Anna D., researcher at Laboratory of Epidemiology of Viral Hepatitis¹.

E-mail: gabckad@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9893-5848

Polyanina Anastasia V., PhD Med, senior researcher – head of Laboratory of Epidemiology of Viral Hepatitis¹. E-mail: polyanina.anastasia@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1258-5467

Antipova Oksana V., researcher at Laboratory of Epidemiology of Viral Hepatitis¹.

E-mail: antipovaoks@yandex.ru. ORCID: 0009-0002-3147-4359

Zaitseva Natalya N., DM Sci (habil.), director of Institute¹. E-mail: micro@nniemi.ru. ORCID: 0000-0001-5370-4026

Zubkova Victoria A., epidemiologist². E-mail: rd1_nn@mail.52gov.ru

Nimanikhina Alla V., chief physician². E-mail: rd1_nn@mail.52gov.ru

¹Nizhniy Novgorod Scientific and Research Institute for Epidemiology and Microbiology n.a. academician I.N. Blokhina, Nizhniy Novgorod, Russia

²Maternity Hospital No. 1, Nizhny Novgorod, Russia

Corresponding author: Kashnikova Anna D. E-mail: gabckad@gmail.com

For citation: Kashnikova A.D., Polyanina A.V., Antipova O.V., Zaitseva N.N., Zubkova V.A., Nimanikhina A.V. Epidemiology of hepatitis C infection among pregnant women and parturients in Nizhny Novgorod. Medical alphabet. 2023; (34): 63–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-63-66>

