МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО ДГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ
ООО «ЦЕЛИТЕЛЬ»

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ. ПУЛЬМОНОЛОГИЯ: ВЫЗОВЫ ВРЕМЕНИ

МАТЕРИАЛЫ I ВСЕРОССИЙСКОЙ И VI РЕСПУБЛИКАНСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ПОСВЯЩЕННОЙ 90-ЛЕТИЮ ФГБОУ ВО ДГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ

23-24 ИЮНЯ 2022 ГОДА

МАХАЧКАЛА 2022

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО «ДАГЕСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МЗ РФ
ООО «ЦЕЛИТЕЛЬ»**

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ. ПУЛЬМОНОЛОГИЯ: ВЫЗОВЫ ВРЕМЕНИ

МАТЕРИАЛЫ I ВСЕРОССИЙСКОЙ И VI РЕСПУБЛИКАНСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ПОСВЯЩЕННОЙ 90-ЛЕТИЮ ФГБОУ ВО ДГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ

23-24 ИЮНЯ 2022 ГОДА

МАХАЧКАЛА 2022

УДК 616:24(061)
ББК 54.11
А-380

Актуальные вопросы современной пульмонологии. Пульмонология: вызовы времени. Материалы I Всероссийской и VI Республиканской научно-практической конференции с международным участием посвященной 90-летию ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России - Махачкала, 2022. - 240 с.

Материалы конференции отражают результаты исследований, посвященных актуальным вопросам пульмонологии, и охватывают широкий спектр научных направлений. Опубликованные работы представляют огромную ценность для широкого круга практикующих врачей: терапевтов, пульмонологов, инфекционистов, фтизиатров, отоларингологов, клинических фармакологов и др.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

В.Ю. Ханалиев, и.о. ректора ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
Н.У. Чамсутдинов, зав. кафедрой факультетской терапии, д.м.н., профессор
Н.Р. Моллаева, проректор по науке, д.м.н., доцент
М.А. Хамидов, проректор по лечебной работе, д.м.н., профессор
Д.Н. Абдулманапова, доцент кафедры факультетской терапии, к.м.н., доцент
А.Г. Тайгибова, ассистент кафедры факультетской терапии, к.м.н.

© Даггосмедуниверситет, 2022.

Предисловие

Проведение научно-практической конференции по вопросам пульмонологии продиктовано чрезвычайной необходимостью. Во всем мире, в том числе и в России особую тревогу вызывают болезни органов дыхания давшие значительный скачок в условиях пандемии COVID-19.

В структуре общей заболеваемости болезни органов дыхания по данным Росстата выходят на первое место, опережая заболевания сердечно-сосудистой системы. В структуре причин смерти болезни органов дыхания (после болезней системы кровообращения, новообразований, COVID-19, внешних причин, органов пищеварения) занимают шестое место. В 2020 году в сравнении с 2019 годом по данным Росстата отмечалось увеличение смертности от болезней органов дыхания и составило 65,9 на 100000 населения (в 2019 году – 40,3 на 100000 населения) и приблизилось к показателям смертности 2005 года. Тогда смертность составляла 66 на 100000 населения.

Новая коронавирусная инфекция явилась испытанием для систем здравоохранения всего мира, в том числе и России. По сегодняшний день не достаточно разработаны программы лечения COVID-19, в том числе и его грозного осложнения - вирусной интерстициальной пневмонии. Высокая летальность во всем мире от ковидных пневмоний, в том числе и в России связана с множеством факторов, среди которых можно отдельно выделить и «врачебные ошибки».

Особую озабоченность представляет постковидный синдром и постковидные поражения легких. Рост интерстициальных заболеваний легких в период пандемии поставил перед пульмонологами и фармкомпаниями новые задачи по поиску и разработке новых лекарственных препаратов, которые могли бы быть использованы в лечении и реабилитации этих пациентов.

Тенденцию к росту имеют также бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, которые по праву являются заболеваниями третьего тысячелетия. В период пандемии COVID-19 неоднозначно стоял вопрос о коморбидности COVID-19 с этими заболеваниями. Программы GINA и GOLD, а также ВОЗ дали четкие рекомендации по ведению больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких у пациентов с ковидной пневмонией. Однако осталось много нерешенных проблем и здесь.

К сожалению, пациенты бронхиальной астмой нередко остаются пациентами врачей «скорой помощи», стационаров, реанимационных отделений, что в корне надо менять. Международные программы по диагностике и лечению бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (GINA и GOLD) к сожалению, плохо работают в России, в том числе и в Республике Дагестан.

Радует то, что по статистическим отчетам снизилась заболеваемость туберкулезом у нас в России. Однако так-ли это? Скорее всего, мы имеем дело не с реальным снижением заболеваемости туберкулезом, а его гиподиагностикой. К сожалению, нет 100% охвата профилактическими флюорографическими иссле-

дованиями населения. Да и пациенты реже стали обращаться к врачам, а некоторая ее часть лечится анонимно и нередко у других специалистов.

Конечно же, необходимо акцентировать внимание врачей на все указанные выше проблемы, проводить активную работу по внедрению в практическое здравоохранение международных и российских стандартов диагностики и лечения заболеваний органов дыхания. Очень ценными, являются исследования ученых нашего медицинского университета, результаты которых нашли отражение в представленном сборнике конференции. Радует то, что на наш зов откликнулись многие российские и зарубежные ученые, которые приняли участие в конференции и опубликовали результаты своих исследований в сборнике. Надеемся на дальнейшее плодотворное сотрудничество.

Заведующий кафедрой факультетской терапии
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор ЧАМСУТДИНОВ Н.У.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ COVID-19

Ахмедова П.Н., Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

Ежегодные эпидемии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) стали обычным явлением для жителей планеты. Миру печально известны многие агрессивные штаммы ОРВИ, явившиеся причиной пандемий, унесших жизни многих миллионов людей. В декабре 2019 года мир узнал о новом агрессивном штамме коронавирусной инфекции, получившей название SARS-CoV-2. Последний «потряс» весь мир и продолжает свое «факельное шествие» [20; 21; 22; 23; 24].

Сегодня уже известно, что основными входными воротами и органами мишенями для SARS-CoV-2 являются респираторная и пищеварительная системы. Как показывают данные литературы, более чем у четверти пациентов с COVID-19 выявляются симптомы поражения органов пищеварения. При этом врачи недостаточно осведомлены о характерных пищеварительных симптомах COVID-19, что значительно затрудняет диагностику этого заболевания [21, 24].

Цель исследования: изучить особенности клинического течения заболевания у пациентов с абдоминальными проявлениями COVID-19.

Материал и методы

Публикации по COVID-19 и его абдоминальным проявлениям в поисковиках глобальной сети Интернет (Yandex.ru, Google, Mail.ru, Bing): в PubMed, Embase и Web of Science, на веб-сайтах ВОЗ и основных медицинских журналов.

Результаты исследования и их обсуждение

Симптомы поражения пищеварительной системы отмечались у 25,8% пациентов с COVID-19 [1; 2; 3; 4]. 80-90% пациентов описывали свои симптомы как легкие [1].

Среди пищеварительных симптомов в порядке убывания встречались: анорексия (у 46,3% пациентов), дисгевзия/агевзия (у 39,3% пациентов), тошнота (у 36% пациентов), гипосмия/аносмия (у 36% пациентов), гипосмия/аносмия и дисгевзия/агевзия (у 23,4% пациентов), рвота (у 18,2% пациентов), диарея (у 14% пациентов), тошнота и рвота (у 11,1% пациентов), боль в животе (у 10,6% пациентов) [5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15].

Чаще встречалась легкая диарея до 5 раз в сутки, реже – тяжелая. Отмечается, что диарея может явиться дебютом заболевания. При этом клиницисты могут недооценивать значение симптома, что может привести к поздней диагностике заболевания. Установлено, что пищеварительные симптомы, такие как

диарея и другие, могут быть единственными симптомами, представляющим COVID-19. При этом абдоминальные симптомы (диарея, анорексия, рвота и др.) протекали у некоторых пациентов без лихорадки и респираторных проявлений [3; 16; 17]

По данным американских исследователей наиболее распространенными абдоминальными симптомами являются потеря аппетита и диарея. Установлено, что пациенты с желудочно-кишечными симптомами отмечали достоверно более высокие показатели утомляемости, миалгий и болей в горле в отличие от пациентов, у которых COVID-19 протекал без желудочно-кишечных проявлений [10].

Рядом авторов отмечается, что симптомы заболеваний ЖКТ (боль в животе и анорексия) были более распространены у тяжелобольных пациентов с COVID-19. Отмечено также, что пациенты с COVID-19, поступившие в отделение интенсивной терапии, чаще страдали пищеварительными симптомами, включая боль в животе и анорексию, в отличие от пациентов, находившихся на лечении в обычных отделениях [18; 19].

Среди пациентов с тяжелым течением заболевания преобладало число пациентов с пищеварительными симптомами, которые коррелировали с анемией, выраженной лейкопенией или лейкоцитозом, выраженной лимфопенией и тромбоцитопенией, гипоальбуминемией и увеличением СОЭ, СРБ, тропонина I, печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЛДГ, креатинкиназы, билирубина, креатинина, протромбинового времени, Д-димера, ферритина, прокальцитонина (при присоединении бактериальной пневмонии) [7; 15].

Установлено также, что пациенты без симптомов поражения органов пищеварения чаще выздоравливали и выписывались, чем пациенты с симптомами поражения органов пищеварения (60% против 34%) [4].

Заключение

Таким образом, как показывают данные литературы, более чем у четверти пациентов с COVID-19 выявляются симптомы поражения органов пищеварения. При этом они могут дебютировать респираторным симптомам, или развиваться одновременно с респираторными симптомами, или появляться после развития респираторных симптомов. Кроме того, они могут быть единственным проявлением COVID-19, и это вводит нередко в заблуждение врачей, которые начинают лечить эти проявления, а сам COVID-19 остается не диагностированным. Последнее диктует необходимость более широкого освещения среди практических врачей пищеварительные проявлений этого заболевания.

Литература

1. Cholankeril G., Podboy A., Aivaliotis V.I. et al. High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients with SARS-CoV-2: Early Experience from California // Gastroenterology. 2020. URL:

https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30471-6/pdf (access date: 09.06.2020).
2. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F. et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. 2020. URL: https://www.ncbi.nlm.nih1.gov/pmc/articles/PMC7184514/ (access date: 21.05.2020).
3. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2020. V. 18. P. 1636–1637. URL: https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(20)30401-8/pdf (access date:26.06.2020).
4. Pan L., Mu M., Ren H. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study // Am. J. Gastroenterol. 2020. V. 115 (5). P. 766-773. URL: https://journals.lww.com/ajg/FullText/2020/05000/Clinical_Characteristics_of_COVID_19._Patients_With.25.aspx (access date: 30.06.2020)]
5. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. 2020. V.395. P.507-513. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135076/ (access date: 10.11.2020).
6. Elmunzer B.J., Spitzer R.L.,Foster L.D. et al. Digestive Manifestations in Patients Hospitalized with COVID-19 // medRxiv 2020. URL: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.07.20143024v1.full.pdf (access date: 10.11.2020).
7. Guan W., Ni Z., Hu Yu et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. 2020. V.382. P.1708-1720. URL: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032 (access date: 29.05.2020).
8. Iacobucci G. Sixty seconds on . . . anosmia // BMJ. 2020. V. 368. P.1202. URL: https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1202.long (access date: 20.05.2020).
9. Kui L., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // Chinese Medical Journal. 2020. V. 133 (9). P.1025-1031.
10. Redd W.D., Zhou J.C., Hathorn K.E. et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoV-2 infection in the United States: a multicenter cohort study // Gastroenterology 2020. URL: https://covidaba.com/wp-content/uploads/2020/05/Prevalence-and-Characteristics-of-Gastrointestinal-Symptoms-in-Patients-with-SARS-CoV-2-Infection-in-the-United-States-A-Multicenter-Cohort-Study.pdf. (access date: 14.11.2020).
11. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis // Travel Med. Infect. Dis. 2020. V. 34. P.101623. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102608/ (access date: 14.11.2020).

12. Shi H., Han X., Jiang N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet Infect Dis. 2020. V. 20(4). P. 425-434. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159053/ (access date: 09.06.2020)
13. Wang D., Hu B., Hu Ch. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020. V.323(11). P. 1061-1069. URL: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044 (access date: 08.06.2020)
14. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P. et al. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms // Int Forum Allergy Rhinol. 2020. V. 10(7). P. 806-813. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32279441/ (access date: 14.11.2020).
15. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet 2020. V. 395. P. 1054-1062. URL: https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930566-3 (access date: 14.11.2020)].
16. Mao R., Qiu Y., He J-S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. V. 5(7). P. 667-678. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217643/ (access date: 27.06.2020).
17. Song Y., Liu P., Shi X.L. et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19 // Gut. 2020. V. 69. P. 1143-1144.]
18. Cheung K.S., Hung I.F., Chan P.P. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis // Gastroenterology. 2020. V.159 (1). P.81-95.
19. Jin X., Lian J., Hu J. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // Gut. 2020. V. 69. P.1002-1009.
20. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Вся правда о глюкокортикостероидах при COVID-19 // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2022. № 1 (42). с. 67-75.
21. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): нерешённые вопросы диагностики и лечения. Учебно-методическое пособие. Махачкала, 2021. 100 с.
22. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Тактика лечения пациентов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): нерешенные проблемы пульмонологии // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2021. № 3 (40). с. 42-54.

23. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Диагностика и лечение COVID-19 и атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 // Вестник дагестанской государственной медицинской академии. 2020. № 2 (35). с. 40-61.
24. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Поражение органов пищеварения у пациентов с COVID-19 // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2020. № 4 (37). с. 63-73.

ПАРАДОКСЫ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Ахмедова П.Н., Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

Жители планеты ежегодно встречаются с острыми респираторными вирусными инфекциями. Одной из наиболее контагиозных вирусных инфекций, дающих высокую летальность, является коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, пандемия которой унесла жизни более 4 миллионов людей во всем мире [5; 6; 7; 8].

В рекомендациях Минздрава РФ по диагностике и лечению COVID-19 упор делается на клинические симптомы, характерные для поражения легких. Между тем, при COVID-19 достаточно часто поражаются и органы пищеварения, которые могут служить «входными воротами инфекции».

Как ивестно, вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени в основном посредством ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2) и трансмембранной сериновой протеазы 2 типа (transmembrane protease serine type 2, TMPRSS2). Предполагается участие также трансмембранного гликопротеина CD147. Установлено, что АПФ-2 и TMPRSS2 обильно экспрессируется в различных органах пищеварительной системы: в эндотелии сосудов пищеварительной системы, в холангиоцитах печени, в экзокринных железах и островковых клетках поджелудочной железы, в кератиноцитах пищевода, в железистых клетках эпителия желудка и кишечника. Последнее предполагает высокую вероятность поражения органов пищеварения у пациентов COVID-19. По данным литературы среди возможных механизмов поражения органов пищеварения у пациентов с COVID-19 можно выделить следующие:

1) Прямое цитопатическое действие вируса на органы пищеварения. Вирус может приводить к повреждению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (с развитием чаще всего колита, энтерита, реже – воспалительного и эрозивно-язвенного поражения СО 12 п/к, желудка и пищевода), печени (от бессимптомных нарушений до тяжелого вирусного гепатита с развитием острой печеночной недостаточности), поджелудочной железы (с развитием панкреатита и сахарного диабета).

2) Воспалительное повреждение органов пищеварительной системы вследствие цитокиновой агрессии с развитием колита, энтерита, воспалительного и

эрозивно-язвенного поражения СО эзофагогастродуоденальной зоны, а также развитием панкреатита, гепатита и «шоковой печени».

3) Возможны стрессорные язвы и желудочно-кишечные кровотечения у пациентов находящихся на инвазивной ИВЛ.

4) Поражение сосудов пищеварительной системы с развитием эндотелиитов, что значительно увеличивает риск артериальных и венозных тромбозов органов пищеварения: печени (с развитием ишемического гепатита, или инфаркта), поджелудочной железы (с развитием ишемического панкреатита или панкреонекроза), мезентериальных сосудов (с развитием ишемии и гангрены кишечника). Макрососудистый артериальный/венозный тромбоз выявляется почти у половины пациентов COVID-19 с ишемией кишечника. По данным Keshavarz P. с соавт. (2021г.) общая летальность в группе COVID-19 пациентов с ишемией желудочно-кишечного тракта и рентгенологически выраженной мезентериальной тромботической окклюзией составляет 38,7% и 40% соответственно.

5) Поражение печени, как следствие правожелудочковой сердечной недостаточности при развитии легочной артериальной гипертензии, а также миокардита, вторичной дилатационной кардиомиопатии, инфаркта миокарда и др.

6) Ятрогенные поражения органов пищеварения, среди которых наиболее часто встречаются: лекарственно-индуцированный гастрит/язва (преимущественно стероид-индуцированные), стероид-индуцированная гипергликемия, лекарственный гепатит, антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника, антибиотик-ассоциированный псевдомембранозный колит.

По данным Redd W.D. с соавт. (2020 г.) у 14,2% пациентов с COVID-19 имеются симптомы поражения пищеварительной системы в качестве основных. Отмечено, что абдоминальные симптомы более распространены у тяжелобольных пациентов. По мере нарастания тяжести заболевания симптомы со стороны пищеварительной системы становятся более выраженными.

По данным Hajifathalian K. С соавт. (2020 г.) пациенты с пищеварительными симптомами имели в 4 раза более высокий риск госпитализации по сравнению с пациентами без симптомов поражения органов пищеварения. При этом у этих пациентов наблюдались значительно более высокие показатели осложнений в виде острого респираторного дистресс-синдрома, острой сердечной недостаточности, острой почечной недостаточности, септического шока. Летальность у пациентов с COVID-19, протекающей с пищеварительными симптомами, в среднем, по данным разных авторов, составила 8,5%.

Заключение

В работе представлены лишь наиболее часто встречающиеся осложнения со стороны органов пищеварения, механизмы поражения которых не достаточно изучены. Особое внимание необходимо уделять вопросам ранней диагностики, профилактики и лечения указанных осложнений. Последнее требует дальнейшего изучения клинических особенностей течения осложнений COVID-19 со

стороны пищеварительной системы и возможных патогенетических механизмов их развития.

Литература

1. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): нерешённые вопросы диагностики и лечения. Учебно-методическое пособие. Махачкала, 2021. 100 с.
2. Ивашкин В.Т. И др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020ю Т.30.№3. С. 7-13.
3. Коган Е.А. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Судебная медицина. 2020.Т.6.№2. С. 8-30.
4. Патологическая анатомия COVID-19. Атлас. /Под общей редакцией О.В. Зайратьянца. 2020
5. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Вся правда о глюкокортикостероидах при COVID-19 // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2022. № 1 (42). с. 67-75.
6. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Тактика лечения пациентов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): нерешенные проблемы пульмонологии // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2021. № 3 (40). с. 42-54.
7. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Диагностика и лечение COVID-19 и атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 // Вестник дагестанской государственной медицинской академии. 2020. № 2 (35). с. 40-61.
8. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Поражение органов пищеварения у пациентов с COVID-19 // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2020. № 4 (37). с. 63-73.
9. Agarwal A., Chen A.A., Ravindran N. et al. Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19 // Journal of Clinical and Experimental Hepatology. 2020. V.10. P. 263-265. URL: https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883(20)30027-X/pdf (access date: 09.06.2020).
10. Chai X., Hu L., Zhang Y. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection // bioRxiv. 2020. URL: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.931766v1.full (access date: 10.11.2020)
11. Chen L., Luo J.H., Bai Y. et al. COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests // Am. J. Gastroenterol. 2020. V. 115 (5). P. 790.
12. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. 2020. V.395. P.507-513. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135076/ (access date: 10.11.2020).

13. Cheung K.S., Hung I.F., Chan P.P. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis // Gastroenterology. 2020. V.159 (1). P.81-95.
14. Cholankeril G., Podboy A., Aivaliotis V.I. et al. High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients with SARS-CoV-2: Early Experience from California // Gastroenterology. 2020. URL: https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30471-6/pdf (access date: 09.06.2020).
15. Elmunzer B.J., Spitzer R.L.,Foster L.D. et al. Digestive Manifestations in Patients Hospitalized with COVID-19 // medRxiv 2020. URL: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.07.20143024v1.full.pdf (access date: 10.11.2020).
16. Franco-Moreno A., Piniella-Ruiz E., Montoya-Adarraga J. et al. Portal vein thrombosis in a patient with COVID-19. URL: https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(20)30261-9/fulltext#articleInformation (access date: 22.02.2021)
17. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F. et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. 2020. URL: https://www.ncbi.nlm.nih1.gov/pmc/articles/PMC7184514/ (access date: 21.05.2020).
18. Guan W., Ni Z., Hu Yu et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. 2020. V.382. P.1708-1720. URL: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032 (access date: 29.05.2020).
19. Hajifathalian K., Krisko T., Mehta A. et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of 2019 novel coronavirus disease in a large cohort of infected patients from New York: clinical implications // Gastroenterology. 2020. V. 159 (3). P.1137-1140.
20. Iacobucci G. Sixty seconds on . . . anosmia // BMJ. 2020. V. 368. P.1202. URL: https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1202.long (access date: 20.05.2020).
21. Jafari S.H., Naseri R., Khalili N. et al. Portal vein thrombosis associated with COVID-19: points to consider. URL: https://www.birpublications.org/doi/full/10.1259/bjrcr.20200089 (access date: 12.02.2021)
22. Jin X., Lian J., Hu J. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // Gut. 2020. V. 69. P.1002-1009.
23. Keshavarz P., Rafiee F., Kavandi H. et al. Ischemic gastrointestinal complications of COVID-19: a systematic review on imaging presentation. URL: https://www.clinicalimaging.org/article/S0899-7071(20)30505-2/fulltext (access date: 28.02.2021). Иран/США/ Тбилиси]

24. Kui L., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // Chinese Medical Journal. 2020. V. 133 (9). P.1025-1031.
25. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // Chin. Med. J. (Engl). 2020. V. 133(9). P. 1025-1031.
26. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2020. V. 18. P. 1636–1637. URL: https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(20)30401-8/pdf (access date:26.06.2020).
27. Mao R., Qiu Y., He J-S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. V. 5(7). P. 667-678. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217643/ (access date: 27.06.2020).
28. 23. Mekki A., Diffre C., Seror M. Arterial and venous abdominal thrombosis in a 79-year-old woman with COVID-19 pneumonia // Radiology Case Reports. 2020. Vol.15 (7). P.1054-1057 (access date: 14.02.2021)
29. Pan L., Mu M., Ren H. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study // Am. J. Gastroenterol. 2020. V. 115 (5). P. 766-773. URL: https://journals.lww.com/ajg/FullText/2020/05000/Clinical_Characteristics_of_COVID_19._Patients_With.25.aspx (access date: 30.06.2020).
30. Redd W.D., Zhou J.C., Hathorn K.E. et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoV-2 infection in the United States: a multicenter cohort study // Gastroenterology 2020. URL: https://covidaba.com/wp-content/uploads/2020/05/Prevalence-and-Characteristics-of-Gastrointestinal-Symptoms-in-Patients-with-SARS-CoV-2-Infection-in-the-United-States-A-Multicenter-Cohort-Study.pdf. (access date: 14.11.2020).
31. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis // Travel Med. Infect. Dis. 2020. V. 34. P.101623. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102608/ (access date: 14.11.2020).
32. Schaefer E.A.K., Arvind A., Bloom P.P. et al. Interrelationship Between Coronavirus Infection and Liver Disease // Clinical Liver Disease. V.15(5). URL: https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cld.967 (access date: 28.06.2020).
33. Schmulson B.M.J. Gastrointestinal Symptoms Can Be Manifestations of COVID-19. URL: https://theromefoundation.org/gastrointestinal-symptoms-can-be-manifestations-of-covid-19/ (access date: 26.06.2020).

34. Shi H., Han X., Jiang N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet Infect Dis. 2020. V. 20(4). P. 425-434. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159053/ (access date: 09.06.2020)
35. Song Y., Liu P., Shi X.L. et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19 // Gut. 2020. V. 69. P. 1143-1144.
36. Wang D., Hu B., Hu Ch. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020. V.323(11). P. 1061-1069. URL: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044 (access date: 08.06.2020)
37. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // Lancet Respir. Med. 2020. V. 8(4). P. 420-422.
38. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P. et al. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms // Int Forum Allergy Rhinol. 2020. V. 10(7). P. 806-813. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32279441/ (access date: 14.11.2020).
39. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet 2020. V. 395. P. 1054-1062. URL: https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930566-3 (access date: 14.11.2020).

УДК 616:2:616.329-002-071

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ БРОНХОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У., Ахмедова П.Н.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

XXI век дал всплеск заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [1, 2, 6, 8, 10]. Особое внимание привлекают к себе внепищеводные проявления этого заболевания [11; 12; 13; 14; 15]. В последние годы активно изучается морфофункциональное состояние органов дыхания у пациентов с ГЭРБ [3, 4, 5, 7, 9]. Многие исследователи отмечают частое сочетание ГЭРБ с бронхообструктивными заболеваниями, что значительно усложняет лечение этих пациентов. Последнее определяет целесообразность дальнейшего изучения состояния бронхов у пациентов с ГЭРБ, а также выявление возможной корреляционной связи бронхообструктивных нарушений с ГЭРБ.

Цель исследования: изучить клинико-функциональное состояние бронхов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Материал и методы исследования

Исследовано 127 пациентов с эндоскопически позитивной формой ГЭРБ (58 мужчин и 69 женщин, средний возраст 37,6±1,2). Все исследования проводились после добровольного информированного согласия больных на их проведение.

Группу контроля составили 15 здоровых добровольцев (11 мужчин и 4 женщины, средний возраст – 21,1±0,4 лет) из числа студентов Дагестанской государственной медицинской академии. У всех обследованных студентов было получено письменное добровольное информированное согласие на проведение исследований.

Планируемое исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России.

Критерии включения пациентов в исследование:

1) Эндоскопически позитивная форма ГЭРБ.
2) Добровольное письменное информированное согласие на проведение исследований и лечение.
3) Возраст от 18 до 65 лет.
4) Готовность следовать предписаниям врача.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1) Отказ пациентов от участия в исследовании.
2) Участие пациента в любом другом исследовании.
3) Невозможность или нежелание дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований исследования.
4) Беременные и кормящие женщины.
5) Индивидуальная непереносимость намеченных для терапии препаратов.
6) Курение.
7) Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, органические заболевания мозга, почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания и др.

Критерии выхода из исследования:

1) Нанесение вреда пациенту при продолжении исследования.
2) Появление побочных действий лекарственных средств.
3) Решение пациента прекратить участие в исследовании.
4) Несоблюдение пациентом режима приема лекарственных препаратов.
5) Появление в процессе исследования критериев исключения.

Выраженность симптомов ГЭРБ определяли по 5-балльной шкале Likert: 1 — симптом отсутствует; 2 — слабая (можно не замечать, если не думать об

этом); 3 — умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон); 4 — сильная (нарушает дневную активность или сон); 5 — очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон).

Всем больным, кроме общеклинических лабораторных (общие анализы крови, мокроты, мочи, кала) и инструментальных методов исследования (электрокардиография, рентгенография легких) проводились: УЗИ пищевода, эзофагогастродуоденоскопия, спирография.

Ультразвуковое исследование пищевода выполнялось на ультразвуковом сканере «Aloka SSD 4000», компании Aloka (Япония). Изучались следующие показатели: длина абдоминального отдела пищевода, диаметр пищевода на уровне пищеводного отверстия диафрагмы, толщина стенки пищевода и ширина просвета пищевода в миллиметрах.

Эзофагогастродуоденоскопию выполняли с использованием гибкого эзофагогастродуоденоскопа производства Olympus, Япония. Исследования проводили утром натощак, после ингаляционной анестезии ротовой полости 10% раствором лидокаина. Осматривалась слизистая оболочка пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки на всем протяжении. Оценивались протяженность патологических изменений, степень воспалительного процесса, состояние мышечного тонуса кардии и пилоруса, наличие грыжи ПОД, ГЭР, ДГР, эрозий и язв. При постановке диагноза ГЭРБ использовалась классификация Savary Miller (1978г), согласно которой выделяются: 0 степень - отсутствие эндоскопических изменений (эндоскопически негативная); 1 степень – отдельные не сливающиеся эрозии и/или эритема дистального отдела пищевода; 2 степень – сливающиеся, но не захватывающие всю поверхность слизистой эрозивные поражения; 3 степень – язвенные поражения нижней трети пищевода, сливающиеся и охватывающие всю поверхность слизистой; 4 степень – хроническая язва пищевода, стеноз, пищевод Барретта.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось на компьютерном полиспирометре «Этон – 01-02» (Россия). Результаты исследований представлялись в процентах от должных величин.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистических пакетов программ Microsoft Excel и Biostat. Определялись следующие статистические показатели: средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (+SD), ошибка средней арифметической (+m). Достоверность различий при нормальном распределении определялись при помощи критерия Стьюдента (t). Различия считались значимыми при $P<0,05$. При малом числе наблюдений и непараметрическом их распределении использовались критерии Манна-Уитни. Для определения силы связи между анализируемыми признаками проводился корреляционный анализ Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Частота выявленных у пациентов с ГЭРБ респираторных симптомов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Частота выявления респираторных симптомов у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (n,%)

Характер симптомов	Всего (n=127)	
	n	%
Кашель	16	12,6
Дискомфорт и чувство стеснения в гр.клетке	2	1,6
Эпизоды свистящего дыхания	2	1,6
Дистанционные хрипы	2	1,6
Приступы удушья	1	0,8
Одышка с затрудненным выдохом	7	5,5
Мокрота: слизистая слизисто-гнойная гнойная	6 1 2 3	4,7 0,8 1,6 2,4
Хрипы: сухие жужжащие рассеянные сухие свистящие влажные мелкопузырчатые	6 2 2 1	4,7 1,6 1,6 0,8
Заложенность носа	2	1,6
Насморк	1	0,8

Наиболее часто среди респираторных симптомов ГЭРБ выявлялся кашель и встречался у 16 (12,6%) обследованных больных. При этом у шести (4,7%) больных кашель сопровождался отделением мокроты. У 7 (5,5%) больных имела место одышка с затрудненным выдохом. Реже встречались другие респираторные синдромы. Дискомфорт и чувство стеснения в грудной клетке встречались у 2 (1,6%) больных, эпизоды свистящего дыхания у двух (1,6%) больных, дистанционные хрипы у двух (1,6%) больных, насморк у одного (0,8%) больного, заложенность носа у двух (1,6%) больных. Приступы удушья встречался у одного (0,8%) больного. Хрипы при аускультации выслушивались у шести (4,7%) больных, при этом сухие жужжащие хрипы - у двух (1,6%), рассеянные сухие свистящие - у двух (1,6%) больных и влажные мелкопузырчатые – у одного (0,8%) больного.

У 27 (21,3%) исследованных пациентов был выявлен хронический фарингит, у 15 (11,8%) - хронический ларингит, у 12 (9,4%) – тонзиллит, у 12 (9,4%) - хроническая обструктивная болезнь легких, у 7 (5,5%) – ринит, у 5 (3,9%) – гайморит, у 5 (3,9%) - бронхиальная астма и у 2 (1,6%) – отит.

Спирометрические показатели представлены в табл.2.

Таблица 2

Показатели ФВД у пациентов с ГЭРБ по данным спирометрических исследований [% от должных величин (M+m)]

Показатели	Здоровые добровольцы (n=15)	Больные с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (n=127)	P (по Манна-Уитни)
ЖЕЛвд Me (25-75 пр)	90,6±2,7 90 (82,9 – 97,9)	91,5±1,3 94 (85,7-100)	0,532
ФЖЕЛвыд Me (25-75 пр)	101,5±2,8 100 (94,3 – 109,3)	97,6±1,2 98 (88,2-106,9)	0,193
ОФВ1 Me (25-75 пр)	103,2±2,4 99 (95,7 – 110,9)	93,7±1,1 93 (84,8 – 101,6)	0,004
ОФВ1/ЖЕЛвыд Me (25-75 пр)	106,8±2,3 104 (100,3 – 113)	104,4±2,2 100 (91,7 - 110,7)	0,064
ОФВ1/ФЖЕЛвыд Me (25-75 пр)	101,9±1,2 102 (98,6 – 104,10	96,2 ± 0,7 97 (92,3 – 100)	0,001
ПОС Me (25-75 пр)	114±5,6 110 (104,4 -119,3)	97,2±1,6 95 (84-109)	0,002
МОС75 Me (25-75 пр)	101,9±4 100 (90,9 – 111,4)	80,9±2,3 81 (67,6 – 96)	0,000
МОС50 Me (25-75 пр)	103,9±4,8 101 (94,6 – 108,2)	92,4±1,7 97 (82-106)	0,094
МОС25 Me (25-75 пр)	105,6±3,7 106 (95,3 – 115,3)	99±1,6 97 (87,9 – 110,7)	0,163
СОС25-75 Me (25-75 пр)	105,8±3,7 104 (99,7 – 110)	95±1,9 97 (86,8 – 108,8)	0,031
СОС75-85 Me (25-75 пр)	131,4±6,6 128 (117,5 – 144,6)	111,1±3,7 103 (86,6 – 131,2)	0,006

Примечание: Me – медиана, (25-75пр) - интерквартильный размах показателей (значения 25-го и 75-го процентилей).

По данным спирометрии у пациентов с ГЭРБ при сравнении со здоровыми лицами отмечались более низкие показатели бронхиальной проходимости. При этом статистически значимая разница выявлялась по следующим показателям: ОФВ1 (P=0,004), ОФВ1/ФЖЕЛвыд (P=0,001), ПОСвыд (P=0,002), МОС75 (P=0,000), СОС25-75 (P=0,031) и СОС75-85 (P=0,006).

Нами изучалась возможная корреляционная связь между основными клиническими симптомами ГЭРБ и показателями ФВД. В таблице 3 представлены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (Rxy) между основными клиническими симптомами ГЭРБ и показателями ФВД.

Была установлена достоверная средняя прямая корреляционная связь между изжогой, горечью во рту и показателями бронхиальной проходимости. Выявлена достоверная средняя прямая корреляционная связь между изжогой и ФЖЕЛвыд (r=0,31; P<0,001), ОФВ1 (r=0,35; P<0,001), ОФВ1/ЖЕЛвыд (r=0,336; P<0,001), ОФВ1/ФЖЕЛвыд (r=0,303; P=0,001), ПОС (r=0,401; P<0,001), МОС75 (r=0,567; P<0,001), МОС50 (r=0,432; P<0,001), МОС25 (r=0,336; P<0,001),

СОС25-75 (r=0,472; P<0,001), СОС75-85 (r=0,38; P<0,001). Достоверная средняя прямая корреляционная связь выявлена также между горечью во рту и ФЖЕЛвыд (r=0,327; P=0,022), ОФВ1 (r=0,356; P=0,012), ОФВ1/ЖЕЛвыд (r=0,3; P=0,037), ОФВ1/ФЖЕЛвыд (r=0,358; P=0,012), ПОС (r=0,409; P=0,035), МОС75 (r=0,325; P=0,023), МОС50 (r=0,301; P=0,036), МОС25 (r=0,335; P=0,019), СОС25-75 (r=0,401; P=0,005), СОС75-85 (r=0,333; P=0,02).

Таблица 3

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (Rxy) между основными клиническими симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и показателями функции внешнего дыхания

Симптомы	Изжога		Отрыжка		Горечь во рту		Срыгивание	
	r	P	r	P	r	P	r	P
ЖЕЛ	0,13	0,19	0,22	0,06	0,02	0,87	0,1	0,56
ФЖЕЛвыд	0,3	0,00	0,17	0,16	0,32	0,02	0,07	0,67
ОФВ1	0,35	0,00	0,16	0,17	0,36	0,01	0,12	0,53
ОФВ1/ЖЕЛвыд	0,34	0,00	0,01	0,9	0,3	0,04	0,11	0,52
ОФВ1/ФЖЕЛвыд	0,3	0,00	0,02	0,87	0,36	0,01	0,017	0,92
ПОС	0,4	0,00	0,01	0,92	0,31	0,04	0,002	0,99
МОС75	0,57	0,00	0,15	0,22	0,33	0,02	0,078	0,65
МОС50	0,43	0,00	0,16	0,19	0,3	0,04	0,099	0,56
МОС25	0,33	0,00	0,1	0,39	0,34	0,02	0,019	0,91
СОС25-75	0,47	0,00	0,17	0,16	0,4	0,00	0,149	0,38
СОС75-85	0,38	0,00	0,11	0,34	0,33	0,02	0,069	0,69

Всем пациентам с ГЭРБ проводилось ультразвуковое исследование пищевода. Результаты УЗИ пищевода у пациентов с ГЭРБ представлены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты ультразвукового исследования пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (M±m)

Параметры (мм)	Здоровые добровольцы (n=15)		Пациенты с ГЭРБ (n=127)	
	M+m	95% ДИ (от и до)	M+m	95% ДИ (от и до)
Длина абдоминального отдела пищевода	20,7±0,7	20,3-21,1	14,3±0,3 P=0,000	13,7-14,9
Диаметр пищевода на уровне ПОД	9,6±0,5	8,5-10,7	12,6±0,2 P=0,000	12,2-13
Толщина стенки пищевода	2,6±0,1	2,3-2,9	3,6±0,04 P=0,000	3,5-3,7
Ширина просвета пищевода	5,7±0,5	4,7-6,7	7±0,1 P=0,009	6,7-7,3

Примечание: ДИ-доверительный интервал; P – в сравнении со здоровыми лицами

По данным исследований (табл.4) у пациентов с ГЭРБ в сравнении со здоровыми добровольцами отмечалось статистически значимое уменьшение длины абдоминального отдела пищевода (Р = 0,000) и увеличение диаметра пищевода на уровне ПОД (Р = 0,000), толщины стенки пищевода (Р = 0,000) и ширины его просвета (Р = 0,009).

Изучалась возможная корреляционная связь между показателями бронхиальной проходимости и результатами трансабдоминального УЗИ-исследования пищевода у пациентов с ГЭРБ (табл.5).

Таблица 5

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (Rxy) между показателями ультразвукового исследования пищевода и показателями функции внешнего дыхания

Симптомы	Длина абдоминального отдела		Диаметр пищевода		Толщина стенки		Ширина просвета	
	r	P	r	P	r	P	r	P
ЖЕЛ	0,23	0,09	0,07	0,427	0,19	0,03	0,03	0,750
ФЖЕЛвыд	0,31	0,000	0,345	0,000	0,09	0,284	0,34	0,768
ОФВ1	0,46	0,000	0,402	0,000	0,16	0,082	0,53	0,000
ОФВ1/ЖЕЛвыд	0,06	0,506	0,052	0,560	0,07	0,447	0,05	0,602
ОФВ1/ФЖЕЛвыд	0,11	0,2	0,303	0,000	0,27	0,002	0,05	0,552
ПОС	0,32	0,000	0,322	0,000	0,16	0,072	0,37	0,010
МОС75	0,36	0,000	0,472	0,000	0,3	0,002	0,41	0,000
МОС50	0,39	0,000	0,338	0,000	0,18	0,045	0,39	0,000
МОС25	0,3	0,000	0,333	0,000	0,17	0,054	0,37	0,000
СОС25-75	0,32	0,089	0,311	0,000	0,21	0,019	0,34	0,000
СОС75-85	0,49	0,062	0,307	0,014	0,31	0,000	0,37	0,000

Как видно из табл.5. у пациентов с ГЭРБ выявлена средняя достоверная прямая корреляционная связь выявлена между длиной абдоминального отдела пищевода и ФЖЕЛвыд (r=0,3; P<0,001), ОФВ1 (r=0,455; P<0,001), ПОС (r=0,324; P<0,001), МОС75 (r=0,357; P<0,001), МОС50 (r=0,395; P<0,001), МОС25 (r=0,301; P<0,001), СОС25-75 (r=0,322; P<0,001), СОС75-85 (r=0,492; P<0,001). Средняя достоверная прямая корреляционная связь имелась также между диаметром пищевода и ФЖЕЛвыд (r=0,345; P<0,001), ОФВ1 (r=0,402; P<0,001), ОФВ1/ФЖЕЛвыд (r=0,303; P<0,001), ПОС (r=0,322; P<0,001), МОС75 (r=0,472; P<0,001), МОС50 (r=0,338; P<0,001), МОС25 (r=0,333; P<0,001), СОС25-75 (r=0,311; P<0,001), СОС75-85 (r=0,307; P=0,014). Средняя достоверная прямая корреляционная связь выявлена между толщиной стенки пищевода и МОС75 (r=0,3; P=0,002), СОС75-85 (r=0,311; P<0,001), а также между шириной просвета пищевода и ФЖЕЛ (r=0,341; P<0,001), ОФВ1 (r=0,526; P<0,001), ПОС (r=0,374; P=0,01), МОС75 (r=0,414; P<0,001), МОС50 (r=0,398; P<0,001), МОС25 (r=0,372; P<0,001), СОС25-75 (r=0,335; P<0,001), СОС75-85 (r=0,369; P<0,001).

Выводы

1. У 21,3% пациентов с ГЭРБ выявляется хронический фарингит, у 11,8% - хронический ларингит, у 9,4% - тонзиллит, у 9,4% - хроническая обструктивная болезнь легких, у 5,5% - ринит, у 3,9% - гайморит, у 3,9% - бронхиальная астма и у 1,6% - отит.
2. У пациентов с ГЭРБ, по сравнению со здоровыми лицами выявляется достоверно значимое снижение ключевых показателей бронхиальной проходимости.
3. У пациентов с ГЭРБ выявляется средняя прямая достоверная корреляционная связь между спирометрическими показателями бронхиальной проходимости, основными эзофагеальными симптомами ГЭРБ (изжогой, горечью во рту) и показателями УЗИ-исследования пищевода (длиной абдоминального отдела, шириной просвета и его диаметром).

Литература

1. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е. С., Комаров Р. М. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. №1. С.20-29.
2. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С., Васильев Ю. В., Ткаченко Е. И. с соавт. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ») //Терапевтический архив. 2011. №1. С.45–50.
3. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г., Сергеева Т.А. Бронхолегочные и орофарингеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. [Электронный ресурс]. URL: http://www.consilium-medicum.com/article/7314 (дата обращения 11.01.2013).
4. Abubakr A. Bajwa, Faisal Usman, Vinny Samuel, James D. Cury, Adil Shujaat. Impact of GERD on Common Pulmonary Diseases // Northeast Florida Medicine. 2011. Vol.62. №1. P.31-34.
5. Bor S., Kitapcioglu G., Solak Z.A., Ertilav M., Erdinc M. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease // J. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol.25. №2. P. 309-313.
6. Gaddam S., Sharma P. Shedding light on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in India—a big step forward. [Электронный ресурс]. URL: http://medind.nic.in/ica/t11/i3/icat11i3p105.pdf. (дата обращения – 12.01.2013)
7. Gajanan S. Gaude. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease //Ann. Thorac. Med. 2009. Vol.4. №3. P. 115–123.
8. Kinoshita Y, Adachi K, Hongo M, Haruma K. Systematic review of the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Japan. [Электронный ресурс]. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 21695373 (дата обращения - 10.01.2013).

9. Rogha M., Behravesh B., Pourmoghaddas Z. Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // J. Gastrointestin. Liver. Dis. 2010. Vol. 19. № 3. P. 253-256.
10. Salis G. Systematic review: Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Latin America. [Электронный ресурс]. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21539070 (дата обращения - 12.01.2013).
11. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Бронхолегочные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: особенности патогенеза, клиники и диагностики // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 2. С. 17.
12. Исмаилова Х.З., Чамсутдинов Н.У. Сравнительная оценка клинико-функционального состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23. № 1. С. 112-118.
13. Исмаилова Х.З., Чамсутдинов Н.У. Сравнительная оценка клинико-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, артериальной гипертензией и артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2016. № 1 (18). С. 8-16.
14. Исмаилова Х.З., Чамсутдинов Н.У. Актуальные вопросы коморбидной патологии в терапии // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2015. № 4 (17). С. 82-86.
15. Тайгибова А.Г., Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н., Ахмедова П.Н., Ханзаева Р.М., Рамазанов М.М., Рамазанова О.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и его легочные проявления // Современные наукоемкие технологии. 2010. № 2. С. 119-121.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОСТИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У., Ахмедова П.Н.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

Известно, что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь является «многоликим» заболеванием и протекает с различными внепищеводными проявлениями. Среди внепищеводных проявлений очень часто выявляются дыхательные, в том числе и бронхиальная астма (БА).

ГЭРБ многими авторами рассматривается как первопричина приводящая к развитию рефлюкс- индуцированной бронхиальной астмы (РБА). Наиболее ярким проявлением РБА является ночной кашель и ночная бронхообструкция,

вследствие продолжительного контакта пищевода с рефлюксатом в горизонтальном положении пациента [1, 3, 17, 18, 19, 20, 21, 23]].

Подтверждением патогенетической роли ГЭРБ в развитии БА являются исследования ряда ученых по введению через интраназальный зонд в нижние отделы пищевода соляной кислоты, метахолина и капсаицина, что приводило к ухудшению бронхиальной проходимости (снижение ОФВ1 более 20%) и увеличению реактивности дыхательных путей. Бронхоконстрикция в ответ на введение в пищевод соляной кислоты развивается вследствие выброса тахикинина и вовлечения тахикининовых NK1 и NK2-рецепторов. Раздражение пищевода, гортани и бронхов рефлюксатом у больных ГЭРБ приводит к выбросу сенсорными нейронами некоторых пептидных субстанций (субстанция Р, нейрокинин А, брадикинина), вызывающих нейроэндокринное воспаление в бронхиальной стенке и бронхоконстрикцию [8, 10, 12, 14, 15]. Рефлюксат может приводить также к истончению межальвеолярных перегородок, нарушению продукции сурфактанта и значительному снижению диффузной способности легких [4]. Больные БА имеют повышенный тонус парасимпатической нервной системы и, соответственно, гиперхолинергический ответ на раздражители. Провоцируемый вдыханием метахолина бронхоспазм усиливает расслабление нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и количество эпизодов ГЭР у данной категории пациентов [16].

Общепризнанными основными патогенетическими механизмами РБА считаются: раздражение рефлюксатом нервных окончаний в стенке пищевода и стимуляция вагусных рецепторов пищевода, микроаспирация и реже макроаспирация рефлюксата в бронхиальное дерево, повреждение слизистой оболочки (СО) гортани и бронхов, раздражение рецепторного аппарата бронхов с развитием вагус-опосредованного воспаления бронхов [22, 23].

Многими авторами выделяются различные факторы, способствующие развитию РБА: недостаточность кардии, слабость НПС, слабость верхнего пищеводного сфинктера, изменение перистальтики пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД), длительное пептическое раздражение пищевода рефлюксатом и стимуляция его рецепторов (в том числе и вагусных), снижение пищеводного клиренса, снижение резистентности СО пищевода, нарушение координации глотательного рефлекса и закрытия голосовой щели во время глотания; аспирация рефлюксата в бронхиальное дерево [4, 6, 7, 9, 10, 13, 19, 20, 21]. При этом основным механизмом развития РБА считается аспирация рефлюксата в дыхательные пути, прямое повреждение СО гортани и бронхов рефлюксатом и развитие вагус-опосредованного воспаления бронхов. Кроме того, при контакте рефлюксата со СО бронхов и раздражения его рецепторного аппарата, стимулируется кашлевой рефлекс, что приводит к увеличению градиента внутрибрюшного давления, провоцируя возникновение ГЭР, повторные эпизоды микроаспирации, повторную активацию вагус-опосредованного воспаления бронхов и бронхообструкцию [4]. То есть имеет место согласованное взаимоотягощение обоих заболеваний. С появлением РБА формируется «порочный круг» — у больных БА при кашле и/или удлиненном затрудненном выдохе, чи-

хании растет градиент давления между грудной клеткой и брюшной полостью, что закономерно провоцирует ГЭР, а индуцированный рефлюксом бронхоспазм вызывает необходимость применения и/или увеличения дозы бронходилататоров и кортикостероидов (КС), которые еще больше понижают тонус НПС, стимулируют усиленную секрецию соляной кислоты в желудке и соответственно провоцируют рефлюкс [3, 4]. Кроме того, сидром гипервоздушности легких и повышенное внутригрудное давление, характерные для БА, вызывают смещение ножек диафрагмы, участвующих в формировании пищеводно-желудочного барьера [1].

На функциональное состояние пищевода могут влиять нейрорегуляторные, гормональные или экзогенные агенты (например, лекарственные препараты), которые связываются с соответствующими рецепторами пищевода. Известны рецепторы, влияющие на функцию пищевода: холинергические (мускаринового и никотинового типа), адренергические (a1- и b- адренергические, допаминовые), гистаминергические (типа Н1 и Н2), серотонинергические (5-НТ), рецепторы простагландинов и различных полипептидов желудка и кишечника [2, 7]. Указанные рецепторы имеются и в бронхах. Известно, что в развитии бронхиальной гиперчувствительности (БГЧ) и бронхиальной гиперреактивности (БГР) у пациентов с БА, участвуют холинергический, адренергический, простагландиновый и пептидергический механизмы. Существуют также ноцицепторы, иннервирующие как пищевод, так и дыхательные пути и реагирующие на различные раздражители, в том числе и на рефлюксат. Синергические взаимодействия между ноцицепторами пищевода и дыхательных путей, могут провоцировать РБА [11].

Доказано, что БГР развивается у пациентов с ГЭРБ и без сопутствующих заболеваний легких. Исследование 121 пациента с ГЭРБ, не обращавшихся ранее к врачам по поводу легочных заболеваний выявило нарушения функционального состояния холинергических рецепторов бронхов у 92,6%, простагландиновых рецепторов – у 85,1% и адренергических – у 47,1% больных [5].

Отмечая возможные причины развития ГЭРБ у больных БА, можно выделить следующие [22, 24, 25]:

1) повреждение СО пищевода продуктами дегрануляции и выброса иммунокомпетентных и эндокринных клеток;

2) повреждение пищевода эозинофильными протеинами;

3) повышение внутрибрюшинного давления при кашле, удлинении выдоха, приступах удушья;

4) снижение моторно-эвакуаторной функции желудка, недостаточность привратника и дуодено-гастральный рефлюкс;

5) слабость нижнего и верхнего пищеводного сфинктеров и недостаточность кардии;

6) грыжи ПОД;

7) повреждение рефлюксатом СО пищевода;

8) снижение пищеводного клиренса и резистентности СО пищевода;

9) использование в лечении астмы антиастматических лекарственных средств (ЛС), приводящих к слабости пищеводных сфинктеров.

Посредниками в развитии ГЭРБ могут служить: астма-индуцированное воспаление СО двенадцатиперстной кишки, желудка и пищевода, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны и нарушения ее моторно-эвакуаторной функции [6].

Многие антиастматические ЛС (β2-агонисты, ксантины, КС и др.) оказывают повреждающее действие на СО пищевода, снижают тонус НПС, замедляют перистальтику пищевода и способствуют развитию ГЭР [9]. Известно, что при применении ингаляционных КС без использования спейсера, 80% ингалируемой дозы попадает в желудок, что неблагоприятно сказывается как на тонусе НПС, так и на моторике желудка [3]. Отмечено, что РБА увеличивает потребность в увеличении дозы бронходилататоров и КС в 1,5 раза по сравнению с пациентами без симптомов ГЭРБ. В то же время известно, что адекватная антирефлюксная терапия у пациентов с БА наоборот позволяет снизить дозы бронходилататоров и КС и улучшить контроль над астмой [4].

Особенностью течения ГЭРБ при БА является преобладание легочных симптомов над проявлениями патологии пищевода. В некоторых случаях, пациенты указывают на то, что усиление проявлений ГЭРБ предшествует обострению БА. Нередко поздний ужин и переедание могут спровоцировать ГЭР и приступ удушья. Необходимо особое внимание уделять наличию заболеваний, являющихся фоновыми для ГЭРБ (хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит, панкреатит).

Бронхолегочные проявления могут выступать единственным клиническим признаком ГЭРБ и обусловливать недостаточную эффективность лечения БА. Включение же антирефлюксной терапии в комплексную терапию БА повышает эффективность лечения астмы. Своевременная диагностика внепищеводных проявлений ГЭРБ нередко затруднена. С целью ранней диагностики рефлюкс-индуцированной бронхобструкции разработан фармакологический тест, основой которого является пробное лечение заболевания с применением в полной суточной дозе ингибиторов протонной помпы. Тест считается положительным если на 1-5 дни приема ИПП уменьшаются или исчезают как проявления ГЭРБ, так и дыхательные его проявления, в том числе улучшаются и показатели спирометрии. При положительном эффекте связь бронхообструкции с ГЭРБ считается доказанной. Дальнейшее лечение и профилактика направлено на устранение патологического рефлюкса и попадания рефлюксата в респираторную систему.

Как видно из представленных выше данных литературы интерес к проблеме дыхательных проявлений ГЭРБ в научном мире довольно высок. Однако остается много не решенных проблем. На сегодняшний день нет согласованности в частоте появления бронхолегочных проявлений ГЭРБ. Имеющиеся литературные данные по этому вопросу довольно разноречивы. Нет единого мнения об особенностях их клинического течения, критериев их диагностики. Не доста-

точно разработаны стандарты и алгоритмы лечения и профилактики дыхательных проявлений ГЭРБ, в том числе БА и ХОБЛ. Имеющиеся данные литературы определяют целесообразность дальнейшего изучения данной проблемы.

Литература

1. Бурков С.Г., Алексеева Е.Л., Юренев Г.П., Арутюнов А.Т. Клиническое течение, диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с бронхиальной астмой // Фарматека - 2007. - № 6. - С. 38-43.
2. Васильев Ю.В. Гастроэзофагельная рефлюксная болезнь: патогенез, диагностика, медикаментозное лечение // Consilium medicum (приложение). - 2002. - № 3. - С. 3-11.
3. Волкова Н. Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современный взгляд на проблему // Русск. мед. журн. (Антибиотики, болезни дыхательных путей, избранные лекции для семейных врачей). - 2009. - Т. 17. - № 2. - С. 119-122.
4. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в сочетании с бронхиальной астмой: общность патогенеза и тактика лечения // Новости медицины и фармации. 2010. URL: http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-12445/ article-12452/ (дата обращения: 4.01.2013).
5. Тайгибова А.Г. Бронхорецепторные нарушения у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их коррекция: дисс. ... канд. мед. наук.- Махачкала, 2010. – 127 с.
6. Чамсутдинов Н.У. Бронхиальная астма и желудочно-кишечный тракт. – М.: Медицина, 2005. – 249 с.
7. Agarwel S.K. Gastro-oesofphageal reflux and bronchial asthma // BMJ. - 2001.-Vol. 322.-P. 344-347.
8. Araujo A.C., Aprile L.R., Dantas R.O., Terra-Filho J., Vianna E.O. Bronchial responsiveness during esophageal acid infusion // Lung. – 2008- Vol. 186 - №2. – P. 123-128.
9. By Lindsey B. Roenigk, S.M. Harding. Respiratory Manifestations of Gastroesophageal Reflux // Chest 2012, Vol.25. 01.15.11. URL: http://www.chestnet.org/accp/pccsu /respiratory-manifestations-gastroesophageal-reflux?page=0,3 (дата обращения 04.01.2013).
10. Daoui S., D'Agostino B., Gallelli L., Alt X.E., Rossi F., Advenier C. Tachykinins and airway microvascular leakage induced by HCl intra-oesophageal instillation //Eur. Respir. J.-2002.-Vol.20. - №2. - P. 268-273.
11. Gajanan S. Gaude. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease // Ann. Thorac. Med. – 2009. – Vol.4. - №3. P. 115–123.
12. Gallelli L., D'Agostino B., Marrocco G., De Rosa G., Filippelli W., Rossi F., Advenier C. Role of tachykinins in the bronchoconstriction induced by HCl intraesophageal instillation in the rabbit // Life Sci.-2003.-Vol.72. - №10. - P. 1135-1142.

13. Harding S.M. Acid reflux and asthma // Curr. Opin. Pulm. Med. - 2003. - Vol. 9. - № 1. -P. 42-55.
14. Patterson R.N., Johnston B.T., Ardill J.E., Heaney L.G, McGarvey L.P. Increased tachykinin levels in induced sputum from asthmatic and cough patients with acid reflux // Thorax. – 2007. - Vol. 62. - № 6. – P. 491 – 495.
15. Singh V., Aggarwal V., Bansal S., Nijhawan S., Chaudhary N. Effect of intraesophageal acid instillation on airway reactivity in patients with asthma // J. Assoc. Physicians. India. - 2000. - Vol. 48. - №6. -P. 601-602.
16. Zerbib F., Guisset O. Bronchial obstruction in asthma increases esophageal sphincter relax // Am. J. Respit. Crit. Care. Med. – 2002. - Vol.166. – P. 1206-1211.
17. Абдулманапова Д.Н., Исмаилова Х.З., Ахмедова П.Н., Чамсутдинов Н.У. Тактика лечения пациентов бронхиальной астмой, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2015. № 2 (15). С. 19-22.
18. Исмаилова Х.З., Чамсутдинов Н.У. Актуальные вопросы коморбидной патологии в терапии // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2015. № 4 (17). С. 82-86.
19. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Лечение пациентов бронхиальной астмой, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Фундаментальные исследования. 2013. № 5-1. С. 13-16.
20. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Бронхолегочные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: особенности патогенеза, клиники и диагностики // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 2. С. 17.
21. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Лечение хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Перспективы науки. 2013. № 9 (48). С. 22-25.
22. Тайгибова А.Г., Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н., Ахмедова П.Н., Ханзаева Р.М., Рамазанов М.М., Рамазанова О.Г. Механизмы развития гиперреактивности бронхов // Современные наукоемкие технологии. 2010. № 2. С. 115-117.
23. Тайгибова А.Г., Чамсутдинов Н.У., Омаров О.М., Керимова А.М., Абдулманапова Д.Н., Ахмедова П.Н. Фармакотерапия гиперреактивности бронхов у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Современные наукоемкие технологии. 2010. № 2. С. 117-119.
24. Тайгибова А.Г., Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н., Ахмедова П.Н., Ханзаева Р.М., Рамазанов М.М., Рамазанова О.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и его легочные проявления // Современные наукоемкие технологии. 2010. № 2. С. 119-121.
25. Чамсутдинов Н.У., Маммаев С.Н., Абдулманапова Д.Н. Диагностика и лечение бронхиальной астмы коморбидной с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (монография). Москва, 2018. 251 с.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, КОМОРБИДНОЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У., Ахмедова П.Н.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

Коморбидность бронхиальной астмы (БА) с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) является одной из малоизученных проблем внутренней медицины [3, 4, 6, 8, 9]. Многими авторами ГЭРБ рассматривается как первопричина, приводящая к развитию рефлюкс-индуцированной бронхиальной астмы (РБА) и как триггер, приводящий к рецидиву уже сформировавшейся астмы. Основным механизмом развития РБА считается аспирация рефлюксата в дыхательные пути, прямое повреждение СО гортани и бронхов рефлюксатом и развитие вагус- опосредованного воспаления бронхов [5, 7]. С появлением РБА формируется «порочный круг» — у больных БА при кашле и/или удлиненном затрудненном выдохе растет градиент давления между грудной клеткой и брюшной полостью, что провоцирует гастроэзофагеальный рефлюкс и повторные эпизоды микроаспирации, а индуцированный рефлюксом бронхоспазм вызывает необходимость применения и/или увеличения доз антиастматических препаратов, которые еще больше понижают тонус НПС, стимулируют усиленную секрецию соляной кислоты в желудке и соответственно провоцируют рефлюкс [1, 2, 12; 13; 14]]. Таким образом, имеет место тесная связь между ГЭРБ и БА, т.е. феномен взаимного отягощения. При этом не достаточно разработаны подходы к лечению этой категории пациентов [10; 11; 14].

Цель исследования: разработать рациональные схемы лечения БА, ассоциированной с ГЭРБ.

Материал и методы

Исследовано 54 пациента со среднетяжелым и тяжелым течением экзогенной формы БА, ассоциированной с ГЭРБ (35 женщин и 19 мужчин, средний возраст – 47,2±1,4). В исследование были включены пациенты с неэрозивной формой ГЭРБ.

Все исследования проводились после добровольного информированного согласия больных на их проведение. Планируемое исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России.

Больные были распределены на три группы методом рандомизации с использованием таблиц случайных чисел. Пациенты во всех трех группах были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести течения БА и ГЭРБ.

В первой группе лечение было проведено 18 больным БА, ассоциированной с ГЭРБ (7 мужчин и 11 женщин, средний возраст - 47,8±2,3). Лечение больных БА проводилось в соответствии с рекомендациями GINA. Больные получали традиционную антиастматическую терапию: пролонгированные ингаляционные β2-агонисты (сальметерол, формотерол) и ингаляционные кортикостероиды

ды (будесонид, флутиказон). Пероральные теофиллины не назначались. При необходимости проводился короткий курс их внутривенного введения с полной отменой в течение 1 недели, на фоне оптимальной дозировки ингаляционных β2-агонистов и ингаляционных кортикостероидов. Пероральные кортикостероиды также не назначались. При необходимости проводился короткий (до недели) курс парентеральной кортикостероидной терапии с заменой их на достаточные дозы ингаляционных кортикостероидов.

Во второй группе лечение было проведено 18 больным БА, ассоциированной с ГЭРБ (6 мужчин и 12 женщин, средний возраст - 44,7±2,4). Схема лечения включала в себя традиционную антиастматическую и антирефлюксную терапию. Лечение больных БА проводилось в соответствии с рекомендациями GINA. Больные получали пролонгированные ингаляционные β2-агонисты и ингаляционные кортикостероиды. Пероральные теофиллины не назначались. При необходимости проводился короткий курс их парентерального введения с полной отменой в течение 1 недели, на фоне оптимальной дозировки ингаляционных β2-агонистов и ингаляционных кортикостероидов. Пероральные кортикостероиды также не назначались. При необходимости проводился короткий (до недели) курс парентеральной кортикостероидной терапии с заменой их на достаточные дозы ингаляционных кортикостероидов. Лечение ГЭРБ включала в себя мероприятия по изменению образа жизни и медикаментозную антирефлюксную терапию. Изменение образа жизни включала в себя соблюдение мероприятий, снижающие ГЭР. Рекомендации по изменению образа жизни пациенты получали в виде памятки.

ПАМЯТКА

(по изменению образа жизни для пациентов с ГЭРБ)

- Сон с приподнятым не менее чем на 15см головным концом кровати.
- Борьба с избыточным весом.
- Не ложиться после еды в течение 1 - 1,5 ч.
- Не принимать пищу перед сном (последний прием за 3 часа до сна).
- Частое дробное питание (не менее 5-6 раз в день).
- Во время еды не разговаривать. После еды походить 30 минут
- Ограничить прием жиров, увеличить в рационе количество белка.
- Отказаться от употребления кофеин-содержащих (кофе, крепкий чай, кока-кола) и газированных напитков, цитрусовых соков, томатов.
- Ограничить прием горячей и острой пищи.
- Отказаться от курения и алкоголя.
- Избегать тесной одежды, тугих поясов, корсетов.
- Ограничить поднятие тяжестей. Избегать длительных наклонов туловища вперед и напряжение брюшного пресса.
- Отказаться от приема таблетированных лекарств, оказывающих отрицательный эффект на двигательную активность пищевода: ксантины (эуфиллин, теопек, теотард и др), антагонисты кальция (финоптин, изоптин), М-холиноблокаторы (атропин, платифиллин и др), кортикостероиды (преднилозон, дексаметазон и др).

В третьей группе лечение было проведено 18 больным БА, ассоциированной с ГЭРБ (6 мужчин и 12 женщин, средний возраст - 49,3±2,7). Схема лечения включала в себя традиционную антиастматическую и антирефлюксную терапию. Лечение больных БА проводилось в соответствии с рекомендациями GINA. Больные получали пролонгированные ингаляционные β2-агонисты и ингаляционные кортикостероиды. Пероральные теофиллины не назначались. При необходимости проводился короткий курс их парентерального введения с полной отменой в течение 1 недели, на фоне оптимальной дозировки ингаляционных β2-агонистов и ингаляционных кортикостероидов. Пероральные кортикостероиды также не назначались. При необходимости проводился короткий (до недели) курс парентеральной кортикостероидной терапии с заменой их на достаточные дозы ингаляционных кортикостероидов. С учетом того, что у пациентов с РБА, по литературным данным, предполагаются вагус-опосредованные механизмы развития воспаления в бронхиальной стенке и бронхообструкции, нами к лечению был подключен короткодействующий ингаляционный М-холиноблокатор атровент. Атровент назначался в виде дозированного аэрозоля (1доза/0,021 мг), по 2 дозы 4 раза в день. Лечение ГЭРБ включала в себя мероприятия по изменение образа жизни и медикаментозную антирефлюксную терапию. С целью проведения медикаментозной антирефлюксной терапии пациентам назначался ингибитор протонной помпы – ланзопразол в дозе 60 мг/сутки в два приема: 30 мг за один час до завтрака и 30 мг за один час до ужина.

Для изучения эффективности проводимой терапии основные клинические симптомы БА и ГЭРБ оценивали по пятибальной шкале Likert.

В табл. 1 представлена балльная оценка степени тяжести дыхательных симптомов.

Таблица 1

Балльная оценка степени тяжести дыхательных симптомов

Баллы	Симптомы				
	Кашель	Мокрота	Одышка	Характер сухих свистящих хрипов	Приступы удушья
0	отсутствует	отсутствует	отсутствует	отсутствуют	отсутствуют
1	редкий	легко откашливается	при чрезмерной нагрузке	единичные	реже 1-го раза в неделю
2	умерено выраженный	откашливается после незначительных усилий	при более, чем обыденной нагрузке	умеренное количество	чаще 1-го раза в неделю, но реже 1-го раза в день
3	выраженный	вязкая, откашливается с трудом	при обыденной нагрузке	рассеянные	ежедневно до 5 раз, ночные приступы чаще одного раза в неделю.
4	сильный (изнурительный)	вязкая, не откашливается	в покое	дистанционные	>5 раз в сутки, постоянные ночные приступы

Выраженность наиболее часто встречавшихся клинических симптомов ГЭРБ оценивали по 5-балльной шкале Likert: 1 — симптом отсутствует, 2 — слабая (можно не замечать, если не думать об этом), 3 — умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон), 4 — сильная (нарушает дневную активность или сон), 5 — очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон).

Всем больным, кроме общеклинических лабораторных и инструментальных методов исследования проводились: эзофагогастродуоденоскопия и исследование функции внешнего дыхания (ФВД).

Эзофагогастродуоденоскопию выполняли с использованием гибкого эзофагогастродуоденоскопа производства Olympus, Япония. Исследования проводили утром натощак, после ингаляционной анестезии ротовой полости 10% раствором лидокаина. Осматривалась слизистая оболочка пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки на всем протяжении. Оценивались протяженность патологических изменений, степень воспалительного процесса, состояние мышечного тонуса кардии и пилоруса, наличие грыжи ПОД, ГЭР, ДГР, эрозий и язв.

При постановке диагноза ГЭРБ использовалась классификация Savary Miller (1978 г).

Исследование ФВД проводилось на компьютерном полиспирометре «Этон – 01-02» (Россия). Результаты исследований представлялись в процентах от должных величин.

Диагноз БА выставляли в соответствии с Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (10 пересмотр) (70). Степень тяжести БА определяли в соответствии с критериями GINA (27).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистических пакетов программ Microsoft Excel и Biostat. Определялись следующие статистические показатели: средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (+SD), ошибка средней арифметической (+m). Достоверность различий исследуемых выборочных данных при нормальном распределении определялись при помощи критерия Стьюдента (t). Различия считались значимыми при $P<0,05$. При малом числе наблюдений и непараметрическом их распределении для расчета достоверности различий эмпирических выборок использовались критерии Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

На рисунке 1 представлена частота приступов удушья на фоне лечения в исследованных группах больных. На фоне проводимой терапии во всех группах больных отмечалось статистически достоверное по сравнению с исходными показателями уменьшение частоты приступов удушья в течение суток.

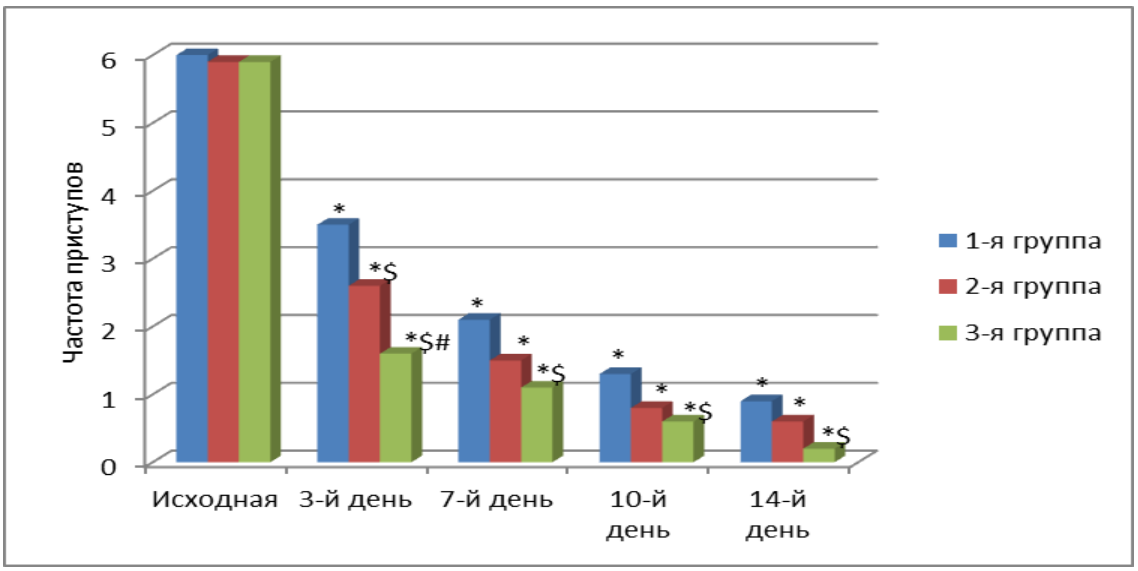


Рис. 1. Частота приступов удушья на фоне проводимой терапии в исследованных группах больных. *-P<0,01 по сравнению с исходной; $-P<0,05 по сравнению с первой группой; #-P<0,05 по сравнению со второй группой.

При этом наиболее выраженное снижение количества приступов удушья отмечалось во второй и третьей группах больных, у которых наряду с традиционным лечением астмы проводилась антирефлюксная терапия. Однако более эффективной оказалась терапия в третьей группе больных, где антиастматическая терапия была усилена атровентом. Так в первой группе пациентов частота приступов удушья снизилась от 6±0,6 до 3,5±0,4 на третий день лечения (P=0,002), до 2,1±0,3 – на седьмой день лечения (P<0,001), до 1,3±0,2 - на 10-й день лечения (P<0,001) и до 0,9±0,2 - на 14 день лечения (P<0,001). Во второй группе больных от 5,9±0,5 до 2,6±0,3 (P<0,001), 0,8±0,1 (P<0,001) и 0,6±0,1 (P<0,001) соответственно. В третьей группе от 5,9±0,4 до 1,6±0,2 (P<0,001), 1,1±0,1 (P<0,001), 0,6±0,1 (P<0,001) и 0,2±0,1 (P<0,001) соответственно.

Таблица 2

Частота дневных и ночных приступов удушья на фоне лечения в исследуемых группах больных

Показатели	До лечения	Дни лечения			
		3	7	10	14
1-я группа					
Частота дневных приступов удушья	4,4±0,5	2,4±0,3**	1,4±0,2*	0,8±0,2*	0,6±0,1*
Частота ночных приступов удушья	1,6±0,2	1,1±0,2**	0,7±0,1*	0,5±0,1*	0,3±0,1*
2-я группа					
Частота дневных приступов удушья	4,3±0,4	1,7±0,2*$	1±0,2*	0,6±0,1*	0,4±0,1*
Частота ночных приступов удушья	1,7±0,2	0,9±0,2**	0,5±0,1*	0,3±0,1*	0,2±0,1*
3-я группа					
Частота дневных приступов удушья	4,3±0,4	1,1±0,2*$	0,8±0,2*$	0,4±0,1*	0,2±0,1*$
Частота ночных приступов удушья	1,6±0,2	0,6±0,1*$	0,3±0,1*$	0,2±0,1*$	0,1±0,1*$

Примечание: * - P<0,001 по сравнению с исходными показателями; **-P<0,01 по сравнению с исходной; $-P<0,05 по сравнению с первой группой (по Манна-Уитни).

В табл. 2 представлена частота дневных и ночных приступов удушья на фоне проводимой терапии. Как видно из представленных данных во всех группах больных на фоне лечения отмечалось статистически достоверное по сравнению с исходными показателями снижение частоты дневных и ночных приступов удушья за весь период наблюдения. Однако включение антирефлюксной терапии значительно сказывалась на частоте дневных и ночных приступов, приводя к более значимому уменьшению их количества у пациентов второй и третьей групп. При этом наименьшая частота приступов удушья к концу лечения отмечалась у пациентов третьей группы, у которых антиастматическая терапия была усилена назначением ингаляционной формы атровента.

На рис. 2 представлена частота пользования пациентами для купирования приступов удушья короткодействующих β2-агонистов, что позволяет в значительной степени оценить эффективность проводимой терапии.

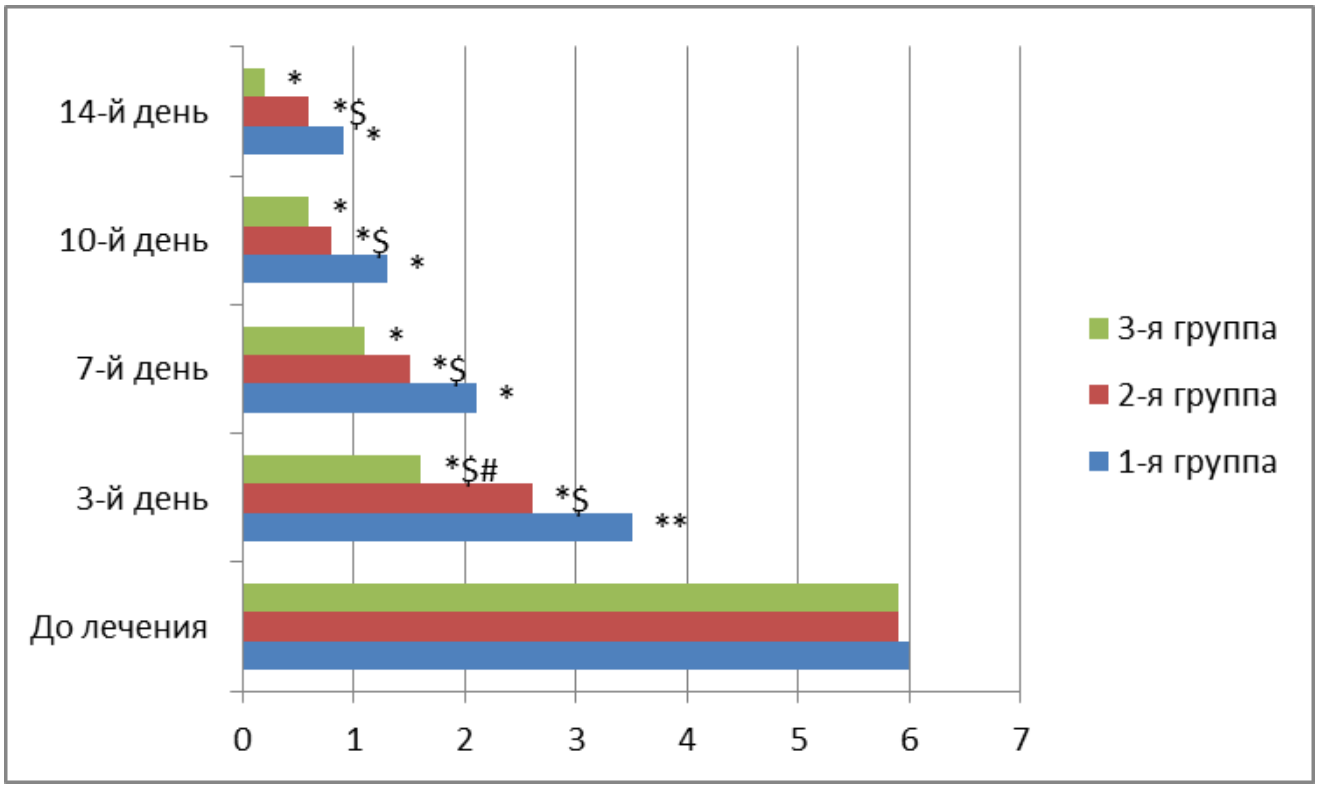


Рис. 2. Частота ингаляций короткодействующих β2-агонистов в исследованных группах больных. *-P<0,001 по сравнению с исходной; **-P<0,01 по сравнению с исходной; $-P<0,05 по сравнению с первой группой; #-P<0,05 по сравнению со второй группой.

Необходимость ингаляции короткодействующих β2-агонистов на фоне лечения значительно и достоверно снизилась во всех группах больных. При этом к концу лечения пациенты второй и третьей групп значительно реже стали пользоваться короткодействующими β2-агонистами, по сравнению с пациентами первой группы. Так частота пользования короткодействующих β2-агонистов с целью купирования приступов удушья в первой группе пациентов снизилась от 6±0,6 до 3,5±0,4 на третий день лечения (P=0,002), до 2,1±0,3 - на седьмой день лечения (P<0,001), до 1,3±0,2 - на 10-й день лечения (P<0,001) и до 0,9±0,2

- на 14 день лечения (P<0,001). Во второй группе больных от 5,9±0,5 до 2,6±0,3 (P<0,001), 0,8±0,1 (P<0,001) и 0,6±0,1 (P<0,001) соответственно. В третьей группе от 5,9±0,4 до 1,6±0,2 (P<0,001), 1,1±0,1 (P<0,001), 0,6±0,1 (P<0,001) и 0,2±0,1 (P<0,001) соответственно.

В таблице 3 представлена частота легочных симптомов по балльной системе на фоне лечения у исследованных пациентов.

Таблица 3

Динамика легочных симптомов астмы на фоне лечения в исследуемых группах больных (в баллах)

Показатели	До лечения	Дни лечения			
		3	7	10	14
Первая группа (n=18)					
Приступы удушья	3,7±0,1	2,4±0,3*	1,6±0,2*	1,1±0,2*	0,7±0,2*
Кашель	2,9±0,2	2±0,2**	1,4±0,1*	1,2±0,1*	1±0,1*
Мокрота	3,5±0,1	2,9±0,1*	1,4±0,1*	0,8±0,1*	0,6±0,1*
Экспираторная одышка	3,2±0,2	2,5±0,1**	1,9±0,2*	1,1±0,1*	0,7±0,1*
Сухие свистящие хрипы	3,4±0,1	3,1±0,1 ***	2,1±0,1*	1±0,1*	0,8±0,1*
Суммарное количество баллов	16,7±0,5	12,9±0,5*	8,5±0,5*	5,2±0,4*	3,8±0,3*
Вторая группа (n=18)					
Приступы удушья	3,7±0,1	2±0,2*$	1,1±0,1*	0,7±0,1*	0,4±0,1*
Кашель	2,9±0,2	1,5±0,1*$	1±0,1*$	0,8±0,1*$	0,6±0,1*$
Мокрота	3,6±0,1	2,4±0,1*	1,1±0,1*	0,6±0,1*	0,3±0,1*
Экспираторная одышка	3,2±0,2	2,1±0,1*	1,6±0,1*	0,8±0,1*	0,5±0,1*
Сухие свистящие хрипы	3,5±0,1	2,8±0,1*	1,8±0,1*	0,8±0,1*	0,6±0,1*
Суммарное количество баллов	16,8±0,4	10,8±0,3*$	6,6±0,2*$	3,8±0,2*$	2,5±0,2*$
Третья группа (n=18)					
Приступы удушья	3,6±0,1*	1,6±0,2 *$	0,9±0,2*$	0,5±0,1*$	0,2±0,1*$
Кашель	3±0,2	1,3±0,1 *$	0,8±0,1*$	0,6±0,1*$	0,4±0,1*$
Мокрота	3,5±0,1	1,9±0,1 *$#	0,8±0,1*$	0,4±0,1*$	0,2±0,1*$
Экспираторная одышка	3,3±0,2	1,9±0,1 *$	1,4±0,1*$	0,6±0,1*$	0,3±0,1*$
Сухие свистящие хрипы	3,4±0,1	2,5±0,1 *$#	1,4±0,1 *$#	0,6±0,1*$	0,4±0,1*$
Суммарное количество баллов	16,7±0,4	9,2±0,4 *$#	5,4±0,2 *$	2,7±0,2 *$#	1,6±0,2 *$#

Примечание: *-P<0,001 по сравнению с исходной; **-P<0,01 по сравнению с исходной; ***-P<0,05 по сравнению с исходной; $-P<0,05 по сравнению с первой группой; #-P<0,05 по сравнению со второй группой.

Положительная динамика легочных симптомов отмечалась во всех группах больных. При этом выявлялась достоверно значимое уменьшение количества приступов, кашля, мокроты, одышки и уменьшение и/или исчезновение сухих хрипов во всех исследованных группах больных. В тоже время балльная оценка симптомов астмы показала, что подключение антирефлюксной терапии у пациентов второй и третьей групп, а также атровента в третьей группе привело к более значимой динамике легочных проявлений астмы. Так тяжесть приступов удушья и их частота при исходных показателях в 3,7±0,1 баллов у пациентов первой группы на 3-й день лечения уменьшились до 2,4±0,3 баллов (P<0,001), на 7-й день лечения – до 1,6±0,2 баллов (P<0,001), на 10-й день лечения - до 1,1±0,2 баллов (P<0,001) и на 14-й день - до 0,7±0,2 баллов (P<0,001). К концу лечения у восьми пациентов приступы удушья исчезли полностью, у восьми - появлялись реже 1 раза в неделю, а у двух – чаще одного раза в неделю, но реже одного раза в день.

Во второй группе больных при исходных показателях в 3,7±0,1 баллов тяжесть и частота приступов удушья снизилась на 3-й день лечения до 2±0,2 баллов (P<0,001), на 7-й день лечения – до 1,1±0,1 балла (P<0,001), на 10-й день лечения - до 0,7±0,1 баллов (P<0,001) и на 14-й день - до 0,4±0,1 баллов (P<0,001). К концу лечения у 11 пациентов приступы удушья исчезли полностью и у семи появлялись реже 1 раза в неделю.

В третьей группе больных при исходных показателях в 3,6±0,1 баллов тяжесть и частота приступов удушья снизилась на 3-й день лечения до 1,6±0,2 баллов (P<0,001), на 7-й день лечения – до 0,9±0,2 баллов (P<0,001), на 10-й день лечения - до 0,5±0,1 баллов (P<0,001) и на 14-й день - до 0,2±0,1 баллов (P<0,001). К концу лечения у 14 пациентов третьей группы приступы удушья исчезли полностью и у четырех появлялись реже 1 раза в неделю.

Кашель в первой группе больных при исходных показателях 2,9±0,2 балла, уменьшился на третий день лечения до 2±0,2 баллов (P<0,01), на седьмой день лечения – до 1,4±0,1 баллов (P<0,001), на 10-й день лечения - до 1,2±0,1 баллов (P<0,001) и на 14-й день - до 1±0,1балла (P<0,001). К концу лечения у двух пациентов кашель полностью исчез, у 14 – имел место редкий кашель и у двух – умеренно выраженный.

Во второй группе больных при исходных показателях 2,9±0,2 балла, кашель уменьшился до 1,5±0,1 (P<0,001), 1±0,1 (P<0,001), 0,8±0,1 (P<0,001) и 0,6±0,1 (P<0,001) баллов соответственно. К концу лечения у семи пациентов кашель полностью исчез, а у 11 – сохранялся редкий кашель.

У пациентов третьей группы при исходных показателях 3±0,2 балла, кашель уменьшился до 1,3±0,1 (P<0,001), 0,8±0,1 (P<0,001), 0,6±0,1 (P<0,001) и 0,4±0,1 (P<0,001) баллов соответственно. К концу лечения у 11 пациентов кашель полностью исчез, а у семи – сохранялся редкий кашель.

У пациентов во всех исследованных группах больных до лечения имелась вязкая не отделяющаяся, или трудноотделяющаяся мокрота. Мокрота в первой группе больных при исходных показателях в 3,5±0,1 баллов, на третий день лечения по балльной системе составила 2,9±0,1 баллов (P<0,001), на седьмой день

лечения -1,4±0,1 баллов (P<0,001), на 10-й день лечения - 0,8±0,1 баллов (P<0,001) и на 14-й день лечения - 0,6±0,1 баллов (P<0,001). К концу лечения у 11 больных мокрота откашливалась легко, а у семи – полностью исчезла.

Во второй группе больных при исходных показателях 3,6±0,1 баллов, мокрота уменьшилась до 2,4±0,1 (P<0,001), 1,1±0,1 (P<0,001), 0,6±0,1 (P<0,001) и 0,3±0,1 (P<0,001) баллов соответственно. К концу лечения у шести больных второй группы мокрота откашливалась легко, а у 12 – полностью исчезла.

У пациентов третьей группы при исходных показателях 3,5±0,1 баллов, мокрота уменьшилась до 1,9±0,1 (P<0,001), 0,8±0,1 (P<0,001), 0,4±0,1 (P<0,001) и 0,2±0,1 (P<0,001) баллов соответственно. К концу лечения у четырех больных третьей группы мокрота откашливалась легко, а у 14 – полностью исчезла.

Одышка, имевшаяся у пациентов первой группы, при исходных показателях 3,2±0,2 балла, уменьшилась на третий день лечения до 2,5±0,1 баллов (P<0,01), на седьмой день лечения –до 1,9±0,2 баллов (P<0,001), на 10-й день лечения – до 1,1±0,1 баллов (P<0,001) и на 14-й день лечения – до 0,7±0,1 баллов (P<0,001). К концу лечения одышка полностью исчезла у пяти больных и появлялась эпизодически, реже одного раза в неделю у 13 больных.

Во второй группе больных при исходных показателях 3,2±0,2 баллов, одышка уменьшился до 2,1±0,1 (P<0,001), 1,6±0,1 (P<0,001), 0,8±0,1 (P<0,001) и 0,5±0,1 (P<0,001) баллов соответственно. К концу лечения одышка полностью исчезла у восьми больных и появлялась эпизодически, реже одного раза в неделю у восьми больных.

У пациентов третьей группы при исходных показателях 3,3±0,2 баллов, одышка уменьшилась до 1,9±0,1 (P<0,001), 1,4±0,1 (P<0,001), 0,6±0,1 (P<0,001) и 0,3±0,1 (P<0,001) баллов соответственно. К концу лечения одышка полностью исчезла у 13 больных и появлялась эпизодически, реже одного раза в неделю у пяти больных.

Сухие свистящие хрипы в первой группе больных при исходных показателях 3,4±0,1 балла, уменьшились на третий день лечения до 3,1±0,1 баллов (P<0,05), на седьмой день лечения – до 2,1±0,1 баллов (P<0,001), на 10-й день лечения - до 1±0,1 баллов (P<0,001) и на 14-й день - до 0,8±0,1 балла (P<0,001). К концу лечения у 14 пациентов сохранялись единичные сухие хрипы, у четверых - хрипы исчезли.

Во второй группе больных при исходных показателях 3,5±0,1 баллов, хрипы уменьшились до 2,8±0,1 (P<0,001), 1,8±0,1 (P<0,001), 0,8±0,1 (P<0,001) и 0,6±0,1 (P<0,001) баллов соответственно. К концу лечения у семи пациентов хрипы полностью исчезли, а у 11 – сохранялись единичные сухие хрипы.

У пациентов третьей группы при исходных показателях 3,4±0,1 балла хрипы уменьшились до 2,5±0,1 (P<0,001), 1,4±0,1 (P<0,001), 0,6±0,1 (P<0,001) и 0,4±0,1 (P<0,001) баллов соответственно. К концу лечения у 10 пациентов хрипы полностью исчезли, а у семи – сохранялись единичные сухие хрипы.

Оценка суммарного количества баллов в исследуемых группах больных показала, что во всех группах больных отмечается достоверная положительная динамика легочных симптомов астмы на фоне лечения (рисунок 3).

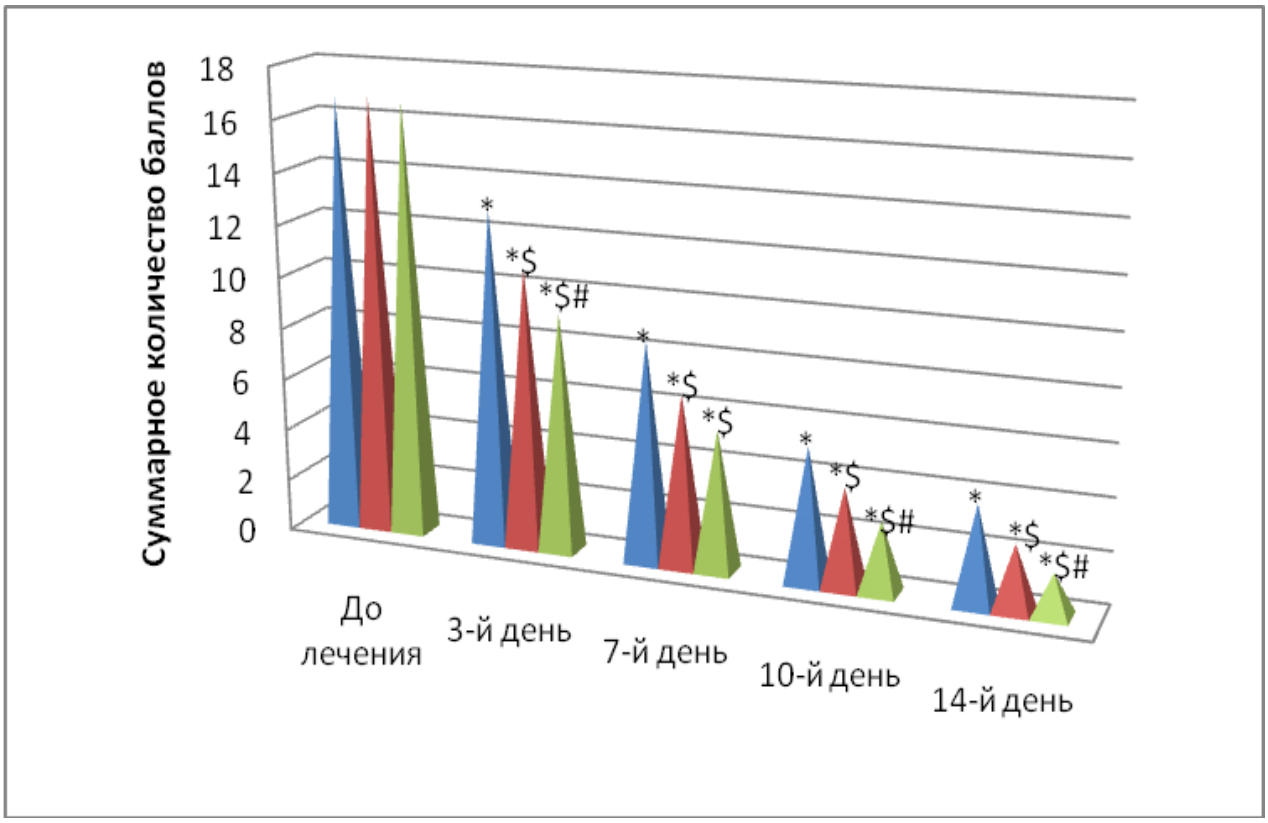


Рис. 3. Динамика суммарного количества баллов легочных симптомов астмы на фоне лечения в исследуемых группах больных. *-P<0,001 по сравнению с исходной; $-P<0,05 по сравнению с первой группой; #-P<0,05 по сравнению со второй группой.

При этом, как показывают результаты исследований (рис.3) включение у пациентов второй и третьей групп в антиастматическую терапию антирефлюксной, значительно и достоверно улучшает результаты лечения астмы и приводит к более значимому снижению тяжести течения легочных его проявлений. Однако более рациональной и эффективной в плане купирования и снижения легочных проявлений астмы оказалась схема лечения, подобранная для пациентов третьей группы, в которой антиастматическая терапия была усилена атровентом. При этом разница показателей суммарного количества баллов как внутри групп, так и между группами была статистически достоверной. Так у пациентов первой группы суммарное количество баллов на третий день лечения при исходных показателях 16,7±0,5 баллов уменьшилось до 12,9±0,5 баллов (P<0,01), на седьмой день лечения – до 8,5±0,5 баллов (P<0,001), на 10-й день лечения - до 5,2±0,4 баллов (P<0,001) и на 14-й день - до 3,8±0,3 баллов (P<0,001).

Во второй группе больных при исходных показателях суммарного количества баллов - 16,8±0,4 количество их уменьшились до 10,8±0,3 (P<0,001), 6,6±0,2 (P<0,001), 3,8±0,2 (P<0,001) и 2,5±0,1 (P<0,001) баллов соответственно.

У пациентов третьей группы при исходных показателях суммарного количества баллов - 16,7±0,4 количество их уменьшились до 9,2±0,4 (P<0,001), 5,4±0,2 (P<0,001), 2,7±0,2 (P<0,001) и 1,6±0,2 (P<0,001) баллов соответственно.

Таблица 4

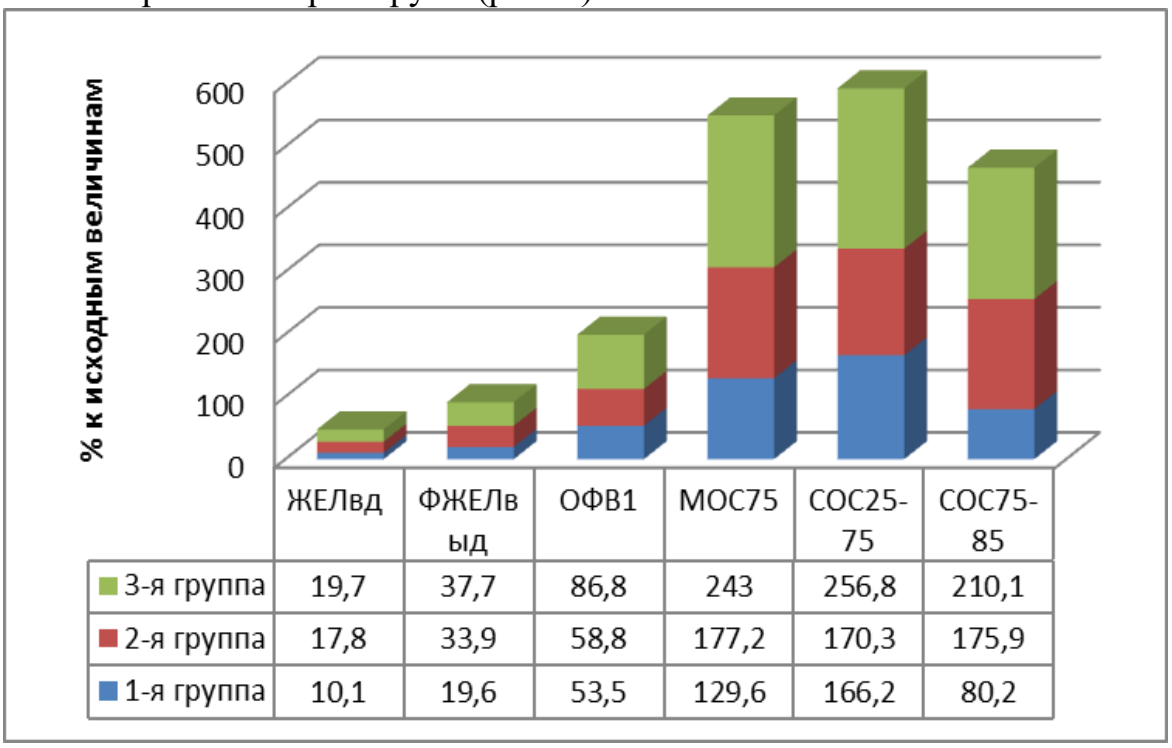
Динамика показателей ФВД на фоне лечения у обследованных больных [% от должных величин (M+m)]

Показатели	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЖЕЛвд Me 25-75 пр	73,5±4,3 72,2 63,9-81,6	79,1±3,4 74,8 70,6-87,9	71,9±3,3 76,5 61,6-79,2	82,2±1,8 82,1 79,6-87,0	76,0±4,4 82,4 65,4-86,2	87,8±3,1 91,0 74,7-97,5
	P=0,267		P=0,015		P=0,028	
ФЖЕЛвыд Me 25-75 пр	75,2±5,1 75,5 63,2-87,1	84,9±3,2 81,1 76,7-97,8	72,1±4,2 73,5 63,6-84,1	89,7±2,2 90,4 86,6-93,5	75,1±5,3 77,1 64,7-92,0	95,5±4,6 93,9 89,0-103,7
	P=0,069		P=0,002		P=0,007	
ОФВ1 Me 25-75 пр	56,2±5,0 58,9 40,5-72,8	75,7±2,8 75,3 69,7-83,5	54,5±3,4 49,3 42,6-66,7	81,5±1,6 81,7 78,0-85,1	57,5±5,7 53,6 40,0-80,8	92,3±3,6 93,9 88,4-100,2
	P=0,006		P=0,000		P=0,000	
ОФВ1/ ЖЕЛвыд Me 25-75 пр	74,9±4,5 75,6 61,9-91,3	96,6±2,7 99,3 86,9-103,3	76,9±4,9 74,9 64,3-84,9	98,9±3,3 96,7 92,9-104,5	74,1±5,0 76,1 58,0-88,0	105,6±3,7 103,7 97,1-117,1
	P=0,000		P=0,000		P=0,000	
ОФВ1/ ФЖЕЛвыд Me 25-75 пр	72,1±3,8 70,2 63,6-82,4	89,2±2,5 92,2 83,2-95,8	76,8±3,3 76,8 65,0-86,3	90,5±1,7 91,1 85,0-96,9	76,1±3,9 73,1 66,3-92,2	96,7±2,0 98,2 93,4-102,4
	P=0,002		P=0,002		P=0,000	
ПОС Me 25-75 пр	58,5±5,8 51,7 40,0-76,4	71,5±3,7 69,1 58,2-83,8	53,1±4,1 46,1 41,9-67,8	74,5±3,2 73,8 65,6-79,1	59,5±6,8 53,1 39,8-80,0	89,2±4,5 88,5 80,3-98,4
	P=0,066		P=0,001		P=0,004	
МОС75 Me 25-75 пр	27,7±3,7 25,7 16,3-34,4	54,2±4,5 52,9 45,6-61,9	27,1±2,9 28,1 17,2-32,3	62,0±2,4 60,9 57,5-66,0	32,9±4,8 22,5 17,1-48,9	84,5±3,8 85,0 73,4-97,3
	P=0,000		P=0,000		P=0,000	
МОС50 Me 25-75 пр	35,3±5,6 28,8 16,5-44,2	67,8±4,4 62,8 54,5-81,1	32,5±2,9 35,8 20,7-42,9	72,2±3,1 70,8 63,7-79,8	41,8±7,3 32,5 18,6-70,0	89,1±4,5 94,4 73,8-103,1
	P=0,000		P=0,000		P=0,000	
МОС25 Me 25-75 пр	44,9±7,0 43,3 24,3-58,9	71,8±4,1 65,5 59,5-87,4	43,9±4,1 44,6 37,0-53,2	76,5±3,1 75,7 67,5-82,5	52,7±8,7 41,4 22,6-77,7	91,2±5,0 90,9 81,2-101,8
	P=0,000		P=0,000		P=0,005	
СОС25-75 Me 25-75 пр	35,2±5,7 28,1 19,0-44,2	68,9±4,8 67,2 53,8-82,6	32,6±2,9 35,6 22,2-42,8	75,5±2,5 73,5 68,1-85,8	42,2±7,3 30,7 19,9-71,1	96,3±4,4 101,6 83,3-105,8
	P=0,000		P=0,000		P=0,000	
СОС75-85 Me 25-75 пр	43,7±5,9 41,2 25,0-55,5	80,2±7,2 71,8 64,6-93,9	36,7±3,9 30,0 26,1-48,4	88,6±5,4 78,3 74,2-98,0	52,5±6,3 44,8 30,1-75,6	128,4±5,9 125,7 109,6-151,1
	P=0,000		P=0,000		P=0,000	

Примечание: Me – медиана, (25-75пр) - интерквартильный размах показателей (значения 25-го и 75-го процентилей), P - по сравнению с исходными данными для критерия Манна-Уитни.

В табл. 4 представлена динамика показателей ФВД на фоне лечения у обследованных больных. Спирометрический мониторинг показал, что на фоне ле-

чения во всех группах отмечался достоверный прирост всех спирометрических показателей и в первую очередь показателей бронхиальной проходимости. При этом, включение у пациентов второй и третьей групп в антиастматическую терапию антирефлюксной терапии привело к более значимому приросту показателей бронхиальной проходимости. Однако более эффективной была терапия в третьей группе больных, у которых антиастматическая терапия была усилена атровентом. Таким образом, лечение пациентов БА, ассоциированных с ГЭРБ целесообразно проводить с применением одновременно пролонгированных ингаляционных бета-2-агонистов, ингаляционных кортикостероидов, ингаляционных М-холиноблокаторов и антирефлюксной терапии с использованием лансопразола. Указанная схема лечения приводит к более выраженному приросту показателей бронхиальной проходимости к концу лечения по сравнению с пациентами первой и второй групп (рис. 4).



	ЖЕЛвд	ФЖЕЛвыд	ОФВ1	МОС75	СОС25-75	СОС75-85
3-я группа	19,7	37,7	86,8	243	256,8	210,1
2-я группа	17,8	33,9	58,8	177,2	170,3	175,9
1-я группа	10,1	19,6	53,5	129,6	166,2	80,2

Рис. 4. Прирост ключевых показателей бронхиальной проходимости на фоне лечения у обследованных больных (в % по отношению к исходным величинам).

Как видно из представленных данных у пациентов второй группы при сравнении с первой ЖЕЛвд и ФЖЕЛвыд увеличились в 1,7 раз, ОФВ1 в 1,1 раз, МОС75 в 1,4 раза, СОС25-75 в 1,02 раза и СОС75-85 в 2,2 раза. У пациентов третьей группы по сравнению с пациентами первой указанные показатели увеличились в 1,9; 1,6; 1,9, 1,5 и 2,7 раз соответственно.

В таблице 5 представлены сроки исчезновения клинико-эндоскопических симптомов ГЭРБ у исследованных больных. Проведенные исследования показали, что в первой группе больных к концу лечения сохранились клинико-эндоскопические симптомы ГЭРБ. Лишь у двух пациентов на фоне лечения исчезла изжога и отрыжка, а у одного – горечь во рту. При этом эндоскопически у этих двух больных к концу лечения сохранились гиперемия и отек СО пищево-

да. Во второй группе больных изжога и отрыжка сохранилась к концу лечения лишь у одного пациента, у всех остальных исчезли все имевшиеся клинические симптомы ГЭРБ. Эндоскопически у всех пациентов исчезли гиперемия и отек СО пищевода. В третьей группе у всех исследованных пациентов исчезли клинико-эндоскопические симптомы ГЭРБ.

В таблице 6 представлены средние сроки исчезновения клинико-эндоскопических симптомов ГЭРБ на фоне лечения в исследуемых группах больных. Достоверной разницы в сроках исчезновения клинико-эндоскопических симптомов ГЭРБ при сравнении пациентов второй и третьей групп выявлено не было. Однако, как показывают исследования, в третьей группе больных отмечалось хотя и не достоверное, но более раннее исчезновение симптомов ГЭРБ. Так у пациентов второй группы изжога исчезла на 3,5±0,3, дневная изжога – на 3,1±0,4, ночная изжога - на 3,8±0,4, отрыжка - на 9±0,6, горечь во рту – на 6,1±0,7 дни лечения. У пациентов третьей группы указанные симптомы исчезли на 2,8±0,2, 2,8±0,2, 3,3±0,2, 8,4±0,3 и 5,9±0,6 дни лечения соответственно. Сравнительный анализ эндоскопических исследований показал, что у пациентов второй группы гиперемия пищевода исчезла на 33,1±0,8 и отечность пищевода на 27,3±1,2 дни лечения. У пациентов третьей группы - на 32,3±0,8 и 25,5±1,4 дни лечения соответственно. Полная клинико-эндоскопическая ремиссия наступила во второй группе больных на 33,1±0,8 и в третьей группе больных – на 32,3±0,8 дни лечения (P > 0,05).

Таблица 5

Сроки исчезновения клинико-эндоскопических симптомов ГЭРБ на фоне лечения у исследованных больных (абс. к-во, %)

Симптомы	Имелись до лечения	Исчезли после лечения	День исчезновения	Имелись до лечения	Исче-зли после лече-ния	День исчезновения	Имелись до лечения	Исчезли после лече-ния	День исчезновения
	Первая группа (n=18)			Вторая группа (n=18)			Третья группа (n=18)		
Клинические симптомы									
Изжога	16 88,9%	2 12,5%	10-12	16 88,9%	15 93,8%	2-6	16 88,9%	16 100%	2-4
Дневная изжога	9 50%	1 11,1%	10	9 50%	8 88,9%	2-5	9 50%	9 100%	2-4
Ночная изжога	13 72,2%	1 7,7%	12	13 72,2%	13 100%	2-6	13 72,2%	13 100%	2-4
Отрыжка	10 55,6%	2 20%	11-13	10 55,6%	9 90%	7-12	10 55,6%	10 100%	7-10
Горечь во рту	9 50%	1 11,1%	9	9 50%	9 100%	4-10	9 50%	9 100%	4-9
Эндоскопические симптомы									
Гиперемия пищевода	18 100%	-	-	18 100%	18 100%	28-35	18 100%	18 100%	28-35
Отечность пищевода	9 50%	-	-	10 55,6%	10 100%	21-35	11 61,1%	11 100%	21-35

Таблица 6

Средние сроки исчезновения клинико-эндоскопических симптомов ГЭРБ на фоне лечения у исследованных (M+m)

Симптомы	1-я группа (n=18)		2-я группа (n=18)		3-я группа (n=18)	
	Средние сроки в днях	95% ДИ (от и до)	Средние сроки в днях	95% ДИ (от и до)	Средние сроки в днях	95% ДИ (от и до)
Клинические симптомы						
Изжога	-	-	3,5±0,3	2,8-4,1	2,8±0,2 P=0,454	2,4-3,2
Дневная изжога	-	-	3,1±0,4	2,4-3,8	2,8±0,2 P=0,959	2,3-3,3
Ночная изжога	-	-	3,8±0,4	2,9-4,9	3,3±0,2 P=0,864	2,9-3,7
Отрыжка	-	-	9±0,6	7,9-10,1	8,4±0,3 P=0,966	7,9-8,9
Горечь во рту	-	-	6,1±0,7	4,8-7,4	5,9±0,6 P=0,892	4,7-7,1
Эндоскопические симптомы						
Гиперемия пищевода	-	-	33,1±0,8	31,5-34,6	32,3±0,8 P=0,504	30,6-33,9
Отечность пищевода	-	-	27,3±1,2	24,9-29,7	25,5±1,4 P=0,324	22,6-28,3

Примечание: P по сравнению со второй группой.

Таким образом, в лечение пациентов БА, ассоциированной с ГЭРБ необходимо к традиционной антиастматической терапии обязательно включать антирефлюксную терапию. Мероприятия, направленные на предотвращение ГЭР и аспирации рефлюксата в дыхательные пути у пациентов БА значительно снижают легочные проявления и улучшают бронхиальную проходимость. Поскольку у пациентов с рефлюкс-индуцированными бронхобструктивными заболеваниями предполагаются вагус- опосредованные механизмы развития воспаления СО бронхов и обструкции бронхов, целесообразность применения у этих пациентов М-холиноблокаторов, в частности атровента.

Выводы

1. Применение на фоне традиционного лечения бронхиальной астмы, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью антирефлюксной терапии приводит к более раннему регрессу легочных симптомов заболеваний и более значимому приросту бронхиальной проходимости, по сравнению с пациентами не получавших антирефлюксную терапию.
2. Обязательное включение в традиционную терапию бронхиальной астмы, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью М-

холиноблокаторов приводит к более раннему исчезновению легочных симптомов заболеваний и значительному улучшению бронхиальной проходимости, по сравнению с пациентами не получавшими их.

Литература

1. Волкова Н.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современный взгляд на проблему // Русск. мед. журн. (Антибиотики, болезни дыхательных путей, избранные лекции для семейных врачей). - 2009. - Т. 17. - № 2. - С. 119-122.
2. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в сочетании с бронхиальной астмой: общность патогенеза и тактика лечения // Новости медицины и фармации. 2010. URL: http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-12445/article-12452/ (дата обращения: 4.01.2013).
3. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., Комаров Р.М. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.-2008. - №1. - С.20-29.
4. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И. с соавт. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ») // Терапевтический архив.-2011. -№1. -С.45–50.
5. Agarwel S.K. Gastro-oesofphageal reflux and bronchial asthma // BMJ. - 2001.- Vol. 322.-P. 344-347.
6. Gaddam S. Sharma P. Shedding light on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in India—a big step forward //Indian J Gastroenterol. -2011. -Vol.30 (3).-P.105–107. URL: http://medind.nic. in/ica/t11/i3/icat11i3p105.pdf. (дата обращения – 12.01.2013)
7. Harding S.M. Acid reflux and asthma // Curr. Opin. Pulm. Med. - 2003. - Vol. 9. - № 1. -P. 42-55.
8. Kinoshita Y, Adachi K, Hongo M, Haruma K. Systematic review of the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Japan. //J.Gastroenterol. -2011. -Vol.46 (9). -P.1092-1103. URL: http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21695373 (дата обращения - 10.01.2013).
9. Salis G. Systematic review: Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Latin America //Acta Gastroenterol Latinoam. - 2011. - Vol.41(1). - P.60-69. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 21539070 (дата обращения - 12.01.2013).
10. Абдулманапова Д.Н., Исмаилова Х.З., Ахмедова П.Н., Чамсутдинов Н.У. Тактика лечения пациентов бронхиальной астмой, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2015. № 2 (15). С. 19-22.
11. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Лечение пациентов бронхиальной астмой, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Фундаментальные исследования. 2013. № 5-1. С. 13-16.

12. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Бронхолегочные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: особенности патогенеза, клиники и диагностики // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 2. С. 17.
13. Тайгибова А.Г., Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н., Ахмедова П.Н., Ханзаева Р.М., Рамазанов М.М., Рамазанова О.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и его легочные проявления // Современные наукоемкие технологии. 2010. № 2. С. 119-121.
14. Чамсутдинов Н.У., Маммаев С.Н., Абдулманапова Д.Н. Диагностика и лечение бронхиальной астмы коморбидной с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (монография). Москва, 2018. 251 с.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕФЛЮКС-ИНДУЦИРОВАННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Ахмедова П.Н., Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

По данным эпидемиологических исследований симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) выявляются у 21-40% взрослого населения стран Западной Европы [4, 6, 7, 10, 14]. За последние 30 лет распространенность ГЭРБ в Европе увеличилась в 10 раз [1]. Заболевание протекают с множеством внепищеводных проявлений, среди которых нередко встречается бронхиальная астма (БА) [17, 23, 24, 25]. Рядом авторов ГЭРБ рассматривается как первопричина и пусковой механизм в развитии бронхиальной астмы (БА). Еще в 1892 г. Osler в впервые связал приступ удушья с аспирацией желудочного содержимого в воздухоносные пути, хотя термин «рефлюкс-индуцированная астма» появился в 60-х годах XX столетия. Согласно литературным данным, у 74,1-97,8% больных БА имеются проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ [2, 24]. Проведенные нами исследования у 177 больных экзогенной формой БА выявили ГЭРБ у 71,2% исследованных больных и у 12,2% из них эрозивную форму [9, 24]. Формируется замкнутый круг: ГЭРБ индуцирует развитие бронхоспазма, в свою очередь БА индуцируют развитие ГЭРБ.

Основными патогенетическими механизмами рефлюкс-индуцированной астмы считаются:

- раздражение рефлюксатом нервных окончаний в стенке пищевода и стимуляция вагусных рецепторов пищевода,
- микроаспирация и реже макроаспирация рефлюсата в бронхиальное дерево [15],
- повреждением слизистой оболочки гортани и бронхов рефлюксатом и развитие вагусного воспаления [11, 18].

Подтверждением патогенетической роли ГЭРБ в развитии БА являются автономные исследования ряда ученых по введению через интраназальный зонд в нижние отделы пищевода соляной кислоты и метахолина, что приводило к уве-

личению реактивности дыхательных путей, ухудшению бронхиальной проходимости, подтвержденными спирометрическими исследованиями. Бронхоконстрикция в ответ на введение в пищевод соляной кислоты развивается вследствие выброса тахикинина и вовлечения тахикининовых NK1 и NK2-рецепторов [12, 13, 15, 16].

Доказано также, что раздражение пищевода, гортани и бронхов рефлюксатом у больных ГЭРБ приводит к выбросу сенсорными нейронами некоторых пептидных субстанций (субстанция Р, нейрокинин А, брадикинина), вызывающих нейроэндокринное воспаление в бронхиальной стенке и бронхоконстрикцию [3, 5, 11, 15, 24].

Наличием ГЭРБ объясняются и ночные приступы бронхиальной астмы, когда больные находятся в горизонтальном положении, способствующем регургитации желудочного содержимого в пищевод. Бронхолегочные проявления могут выступать единственным клиническим признаком ГЭР и обусловливать недостаточную эффективность лечения БА. Напротив, включение в таких случаях антирефлюксной терапии в комплексную терапию БА повышает эффективность антиастматической терапии.

Основными критериями позволяющими диагностировать рефлюкс-индуцированную астму являются:

- Развитие ГЭРБ, предшествующее появлению астмы.
- Появление приступов удушья при состояниях провоцирующих рефлюкс (горизонтальное положение тела, наклоны, переедание, ношение тугих ремней и корсетов, поднятие тяжестей и др).
- Отсутствие эффекта от проводимой антиастматической терапии.
- Уменьшение приступов удушья, их прекращение и прирост показателей бронхиальной проводимости при назначении антирефлюксной терапии.

Лечение рефлюкс-индуцированной астмы включает в себя комбинированную антиастматическую и антирефлюксную терапию [21, 22].

Антирефлюксная терапия включает в себя 3 этапа:

- изменение образа жизни;
- медикаментозная терапия;
- поддерживающая терапия.

На первом этапе лечение включает в себя изменение образа жизни больного: дробное питание с содержанием в пищевом рационе большого количества белка; воздержание от приема пищи после 18 часов; отказ от курения, алкоголя, жирной, острой и горячей пищи, томатного и апельсинового сока, газированных напитков, мяты, специй, лука; уменьшение потребление кофе, шоколада, крепкого чая; ходьба по 30 минут после еды; борьба с лишним весом; отказ от приема лекарственных препаратов, оказывающих побочное действие на желудочно-кишечный тракт и снижающие его тонус (оральные кортикостероиды. ксантины. нитраты, антагонисты кальция, холинолитики и др.); содержание в пищевом рационе большого количества белка; сон с приподнятым головным концом кровати; ограничение поднятия тяжестей, длительных наклонов тела вперед и напряжения мышц брюшного пресса; отказ от ношения тугих поясов, корсетов, рем-

ней. Само по себе изменение образа жизни может существенно снизить проявления ГЭРБ и БА, а в некоторых случаях добиться длительной ремиссии заболевания.

В случае малой эффективности вышеуказанных рекомендаций *па втором этапе* подключается медикаментозная терапия, проведение которой значительно улучшает течение БА. Медикаментозная терапия включает в себя традиционно: антисекреторные препараты (АП) (ингибиторы протонной помпы или H_2-блокаторы), а при необходимости подключаются прокинетики, алгинаты или гастроцитопротекторы. Средние сроки лечения АП – 4 месяца; антацидами или гастроцитопотекторами и прокинетиками – 6-8 недель. Из АП препаратами выбора являются ингибиторы протонной помпы, превосходящие по своей эффективности H_2-блокаторы. Ингибиторы протонной помпы сегодня относят к «золотому стандарту лечения ГЭРБ у больных БА. После их назначения значительно улучшаются показатели $ОФВ_1$, пиковой скорости выдоха и качество жизни этих больных [8]. Средние сроки заживления эрозий пищевода при ГЭРБ на фоне монотерапии ингибиторами протонной помпы варьируют по литературным данным от 2 до 8 недель, а полной клинико-эндоскопической ремиссии заболевания от 6 до 12 недель [3, 5]

Третий этап лечения, это поддерживающая терапия. С этой целью назначается один из АП в половинной суточной дозе однократно н/ночь в течение 6-12 месяцев. Затем больного переводят на терапию «по требованию».

При неэффективности вышеуказанных методов лечения, антирефлюксную терапию проводят пожизненно. При наличии осложнений в виде кровотечений, пептических стриктурах пищевода, пищеводе Баррета и выраженной хиатальной грыже показано хирургическое лечение (фундопластика) [19, 20].

При лечении БА желательно назначать антиастматические препараты в ингаляционной форме и резко ограничить пероральный прием ксантинов, кортикостероидов, холинолитиков и симпатомиметиков, которые могут усугубить проявления Г'ЭРБ.

Положительное влияние антирефлюксной терапии на течение астмы является наиболее оптимальным для диагностики рефлюкс-индуцированной астмы, равно как и отсутствие ответа на антиастматическую терапию при наличии у больного ГЭР.

Литература

1. Балабанцев А.Г., Богданов В.В., Лукашик Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клиника, диагностика, особенности проявлений со стороны Лор-органов. URL: http://consilium.com.ua/profile/ 225/ stuff/id-1146/ (дата обращения: 13.01.2013).].
2. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит (клинические рекомендации) /Под редакцией Чучалина А.Г. – М.: Изд-во «Атмосфера», 2002. – С.209-227.

3. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Программное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в повседневной практике врача////Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии.-2003.-№6.-С.18-26.
4. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С., Васильев Ю. В., Ткаченко Е. И. с соавт. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ») // Терапевтический архив. 2011. №1. С.45–50.
5. Маев И.В., Бусарова Г.А., Самсонова А.А., Андреев Н.Г., Агапова Н.Р., Задорова М.Г. Сравнительная характеристика эффективности применения рабепразола и омепразола у больных бронхиальной астмой, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии.-2003.-№5.-С.19-24.
6. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г. Симптом изжоги: привычный дискомфорт или серьезная проблема? // ФАРМАТЕКА. 2011. №10. С.-18-25.
7. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф. дис. ... докт.мед.наук. М,2008. 41с.
8. Чамсутдинов Н.У. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхиальная астма: Методическое пособие для врачей. – Махачкала, 2005 – 21 с.
9. Чамсутдинов Н.У. Бронхиальная астма и желудочно-кишечный тракт: Монография.- Изд-во «Медицина». 2005.- 250 с.
10. Abubakr A. Bajwa, Faisal Usman, Vinny Samuel, James D. Cury, Adil Shujaat. Impact of GERD on Common Pulmonary Diseases // Northeast Florida Medicine. 2011. Vol.62. №1. P.31-34.
11. Amarasiri D.L., Pathmeswaran A., de Silva H.J., Ranasinha C.D. Response of the airways and autonomic nervous system to acid perfusion of the esophagus in patients with asthma: a laboratory study // BMC Pulm. Med. 2013. Vol. 13. P.33.
12. Bagnato GF, Gulli S, Giacobbe O, De Pasquale R, Purello D'Ambrosio. Bronchial hyperresponsiveness in subjects with gastroesophageal reflux //Respiration.-2000.-Vol.67.-N5.-P.507-509.
13. Daoui S, D'Agostino B, Gallelli L, Alt XE, Rossi F, Advenier C. Tachykinins and airway microvascular leakage induced by HCl intra-oesophageal instillation //Eur. Respir. J.-2002.-Vol.20.-N2.-P.268-273.
14. Dent J, El-Serag H.B., Wallander M.A. et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review // Gut. 2005. Vol.54. P.710–717.
15. Fehmi Ates, Michael F. Vaezi. Insight Into the Relationship Between Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma //Gastroenterology & Hepatology J. 2014. Vol. 10. URL:
http://www.gastroenterologyandhepatology.net/index.php/archives/november-2014/insight-into-the-relationship-between-gastroesophageal-reflux-disease-and-asthma/ (дата обращения: 18.09.2016)
16. Gallelli L, D'Agostino B, Marrocco G, De Rosa G, Filippelli W, Rossi F, Advenier C. Role of tachykinins in the bronchoconstriction induced by HCl intraesophageal instillation in the rabbit //Life Sci.-2003.-Vol.72.-N10.-P. 1135-1142.].

17. Ghofraniha L., Mozafari V. Chronic Asthma and Gastro-Esophageal Reflux Disease: The Treatment Plans. // J. Cardiothorac. Med. 2015. Vol. 3. №3P.329-333.
18. Harding S.M. Acid reflux and asthma//Curr. Opin Pulm. Med.-2003.-V.9.-N1.-P.42-55
19. Hunter J.G., Kahrilas P.J., Bell R.C. et all. Efficacy of transoral fundoplication vs omeprazole for treatment of regurgitation in a randomized controlled trial // Gastroenterology. 2015. Vol. 148. № 2. P. 324-333.
20. Silva A.P., Tercioti-Junior V., Lopes L.R. et all. Laparoscopic antireflux surgery in patients with extra esophageal symptoms related to asthma //Arq. Bras. Cir. Dig. 2014. Vol.27. P. 92-95.
21. Абдулманапова Д.Н., Исмаилова Х.З., Ахмедова П.Н., Чамсутдинов Н.У. Тактика лечения пациентов бронхиальной астмой, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2015. № 2 (15). С. 19-22.
22. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Лечение пациентов бронхиальной астмой, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Фундаментальные исследования. 2013. № 5-1. С. 13-16.
23. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Бронхолегочные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: особенности патогенеза, клиники и диагностики // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 2. С. 17.
24. Чамсутдинов Н.У., Маммаев С.Н., Абдулманапова Д.Н. Диагностика и лечение бронхиальной астмы коморбидной с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (монография). Москва, 2018. 251 с.
25. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Пульмонология (руководство для врачей). Махачкала, 2021. 460 с.

УДК 616.24-002.3

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ИСХОДОМ В АБСЦЕСС ВЕРХНЕЙ ДОЛИ ЛЕГКОГО СПРАВА

Баранова А.В., Шангина О.А.
ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово

По данным Роспотребнадзора заболеваемость внебольничной пневмонией в Кемеровской области в 2021 году составила 33 678 случаев на 100 тысяч населения. По статистическим данным среди пациентов, переболевших коронавирусной инфекцией, внебольничная пневмония выявлена в 15 226 случаев на 100 тысяч населения. Весь перечень возбудителей внебольничной пневмонии включает более 100 микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие). Из них S. pneumoniae – самый частый возбудитель, на его долю приходится до

30-50% случаев. M. pneumoniae и C. pneumoniae – 20-30% случаев. Существенное значение в этиологии внебольничной пневмонии имеют атипичные микроорганизмы (Chlamydophila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila), доля которых суммарно составляет от 8 до 30% случаев заболевания. K. pneumoniae и E. coli (реже других представителей Enterobacterales) выявляют в 3-5% [1,6].

При этом пневмонии могут осложняться развитием деструктивных нагноительных заболеваний легких. Легочные нагноения представляют собой тяжелые патологические состояния, характеризующиеся воспалительной инфильтрацией и последующим гнойным или гнилостным распадом (деструкцией) легочной ткани в результате воздействия инфекционных возбудителей. К нагноительным заболеваниям легких относятся абсцесс легкого, гангрена легкого, бронхоэктатическая болезнь, нагноившаяся киста легкого, так называемая «абсцедирующая пневмония» [2]. Абсцесс легкого является патологическим процессом, характеризующимся наличием более или менее ограниченной гнойной полости в легочной ткани, которая является результатом инфекционного некроза, деструкции и расплавления последней. Эта гнойная полость отграничена от непораженных участков пиогенной капсулой [2]. Ряд возбудителей внебольничной пневмонии могут вызвать деструкцию легочной ткани. Больше всего это характерно для таких возбудителей, как Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Escherichia coli, Staphylococcus aureus и Klebsiella pneumoniae, значительно реже - Streptococcus pneumoniae и гемолизирующий стафилококк [3,4]. Легочные нагноения возникают при следующих условиях: наличие возбудителя инфекции, нарушение бронхиальной проходимости, нарушение микроциркуляции, изменение реактивности организма. Фактором, предшествующим абсцессу и меняющим реактивность организма, в большинстве случаев является пневмония [1]. Бронхогенное, гематогенное или лимфогенное инфицирование легочной ткани вызывает воспаление паренхимы и мелких бронхов. Нарушение проходимости мелких бронхов из-за спазма, отека или обтурации секретом ведет к ателектазу участков легкого. Инфильтрация и прогрессирующий отек тканей вследствие воспаления ведет к сдавлению воспалительным инфильтратом мелких кровеносных сосудов и капилляров, что сопровождается расстройством кровообращения в воспаленном безвоздушном участке легкого. Нарушение кровообращения легочной ткани происходит вследствие токсического воздействия продуктов жизнедеятельности микробов, воспаления на стенки капилляров с поражением их структур, изменения нервной регуляции кровообращения и трофики легочной ткани. В результате этих механизмов в легком, а также сдавлении мелких сосудов и капилляров наступает резкое замедление циркуляции крови, доходящее до стаза и тромбоза кровеносных сосудов с возникновением некрозов участков легочной паренхимы. Инвазия в омертвевшие участки легкого патогенной микрофлоры непосредственно из обтурированного бронха, из верхних дыхательных путей и полости рта, лимфогенно или гематогенно приводит к начинающемуся гнойному или гнилостному распаду участков омертвевшего легкого. Преобладание элементов некроза или гнойного расплав-

ления предопределяет развитие заболевания по типу абсцесса или гангрены легкого, что во многом зависит от состояния реактивности организма больного [5]. Течение острого абсцесса и гангрены легкого разнообразно. В литературных данных выделяют пять вариантов течения заболевания [6].

• I вариант. Выраженное фазное течение заболевания: 1-я фаза — нарастающая клиническая картина пневмонии и тяжелой интоксикации; 2-я фаза — прорыв в бронхи гнойного содержимого с резким усилением кашля и отделением большого количества гнойной мокроты; 3-я фаза — уменьшение выраженности интоксикации и интенсивности кашля с отделением мокроты.

• II вариант. Стабильно тяжелое длительное (2–3 недели) течение с постепенным нарастанием частоты кашля, увеличивающимся количеством отделяемой гнойной или гнилостной мокроты и возможным присоединением осложнений.

• III вариант. Постепенное уменьшение выраженности пневмонии, прерывающееся резко нарастающей интоксикацией, усиливающимся кашлем с отделением гнойной или гнилостной мокроты, присоединением осложнений.

• IV вариант. Уменьшение выраженности пневмонии, интоксикации, урежение кашля с незначительным количеством гнойной мокроты и быстрым появлением в легких полостей с незначительными уровнями жидкости.

• V вариант. Быстро прогрессирующее течение процесса, тяжелая интоксикация с резким увеличением количества гнойной или гнилостной мокроты, присоединением осложнений.

Клинические проявления абсцесса легкого прослеживаются от 2 недель до 3 месяцев и более [6]. Клиническая картина разделяется на 2 этапа: 1 этап – до прорыва абсцесса в бронх; 2 этап – после прорыва абсцесса в бронх [5,6]. На 1 этапе характерна клиническая картина пневмонии: повышение температуры тела до фебрильных цифр, проливной пот при повышении температуры тела, боли в грудной клетке при глубоком вдохе, сухой или с небольшим количеством мокроты кашель, иногда при кашле отмечается кровохарканье [5,6]. При физикальном обследовании больного видим: укорочение перкуторного звука на стороне поражения, ослабление дыхания, дыхание становится жестким, вплоть до бронхиального, отставание пораженной половины грудной клетки в дыхании, усиление голосового дрожания, появление хрипов и крепитации [5,6]. Иногда наблюдается симптом Крюкова – болезненность при пальпации и перкуссии участка грудной клетки над формирующимся абсцессом [5]. На 2 этапе при прорыве абсцесса в бронх отмечается обильное отхождение гнойной мокроты «полным ртом», температура тела на данном этапе может нормализоваться. Прохождение гноя через бронхиальное дерево может сопровождаться развитием гнойного бронхита, при этом отмечается обильное отхождение мокроты в течение длительного времени. Состояние таких больных может оставаться тяжелым [5]. При физикальном обследовании: укорочение перкуторного звука может исчезать, при крупном абсцессе появляется тимпанический перкуторный

звук, при аускультации амфорическое дыхание с разнокалиберными влажными хрипами над абсцессом [5,6].

Нами приводится разбор клинического случая пациентки с внебольничной пневмоний, осложненной абсцедированием легких.

Пациентка М., 53 лет находилась на лечении с 07.10.21. г. по 21.10.21г. в пульмонологическом отделении ГАУЗ ККБСМП им. М. А. Подгорбунского города Кемерово. Поступила в пульмонологическое отделение с жалобами на продуктивный кашель с отхождением гнойной мокроты, хрипы в груди, одышку инспираторного характера при незначительной физической нагрузке, выраженную слабость.

Из анамнеза известно, что впервые жалобы на слабость, одышку, аносмию, повышение температуры тела до 39^0С, непродуктивный кашель появились 03.07.21г. Обратилась за медицинской помощью в красную зону ГАУЗ КГПК №5 им. Л.И. Темерхановой, где был выставлен диагноз ОРВИ легкой степени тяжести. Внебольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония? В лечении на амбулаторном этапе рекомендовано: арбидол по 200 мг 4р/д, флуифорт по 15 мл 3р/д, ибупрофен при повышении температуры тела выше $38,0^0$С. При проведении рентгенографии ОГК от 08.07.21г. выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония. Пациентка была госпитализирована в ГАУЗ ККИБ, где на основании жалоб, анамнеза, данных физикального обследования, лабораторных и инструментальных данных был выставлен диагноз: Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован от 09.08.21г, тяжелой степени тяжести. Внебольничная пневмония двусторонняя полисегментарная, КТ3. Дыхательная недостаточность 2, смешанного генеза. Во время госпитализации проводилось МСКТ ОГК в динамике. МСКТ ОГК от 08.07.21г. КТ-признаки двусторонних интерстициальных изменений в легких. МСКТ ОГК от 02.08.21г. КТ-картина с отрицательной динамикой. В S1, S2 правого легкого выявлены полости деструкции до 25 мм в диаметре. МСКТ ОГК от 20.08.21г. было выявлено увеличение полости деструкции до 95 мм с появлением горизонтального уровня жидкости. В стационаре проводилась следующая терапия: цефтриаксон 2 грамма 2 р/д в/м, далее цефотаксим 2,0 мл 3р/д в/м, с заменой на левофлоксацин 500 мг 2р/д , дексаметазон по 8 мг 2р/д в/м, эниксум по 4000 МЕ 2р/д п/к, в заключение – антибактериальная терапия карбапенемом - меропенем 1 гр 3р/д в/в капельно. На фоне проводимой терапии отмечена нормализация температуры тела, однако кашель с отхождением слизисто-гнойной мокроты и одышка сохранялись. Пациентка была выписана на амбулаторный этап. Через день после выписки из стационара появилась отрицательная динамика в самочувствии в виде лихорадки до $38,4^0$С, выраженная слабость и потливость. 25.08.21г. больная госпитализирована в ГАУЗ ККГВВ, где при проведении МСКТ ОГК от 08.09.21г. описывают в верхней доле правого легкого две крупные полости размером 92 мм и 57 мм. Была осмотрена торакальным хирургом с рекомендациями продолжать консервативную терапию. Проводимое лечение: антибакте-

риальная терапия: амикацин 1 грамм 1р/д в/в в сочетании с цефепимом 2 грамма 2р/д в/в, амброксол по 30 мг 3р/д, дексаметазон 20 мг 1р/д в/в, гепарин 5000 ЕД 3р/д п/к. На фоне проводимой терапии достигнута положительная динамика в виде нормализации температуры тела, сатурация 94-96% без кислородной поддержки. Пациентка была выписана на амбулаторный этап. В связи с сохранением жалоб после выписки, обратилась к пульмонологу в поликлинику ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского, где было дано направление на плановую госпитализацию в пульмонологическое отделение.

При поступлении в пульмонологическое отделение ГАУЗ ККБСМП им.М.А. Подгорбунского: Состояние средней степени тяжести, обусловленное синдромами дыхательной недостаточности, бронхитическим, интоксикационным. Т тела – $37,6^0$С. Сознание ясное, положение легочного ортопноэ. Грудная клетка гиперстеника. Правая половина грудной клетки отстает при дыхании. ЧДД 18 в минуту. Сатурация – 97%. При перкуссии: справа по задней поверхности в надлопаточной области, верхушки легкого справа тимпанический перкуторный звук. Дыхание везикулярное по всем полям, на верхушке правого легкого, в надлопаточной области справа амфорическое дыхание с единичными влажными хрипами. Тоны сердца при аускультации ясные, ритмичные. АД 130/80 мм рт.ст., пульс правильного ритма, частотой 89 уд/мин. Физиологические отправления не нарушены.

Параклинические исследования: ОАК – лейкоциты – $9,6*10^9$/л, СОЭ – 33 мм/ч, гемоглобин 114 г/л. СРБ – 48 мг/л. Прокальцитонин – 0,22 нг/мл. КЩС (артерия) – pH – 7,51, pO2 – 59,4 ммHg, HCO3-act – 30,7 ммоль/л, HCO3-std - 31 ммоль/л, ctCO2 – 31,9 ммоль/л, sO2 – 93%. Клинический анализ мокроты – цвет – желтый, характер – слизисто-гнойная, консистенция – вязкая, лейкоциты – большое, эпителий плоский – значительно. Исследование мокроты на микрофлору – Escherichia coli 10^6. По спирографии – ЖЕЛ 2,26-3,09-73%, ОФВ1 2,58-2,55-101%, ОФВ1/ФЖЕЛ 87,9%. ЖЕЛ умеренно снижена. Нарушений трахеобронхиальной проводимости не выявлено. Трахеобронхоскопия – двусторонний диффузный эндобронхит I степени интенсивности воспаления. МСКТ ОГК в динамике от 13.10.21г – на верхушке справа определяются две крупные воздушные полости до 58 мм в поперечнике – вероятно две воздушные буллы, и две более мелкие буллы до 13 мм в поперечнике. После проведенного лечения в пульмонологическом отделении отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры тела, купирования дыхательной недостаточности (сатурация без кислородной поддержки 97-98%), бронхитического синдрома. Выписана на амбулаторный этап в стабильном состоянии.

Заключение

После длительного лечения антибиотиками широкого спектра действия, применения бронхолитической терапии нам удалось достичь положительных

результатов в клинико-рентгенологической картине без применения хирургических методов лечения.

Данный клинический случай демонстрирует, что, несмотря на современные методы диагностики и лечения, проблема тактики лечения нагноительных процессов в легких не теряет своей актуальности и по сей день.

Литература

1. Нарышкина С.В., Коротич О.П., Круглякова Л.В. // Клиническая пульмонология: учебное пособие – Благовещенск: Амурская Государственная Медицинская академия, 2010. – С. 142.
2. Трисветова Е.Л. // Нагноительные заболевания легких: учеб.- метод. пособие / Е. Л. Трисветова. – Минск: БГМУ, 2016. – С. 36.
3. Чучалин А. Г. // Пульмонология: Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. Г. Чучалина - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 800с.
4. Клинические рекомендации «Внебольничная пневмония у взрослых». Москва, Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2021.
5. Гнойные заболевания легких и плевры: учебно-методич. пособ. / Под ред. Петухова А.В. – Витебск, 2016. – 72 с.
6. Респираторная медицина: в 2 т. / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т.1. – 800 с.
7. Т.И. Каленчиц, С.Л.Кабак, С.В.Примак, Н.М. Ширналиев // Туберкулез и болезни легких: Абсцесс легкого как осложнение COVID-19-пневмонии: клинический // 2021 - №12 – с. 7 – 12.

ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ И ВОЗМОЖНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Бурлуцкая А.В., Писоцкая Ю.В., Устюжанина Д.В.
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

Бронхиальная астма (БА) – это гетерогенное заболевание, которое характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей и респираторными симптомами. На сегодняшний день 348 млн. пациентов во всем мире страдают БА. В России распространенность бронхиальной астмы среди детей и подростков составляет около 10% [1].

Цель терапии БА - достижение контроля над заболеванием и предотвращение обострений. Большинство пациентов достигают контроля с помощью применения основных препаратов базисной терапии. Однако существенная часть (20 - 30%) - имеет трудные для терапии фенотипы БА, которая может принимать неконтролируемое течение [2]. Применение в терапии БА моноклональ-

ных антител позволяет добиться лучшего контроля и снизить риски развития обострений.

Приводим опыт применения таргетной терапии у пациента 15 лет с тяжелым течением бронхиальной атсмы.

Пациент 15 лет, который проходит лечение в специализированном отделении ГБУЗ «ДККБ» МЗ КК с 2012 года. В ноябре 2012 года ребенок поступил с жалобами на кашель, преимущественно ночного характера, а также при физической нагрузке; дистанционные хрипы, приступы удушья, чувство сдавления за грудиной.

Анамнез заболевания. Со слов матери ребенок болен с рождения - выраженные проявления экссудативно-катарального диатеза с трансформацией в атопический дерматит, после года кожные высыпания стали постепенно угасать, но появились частые, затяжные ларингиты, трахеиты, бронхиты, пневмонии; затяжные конъюнктивиты весной и в августе с выраженным зудом орбит, высыпания за ушными раковинами, аллергические реакции на укусы насекомых (оса, пчела, комары) в виде гипертермии, отека на месте укуса, рвоты. Обследовался и лечился в ЦРБ по месту жительства, в ноябре 2012г осмотрен пульмонологом Детского диагностического центра г. Краснодара, выставлен диагноз: «Бронхиальная астма аллергическая форма, средней степени тяжести, частично контролируемое течение. Поллиноз весенне - осенний, фаза ремиссии. Аллергический ринит», назначено лечение: пульмикорт 250 мкг 3 раза в день через небулайзер, эффекта не наблюдалось. 15.11.2012г. госпитализирован с обострением в стационар по месту жительства, проводилась инфузионная терапия: эуфиллин, преднизолон, небулайзерные ингаляции беродуала и пульмикорта, муколитики, антигистаминные, седативные – полного эффекта не достигнуто, направлен в пульмонологическое отделение ГБУЗ «ДККБ» МЗ КК для дальнейшего обследования, подбора терапии.

При объективном обследовании носовое дыхание не затруднено, выделения из носа отсутствуют, грудная клетка цилиндрической формы, равномерно участвует в акте дыхания. При перкуссии над легкими определяется коробочный звук, втяжение межреберных промежутков отсутствует. При аускультации дыхание проводится по всем легочным полям, жесткое, без хрипов. ЧД - 28 в 1 мин., выдох не изменен, кашель влажный с трудноотделяемой вязкой мокротой. Пиковый экспираторный поток (PEF) - 180 л\мин. (норма 220 л\мин).

Проведено общеклиническое, биохимическое, бактериологическое, инструментальные исследования и консультации специалистов. Обнаружено: в общем анализе крови повышение уровня эритроцитов $4.7x10^{12}$/л (норма 3.5-4.5), моноцитов 9.61% (норма 1-6%), эозинофилов 9.41% (норма 0.5-7%), базофилов 1.82 % (норма 0-1%). При иммуноферментном исследовании: повышение уровня IgE общ до 759.5 МЕд/мл (норма <100 МЕд/мл). При исследовании посева слизи из зева бактериологически обнаружено: скудный рост Staphylococcus aureus, умеренный рост Candida albicans, Haemophilus parainfluenzae, Streptococcus viridans. При спирометрии: обструктивный тип нарушения вентиляции: FEV1 – 102%; FVC – 96%; PEF – 85%.

УЗИ органов брюшной полости: эхографические признаки аномалии развития желчного пузыря, косвенные признаки гастрита.

Консультация гастроэнтеролога: аномалия развития кишечника? Хронический колит, обострение. Дисбиоз кишечника? Хронический гастродуоденит, обострение. Аномалии формы желчного пузыря - загиб в дне.

Консультация стоматолога: хронический периодонтит в обострении.

Консультация ЛОР: правосторонний острый средний отит, правосторонний шейный лимфаденит. состояние после экстракции зуба. Даны рекомендации.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных лабораторного и инструментального обследования ***выставлен диагноз:***

Основной: «Бронхиальная астма аллергическая форма, средней степени тяжести, частично контролируемое течение, обострение средней степени тяжести. ДН 0 степени. Поллиноз весенне- осенний, фаза ремиссии. Аллергический ринит, неполная ремиссия. Инсектная аллергия».

Сопутствующий: «Хронический периодонтит, обострение. Правосторонний острый средний отит. Правосторонний шейный лимфаденит. Состояние после экстракции зуба. Хронический колит, обострение. Хронический гастродуоденит, обострение. Аномалия формы желчного пузыря – загиб в дне».

Назначено лечение: стол гипоаллергенный; антибактериальная терапия: цефуроксим; ингаляционные глюкокортикостероиды: пульмикорт 250 мкг через небулайзер 2 раза в день, бронхолитическая терапия: беродуал 10 капель через небулайзер при приступе БА; антагонисты лейкотриеновых рецепторов: монтелукаст; антигистаминная терапия: супрастинекс; ноотропнй препарат: фенибут; симптоматическая терапия; физиотерапевтическое лечение, лечебная гимнастика, массаж.

Ребенок выписан из отделения с улучшением, состояние среднетяжелое по заболеванию. PEF при выписке: 210 л\мин (норма 220 л\мин). Даны рекомендации по контролю над заболеванием:

Диспансерное наблюдение в поликлинике; гипоаллергенный быт; гипоаллергенная диета. Контроль пульмонолога ДДЦ с направлением через 3 мес.

Базисное лечение астмы:

• Комбинированный бронхолитический препарат 2 раза в день – 3 месяца.

• Ежедневная пикфлоуметрия с регистрацией.

В августе 2013 года ребенок повторно поступил в пульмонологическое отделение ГБУЗ «ДККБ» МЗ КК в плановом порядке. После назначенной базисной терапии в 2012 году периоды ремиссии короткие (не более двух недель), симптомы астмы возобновляются, часто пользуются введением системных глюкокортикостероидов (преднизолон в/м). Последнее обострение с апреля 2013, когда на фоне цветения растений обострился риноконьюнктивальный и бронхообструктивный синдром, назначен беродуал через небулайзер 12 капель 3-4 раза в день, пульмикорт 500 мкг через небулайзер 2 раза в день, преднизолон 5 мг 7.00 – 3 таб (15 мг) после еды; 11.00 – 2 таб (10 мг) после еды - полного медикаментозного контроля достичь не удается. При объективном обследовании носовое дыхание не затруднено, выделения из носа отсутствуют. При

перкуссии над легкими определяется коробочный звук. При аускультации дыхание проводится по всем легочным полям, жесткое, выслушиваются свистящие хрипы. ЧДД - 24 в 1 мин., выдох удлинен, кашель с трудноотделяемой вязкой мокротой.

Проведено общеклиническое, биохимическое, инструментальные исследования. Обнаружено: в общем анализе крови эозинофилия 9.52 % (норма 0.5-7%). При иммуноферментном исследовании: повышение уровня IgE общ до 851.8 МЕд/мл (норма <100 МЕд/мл). При спирометрии: пиковый экспираторный поток (PEF)- 230 л\мин (норма 250 - 300 л\мин)

На основании жалоб, объективного обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования выставлен клинический диагноз:

Основной: «Бронхиальная астма аллергическая форма, тяжелой степени тяжести, неконтролируемое течение, обострение тяжелой степени тяжести. ДН 2 степени. Аллергический ринит, фаза неполной ремиссии. Поллиноз, весенне-осенний, фаза ремиссии».

Сопутствующий: «Хронический колит, стадия ремиссии. Хронический гастродуоденит, стадия ремиссии. Аномалия формы желчного пузыря – загиб в дне».

Ребенок направлен на медико- санитарную экспертизу для рассмотрения назначения терапии 5 ступени. Учитывая тяжелое, торпидное течение астмы, отсутствие полного медикаментозного контроля симптомов бронхоспазма и обструкции на фоне комбинированной высокодозной ингаляционной стероидной терапии, а также после проведения курса системной стероидной терапии преднизолоном в течение 1 месяца, принято решение перевести ребенка на терапию астмы по 5 ступени моноклональными антителами - Ксолар (омализумаб)- 300 мг подкожно 1раз в мес.

Пациент получает таргетную терапию в течение 8 лет до настоящего времени. В процессе динамического наблюдения состояние пациента стабильное с улучшением, отсутствует кашель, затруднение дыхания; хрипов нет; наблюдается снижение уровня IgE общ с 851.8 МЕд/мл до 380 МЕд/мл, улучшение показателей спирометрии: PEF с 230 л\мин (норма 250 - 300 л\мин) до 520 л\мин. (норма). Бронхиальная астма стала медикаментозно контролируемой. Базисная терапия БА в настоящее время включает: ксолар (омализумаб) – 300мг подкожно 1 раз в мес., формотерол/будесонид (капсулы с порошком для ингаляций комбинированные) 12/400 мкг через аэролайзер 2 раза в день постоянно; при бронхообструкции: ипратропиум бромид\фенотерол раствор через небулайзер; при обострении ринита: мометазона фуроат (спрей назальный) по 1 дозе 1-2 раза в день 10 дней, в период ремиссии кромогексал спрей назальный по 1 дозе 3 раза в день по 10 дней ежемесячно; антигистаминные препараты курсами: цетиризин 10 мг утром 1 месяц 1 раз в квартал; антилейкотриеновые препараты: монтелукаст 5 мг на ночь 1 месяц 1 раз в квартал; ежедневная пикфлоуметрия с регистрацией (утро-вечер, ведение дневника пациента).

Таким образом, при включении таргетной терапии в лечение тяжелой БА у пациента наблюдается значительное снижение обострений заболевания, улуч-

шение функции легких (PEF- 520 л\мин), а также снижение дозы ингаляционных и отмена системных глюкокортикостероидов.

Учение о патогенезе и лечении бронхиальной астмы постоянно развивается и совершенствуется. Внедрение таргетной терапии значительно улучшает течение тяжелой бронхиальной астмы и оказывает значимое влияние на качество жизни.

Литература

1. Клинические рекомендации по лечению бронхиальной астмы. 2021.
2. Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Белевский А.С., Камелева А.А., Сафошкина Е.В., Кириченко Н.Д. Омализумаб и модификация естественного течения бронхиальной астмы. Медицинский совет. 2021;(16):17–25. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-17-25
3. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. Пульмонология. 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
4. Centers for Disease Control and Prevention. Asthma in the US. Available from: https://www.cdc.gov/vitalsigns/asthma/. Accessed 2019 April 20.

УДК 616-002.182-092:575.174.015.3: 612.127.4

СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С САРКОИДОЗОМ ЛЕГКИХ

Глуткина Н.В.[1], Зинчук Вл.В.[2]

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь[1]

Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь[2]

Саркоидоз − системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся наличием в пораженных тканях эпителиодноклеточного гранулематозного воспаления [2]. Редокс-равновесие оказывает значительное влияние на широкий спектр физиологических процессов, при которых баланс смещается в сторону повышенного количества свободных радикалов, ведущих к возникновению патологических явлений в тканевом микроокружении или в системном кровообращении [3]. Окислительный стресс, вызывая смещение про- и антиоксидантного равновесия в сторону повышения уровня активных форм кислорода (то есть способствуя развитию окислительного стресса), приводит к изменениям организма, изменяя редокс-равновесие, влияет на процессы про- и антиоксидантного равновесия во взрослом организме.

Саркоидоз представляет собой заболевание неизвестной этиологии, характеризуется развитием гранулематозного воспаления в различных органах и тканях, патогенез которого объясняется генетическими и иммунными теориями [1].

Однако в его генезе недостаточное внимание уделяется развитию окислительного стресса, что и предполагает интерес к этой проблеме в данном аспекте.

Цель исследования: оценить состояние окислительного стресса у пациентов с саркоидозом легких.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были 30 пациентов с саркоидозом легких, не получавшие патогенетической терапии. В 76,7% случаев патологические изменения на рентгенографии были выявлены при прохождении планового медицинского осмотра (бессимптомное течение). У всех пациентов диагноз был подтвержден при биопсии легочной ткани.

Оценка показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса крови у данных пациентов осуществлялась путем определения активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) (диеновые коньюгаты (ДК), малоновый диальдегид (МДА)) и факторов антиоксидантной защиты (АОЗ) (альфа-токоферол, ретинол, восстановленный глутатион, активность каталазы). Уровень ДК определяли по интенсивности поглощения липидным экстрактом монохроматического светового потока в области спектра 232-234 нм [4]. Концентрацию МДА оценивали по взаимодействию с 2'-тиобарбитуровой кислотой, а интенсивность окраски измеряли на спектрофотометре PV1251C «СОЛАР» (Беларусь) при длине волны 535 нм [4]. Для определения активности каталазы использовали метод М. Королюк [6]. Содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах изучали по модифицированному методу J.Sedlak и R.Lindsay [8]. Концентрацию альфа-токоферола и ретинола определяли по методу S.L. Taylor [9], основанному на определении интенсивности флуоресценции гексанового экстракта при длине волны возбуждения 286 нм и испускания 350 нм (для альфа-токоферола) и при длине волны возбуждения 325 нм и испускания 470 нм (для ретинола) на спектрофлуориметре СМ 2203 «СОЛАР» (Беларусь).

Статистическая обработка цифровых данных произведена с использованием программы Statistica 10.0.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенных исследований были получены результаты, в соответствии с которыми установлено увеличение концентрации основных показателей ПОЛ (ДК, МДА в плазме и эритроцитарной массе) и снижение факторов АОЗ (альфа-токоферол, ретинол в плазме и восстановленный глутатион, активность каталазы в эритроцитарной массе) в крови при этой форме саркоидоза Бека (2-ая стадия, легочно-медиастинальная форма, активная фаза).

Выявлены существенные изменения в системе АОЗ у пациентов с саркоидозом, что свидетельствует об истощении пула эндогенных антиоксидантов в условиях их повышенного расходования при

свободнорадикальном стрессе. Нами установлено, что срыв компенсации в системе АОЗ совпадает с периодом обострения заболевания, что предполагает участие изученных нами звеньев системы АОЗ в обеспечении продолжительности ремиссии при этой патологии. Вполне вероятно, что несостоятельность системы АОЗ является одним из факторов, ведущих к обострению саркоидоза. Состояние компонентов системы антирадикальной защиты предопределяет специфику мембрано-дестабилизирующих процессов и, вероятно, может корригироваться медикаментозными методами, что в конечном итоге может привести к «управляемости» процесса дестабилизации клеточных мембран [5].

Заключение

Таким образом, на основании проведенных исследований установлено, что при саркоидозе отмечается увеличение концентрации показателей ПОЛ и снижение факторов антиоксидантной защиты в крови, что может иметь значение для развития окислительного стресса при этой патологии. Возникающий прооксидантно-антиоксидантный дисбаланс имеет важное значение для патогенеза данной патологии.

Литература

1. Бахлыкова Е.А., Матусевич С.Л., Соловьева О.Г. и др. Клинические случаи саркоидоза кожи в сочетании с шизофренией и легочной патологией // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – № 1. – С. 53–63.
2. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз и интерфероны: звенья патогенеза и ятрогения // Практическая пульмонология. – 2017. – № 1. – С. 46-50
3. Вьюшина А.В., Ордян Н.Э. Некоторые аспекты современного состояния проблемы пренатального стресса и роль окислительного стресса в реализации его последствий // Успехи современной биологии. – 2021. – Т. 141, № 2. – С. 133–148.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В.С. Камышников. – 2-е изд. – Мн.: Беларусь, 2002. – Т. 1. – 465 с.
5. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Кичерова К.П. Вред и польза окислительного стресса // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – № 4. – С.193-196.
6. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
7. Тиманн К., Шнекенбургер Ю., Шик В. и др. Окислительный стресс и образование NO при церулеин-индуцированном панкреатите у крыс // Журнал анатомии и гистопатологи. – 2019 – Т. 8, № 1. – С. 68–76.
8. Sedlak J., Lindsay R.N. Estimation of total, protein-bound, and protein sulfhydryl groups in tussue with Ellman’s reagent // Anal. Biochem. – 1968. – Vol.25, - №1. – P.192-205.

9. Taylor S.L., Lamden M.P., Tappel A.L. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis // Lipids. – 1976. – Vol. 11, № 7. – P. 530–538.

УДК 616.248

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Гулый Е.С., Шангина О.А.
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово

По последним оценкам 348 млн. людей по всему миру страдают бронхиальной астмой. В России по последним оценкам 6.9 % взрослого населения имеют данный диагноз и около 10 % детей. Как правило, страдающие бронхиальной астмой пациентов хорошо отвечают на традиционную терапию, но 20 – 30% имеют данную патологию, трудно поддающуюся лечению. Современная фармакотерапия бронхиальной астмы имеет в своем арсенале достаточно изученные антиэозинофильные препараты, используемые у пациентов с тяжелой атопической астмы, не поддающихся контролю на традиционной терапии [1]. В лечении бронхиальной астмы активно используются в последние годы генно-инженерные препараты.

Приводим клинический случай применения таргентной терапииу пациента с бронхиальной астмой.

Пациент М. 65 лет,с установленным диагнозом тяжелой аллергической бронхиальной астмой в сочетании с хроническим аллергическим ринитом с 1986г. При обследовании у аллерголога у больного выявлена сенсибилизация к растительным аллергенам, домашней пыли, шерсти животных. Пациент курил на протяжении 18лет по 1 пачке сигарет в сутки, индекс пачколет составил 18, последние 8 лет не курит. В 2012году впервые установлен диагноз хронической обструктивной болезни легких. С 2016 года принимает максимальные дозы комбинации ИГКС/ДДБА, преднизолон в дозе 10 мг на постоянной основе. Несмотря на проводимое лечение, соответствующее ступени V, бронхиальная астма, по-прежнему, неконтролируемая, обострения частые, в том числе тяжелые обострения с применением системных глюкокортикостероидов, требующие госпитализации до 5 раз в год. В течение 3 лет имеет инвалидность III группы по причине ХОБЛ, много лет работал общим хирургом. Наследственность по бронхиальной астме выявить не удалось. Туберкулез отрицает. С мая 2017 года пациент взят в программу лечения омализумабом («Ксолар»). Данный препарат является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК. Омализумаб связывается с Ig E и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным FcεRI-рецептором. Таким образом, происходит снижение количества свободного Ig E, который является пусковым фак-

тором для каскада аллергических реакций [2]. На момент начала лечения объективно частота дыхания 20-22 в минуту, пульс до 93 уд/мин в покое, SpO2 93% в покое. При перкуссии ясный легочный звук, при аускультации дыхание диффузно ослабленное, по всем легочным полям выслушивалась масса рассеянных сухих хрипов, клиностатическая проба положительная. В мае 2017 года суммарный IgE составлял 57 Ме/мл. Обращает на себя внимание очень низкий показатель объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1)=19%, индекс Тиффно = 56,3%, в то же время по спирометрии регистрировалась положительный бронходилатационная проба. У пациента в указанный период была выявлена высокая эозинофилия периферической крови в абсолютном количестве 360 клеток на 1 миллилитр. Учитывая лабораторные данные и вес больного, пациенту было показано введение 150 мг Омализумаба подкожно, 1 раз в месяц. На фоне постоянного лечения в течение 3 лет прослеживалась некоторая положительная динамика. Тяжелые обострения аллергической бронхиальной астмы, требующие госпитализации, уменьшились в динамике с 5 до 2 раз в год. Однако, несмотря на получаемое лечение, не удавалось достичь должного контроля, сохранялась потребность в ежедневном приеме преднизолона в дозе 10 мг внутрь. В динамике на 2020 год сохранялся достаточно низким ОФВ1 29%, индекс Тиффно 65%, эозинофилия периферической крови в абсолютном количестве отмечалась на высоком уровне - 448 клеток на 1 миллилитр, суммарный Ig E составил 328 Ме/мл, эозинофилии в мокроте не наблюдалось. Учитывая недостаточный контроль бронхиальной астмы, высокую эозинофилию в периферической крови (более 300 кл/мл), высокий Ig E, зависимость от системных глюкокортикостероидов, в октябре 2020года было принято решение перевести пациента на лечение бенрализумабом. Бенрализуаб связывается с альфа-субъединицей рецептора к человеческому интерлейкину-5 (IL-5Rα), обладая высоким сродством (16 пМ) и специфичностью, связывается с FcγRIII-рецепторами на поверхности иммунных эффекторных клеток, таких как натуральные киллеры, что приводит к апоптозу эозинофилов и базофилов [3]. Исходный уровень эозинофилов в крови используется в качестве биомаркера для прогнозирования клинической эффективности биологических препаратов для лечения тяжелой Т2-астмы: моноклональных антител против ИЛ-5 (меполизумаб, реслизумаб), против рецептора ИЛ-5 (бенрализумаб) и моноклональных антител против рецепторов ИЛ-4/ИЛ-13 (дупилумаб). Пороговый уровень количества эозинофилов в крови составляет 300 клеток/мкл для большинства биологических препаратов, в том числе бенрализумаба [4]. Пациент с октября 2020 года в амбулаторных условиях начал получать терапию бенрализумабом («Фазенра») в дозе 30 мг 1 раз в 4 недели первые 3 месяца, далее 1 раз в 8 недель подкожно. На момент коррекции терапии при объективном осмотре пациента частота дыхания составляла 18 в минуту, пульс до 80-90 уд/мин в покое, SpO2 95% в покое, десатурация до 93% при подъеме на 1 этаж. При перкуссии ясный легочный звук, при аускультации дыхание диффузно ослабленное, при аускультации выслушивались единичные сухие в нижних отделах обоих легких ниже угла лопатки при форсированном выдохе, клиностатическая проба поло-

жительная. На фоне получаемого лечения пациент отмечал значительное улучшение самочувствия. В течение года отсутствовала потребность в госпитализации, значительно повысилась толерантность к физической нагрузке, в течение 4 месяцев терапии удалось отказаться от приема системных глюкокортикостероидов на постоянной основе. Обращает на себя внимание значительное увеличение ОФВ1 – до 50% в апреле 2021 года. Выраженное снижение уровня IgE 75.5 Ме/мл. Показатели эозинофилии в периферической крови составили – 0 клеток в 1 мкл. Эозинофилии в мокроте не обнаруживалось.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует трудности подбора терапии генно-инженерными препаратами, с учетом тяжелой аллергической бронхиальной астмы с частыми обострениями в сочетании с крайне тяжелым течением хронической обструктивной болезни легких. Однако, даже у такого, казалось бы, малоперспективного в лечении пациента, на фоне применения бенрализумаба удалось добиться высокого эффекта: значимое снижение частоты обострения заболевания, нормализацию эозинофилии, иммуноглобулинов Е, увеличение ОФВ1, толерантности к физической нагрузке. Современная терапия генно-инженерными биологическими препаратами улучшает функциональные показатели, позволяет достичь большего контроля, лучшего качества жизни пациента.

Литература

1. Федеральные Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России – 2021 г.
2. Menzella F., Galeone C., Bertolini F. et al. Innovative treatments for severe refractory asthma: how to choose the right option for the right patient? J. Asthma Allergy. 2017; (10): 237–247. DOI: 10.2147/JAA.S144100
3. 799–810. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.018. 54. Pelaia C., Vatrella A., Bruni A. et al. Benralizumab in the treatment of severe asthma: design, development and potential place in therapy. Drug Des. Devel. Ther. 2018; 12: 619–628. DOI: 10.2147/DDDT.S155307.
4. Castro M., Wenzel S.E., Bleecker E.R., Pizzichini E., Kuna P., Busse W.W., Gossage D.L., Ward C.K., Wu Y., Wang B., Khatry D.B., van der Merwe R., Kolbeck R., Molfino N.A., Raible D.G. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. Lancet Respir Med. 2014;2(11):879-890. doi: 10.1016/S2213- 2600(14)70201-2.

УДК 579.873.21: 616.24-036.2(476.6)

ЗНАЧЕНИЕ ВЫЯВЛЕНИЯ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ В ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Демидик С.Н.[1], Алексо Е.Н.[1], Рублевская М.В.[2]
УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, Гродно[1]
УЗ «Гродненский областной клинический центр «Фтизиатрия», Республика Беларусь, Гродно[2]

Род Mycobacterium (M.) насчитывает более 180 видов. Несколько видов микобактерий входят в состав туберкулезного комплекса, а остальные являются условно-патогенными и непатогенными [6, 7]. Нетуберкулезные микобактерии (НТМ) встречаются повсеместно в окружающей среде: в природных водных резервуарах, почве, у различных домашних и диких животных и т. д. [2, 4, 6]. Считается, что естественная восприимчивость здорового человека к НТМ довольно низкая.

Причины роста заболеваемости и распространенности микобактериозов до настоящего времени окончательно не определены. По данным зарубежных и отечественных авторов, факторами риска выступают: увеличение доли лиц с иммунодефицитными состояниями, связанных как с ВИЧ-инфекцией, так и с широким использованием лекарственных средств с иммуносупрессивным действием для лечения онкологических, гематологических и других заболеваний; длительное использование антибиотиков при воспалительных заболеваниях легких, потенциально создающее более благоприятную среду в легких для развития НТМ; лица, больные туберкулезом или излеченные от туберкулеза; пациенты с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, приводящими к хроническому воспалению и нарушению мукоцилиарного клиренса; люди пожилого возраста; лица, работающие в условиях вредного производства и в сельском хозяйстве [4]. Имеются данные о генетической предрасположенности к развитию такой формы микобактериоза, как «синдром леди Уиндермир». Распространению НТМ-инфекции способствует увеличение ниши для НТМ в связи с уменьшением распространенности туберкулезных микобактерий, а также проблемы, связанные со старением населения.

Принимаются во внимание такие факторы, как усовершенствование лабораторных методов выделения и идентификации НТМ (высокоэффективная жидкостная хроматография, метод масс-спектрометрии, молекулярно-генетические, метод ДНК-гибридизации, мультилокусное секвенирование), накопление знаний о микобактериозах.

Трудности диагностики микобактериозов легких обусловлены сходством их клинических, рентгенологических и морфологических проявлений с туберкулезом, а также возможным присоединением данного заболевания к неспецифической бронхолегочной патологии [1, 3, 5].

Цель исследования: анализ видового разнообразия и клинического значения нетуберкулезных микобактерий в возникновении заболеваний у пациентов в Гродненской области по данным бактериологической лаборатории Гродненского областного клинического центра «Фтизиатрия» (ГОКЦ «Фтизиатрия»).

Материал и методы

На первом этапе проанализировано 14586 культур микобактерий, выделенных из мокроты и бронхоальвеолярного смыва пациентов с заболеваниями легких за период 2014–2021 гг. Дифференциация НТМ от микобактерий туберкулезного комплекса проводилась с использованием иммунохроматографического экспресс-теста SD Bioline TB Ag MPT64 Rapid test Standard Diagnostics, Корея. Видовая принадлежность НТМ устанавливалась с использованием ДНК-стрипов Hain Lifescience (Германия) GenoType® Mycobacterium CM и GenoType® Mycobacterium AS

Для оценки клинического значения НТМ проведен ретроспективный анализ медицинской документации 41 пациента. Пациенты были направлены в Гродненский областной клинический центр «Фтизиатрия» с диагнозом туберкулеза легких. У всех пациентов из мокроты или бронхоальвеолярного смыва были выделены НТМ.

Результаты исследования и их обсуждение

В период 2014–2021 гг. в Гродненской области, на фоне снижения заболеваемости туберкулезом в 2,5 раза, общее число выделенных культур микобактерий уменьшилось в 5,5 раза (с 3894 – в 2014 г. до 712 культур – в 2021 г.). В Гродненской области ежегодно выделяется стабильно невысокое количество культур НТМ. Общее число выделенных культур НТМ за указанный период наблюдения составило 244 культыры. Одновременно отмечено, что доля изолятов НТМ (от общего числа выделенных культур) значимо увеличилась с 0,74% – в 2014 г. до 4,6% в 2021 г. ($p<0,001$).

При оценке видовой принадлежности НТМ установлено, что среди изолятов НТМ – 23,9% составили M. avium complex (MAC), 20,6% – M. fortuitum, 19,4% – M. abscessus, 14,8% – M. gordonae, 9,0% – M. species, 8,4% – M. kansasii, 2,6% – M. chelonae, по 0,65% – M. xenopi и M. peregrinum.

Среди 41 пациента, обследованного во второй части работы по результатам комплексного обследования, в соответствии с диагностическими критериями, только у 13 (31,7%) пациентов был установлен диагноз микобактериоза легких. При установлении видовой принадлежности НТМ, выделенных у пациентов с микобактериозами, идентифицировано пять видов микобактерий: M. avium – 6 (46,1%) случаев, M. kansasii – 3 (23,1%), M. gordonae – 2 (15,4%), M. fortuitum и M. species – по 1 случаю (по 7,7%). Следует подчеркнуть, что микобактериозы чаще были вызваны медленнорастущими штаммами НТМ – 84,6% от всех случаев.

У 28 (68,3%) пациентов выделение НТМ было квалифицировано как носительство. У 17 (60,7%) пациентов в данной группе был подтвержден диагноз туберкулез легких. У 7 (25,1%) заболевших – изменения в легких были расценены как поствоспалительный фиброз или фиброзно-очаговые изменения, в двух (7,1%) случаях – установлен диагноз пневмонии и у двух (7,1%) пациентов выявлено периферическое образование легкого.

Заключение

В Гродненской области в период 2014–2021 гг. на фоне снижения заболеваемости туберкулезом общее число выделенных культур микобактерий уменьшилось в 5,5 раза. Однако доля изолятов НТМ от общего числа выделенных культур микобактерий значимо увеличилась, $p<0,001$.

Среди выделенных видов НТМ наиболее часто встречались МАС – 23,9%. У обследованных в ГОКЦ «Фтизиатрия» пациентов с рентгенологическими изменениями в легких идентифицированы 9 видов НТМ. M. avium complex составили 29,2%. Выделение НТМ лишь у 13 (31,7%) из 41 пациента свидетельствовало о наличии заболевания – микобактериоза легких.

Учитывая сходство клинической картины и рентгенологических признаков микобактериоза и туберкулеза легких, для окончательной постановки диагноза требуется обязательное выделение микобактерий и их видовая идентификация.

Литература

1. Борисенко, Т. Д. Дифференциальная лабораторная диагностика туберкулеза и микобактериозов на основе совершенствования выделения и видовой идентификации микобактерий: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.03.10; / Т. Д. Борисенко. – Минск, 2017. – 26 с.
2. Демидик, С. Н. Микобактериозы легких в практике врача-фтизиатра / С. Н. Демидик, С. Б. Вольф, Е. Н. Алексо // Современные технологии диагностики, терапии и реабилитации в пульмонологии: материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием I Конференции Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины, Гродно, 11–12 июля 2019 г. – Гродно, 2019. – С. 18–19.
3. Елисеев П. И., Марьяндышев А. О., Тарасова И. В., Хелдал А., Хиндеракер С. Г. Диагностика и лечение легочного микобактериоза у пациентов с подозрением на туберкулез легких // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 61–62.
4. Литвинов, В. И. Нетуберкулезные микобактерии / В. И. Литвинов, М. В. Макаров, М. А. Краснов – Москва: МНПЦБТ, 2008. – 256 с.
5. Микобактериоз легких: состояние проблемы в Республике Беларусь / сборник научных трудов первого съезда фтизиатров и пульмонологов Республики Беларусь «Современные направления развития респираторной медицины и

фтизиатрии», Минск, 17–18 мая 2018 г.) / Л. К. Суркова [и др.] // Рецепт. – 2018. – Приложение. – С. 242–247.
6. Микобактериозы легких: учеб. -метод. пособие / Г. Л. Бородина [и др.]. – Минск: БГМУ, 2018. – 30 с.
7. Старкова Д. А., Журавлев В. Ю., Вязовая А. А., Соловьева Н. С., Куликова О. Н., Нарвская О. В. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территориях Северо-Западного федерального округа России // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 16–22.

УДК. 616 – 056.3 – 053.017.023

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, СОЧЕТАННОЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ РИНОСИНУСИТАМИ У ДЕТЕЙ

Каттаханова Р.Ю.
Ферганский филиал Ташкентской медицинской академии, Узбекистан, Фергана

Бронхиальная астма относится к распространенным и часто встречающимся аллергическим заболеваниям у детей и взрослых (1,5). Учащаются случаи заболеваний с более тяжелым клиническим течением. За последние годы отмечается тенденция роста случаев с летальным исходом (4). Причин, обуславливающих это явление, очевидно, немало. Среди них, на наш взгляд, важное значение имеет учащение случаев бронхиальной астмы, сочетанной с другими соматическими и аллергическими заболеваниями. В связи с этим представляет определенный интерес изучение бронхиальной астмы, сочетанной с аллергическим риносинуситом (АРС). Установлено, что патология ЛОР-органов негативно влияет на клиническое течение и исход бронхиальной астмы (2,12).

Цель исследования. Установить специфический диагноз и разработать оптимальную терапию атопической бронхиальной астмы, сочетанной с АРС у детей.

Материал и методы исследований

Под наблюдением находилось 150 детей в возрасте 7-14 лет: мальчиков – 98 (65,3 ± 3,8%), а девочек 52 (34,7±3,8). Из них страдающих атопической бронхиальной астмой - 120 и практически здоровых 30 (контроль). Диагноз основного и сопутствующих заболеваний ставили на основе комплексных клинико-аллергологических, ринологических, функциональных, лабораторных, рентгенологических исследований. Определяли функцию внешнего дыхания, дыхательную функцию носа, некоторые показатели гуморального и клеточного иммунитета [3, 6, 8, 9, 11].

Для лечения больных разделили на 2 группы по 30 детей в каждой. Одна группа детей, на фоне базисного, то есть, традиционного лечения, получала лазеропунктуру. Для этой цели использовали гелий-неоновый лазер ЛГ-78 с длиной волны 0,63 мкм, мощность облучения 2 мВт/$см^2$. Время воздействия 10-15 сек. на одну аурикулярную точку. Суммарное время воздействия не более 2 мин. на корпоральные точки и не более 20 сек. на аурикулярные точки. Лечение проводили ежедневно. Курс лечения 5-12 процедур с 2-х недельными перерывами. Для лазеропунктуры выбирали точки акупунктуры, снижающие повышенную чувствительность (сенсибилизацию), повышающие иммунологическую реактивность, а также обладающие противовоспалительным и противоспазмолитическим действием: корпоральные (P7, P8, E36, E41, VB20, V12, RF9, F8, VB41); аурикулярные (AT12, AT13, AT15, AT22, AT31, AT33, AT60, AT78, AT109) (2,10,15).

Вторая группа больных детей (контроль) получала только базисное лечение, которая состояла из назначения противовоспалительных (интал, тайлед), бронходилятаторов (ингаляционных В2-агонистов короткого действия), муколитиков, витаминов (7,10).

Эффективность лечения оценивали путем сравнения клинического состояния больных и клинико-аллергологических, лабораторных и иммунологических показателей до и после лечения, через 2-4 недели и в последующем через 1-2 года. Лечение считалось отличным в случае, когда симптомы основного и сопутствующих заболеваний исчезали полностью, улучшались показатели функциональных, рентгенологических, лабораторных и иммунологических исследований (условно 5 баллов); хорошими, когда часть болезненных симптомов основного и сопутствующих заболеваний исчезала, а интенсивность других – значительно ослаблялась, показатели клинико-лабораторных исследований улучшались частично (4балла) удовлетворительными, когда симптомы болезни сохранялись, но интенсивность их значительно ослаблялась (3 балла); неэффективным, когда состояние больных оставалось без изменений (2 балла).

Цифровые данные обработали методом вариационной статистики. Числовые различия считали достоверными при условии когда $t \geq 2$, а $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Из обследованных 120 детей, страдающих атопической бронхиальной астмой, у 60 основное заболевание сочеталось с АРС, а у других 60 не сочеталось с АРС. Длительность болезни составляла в пределах от 6 месяцев до 10 лет. Тяжесть клинического течения была различной и зависела от сочетания бронхиальной астмы с АРС. Среди детей, страдающих атопической бронхиальной астмой, сочетанной с АРС, преобладали больные с более тяжелым клиническим течением (табл.1).

Таблица 1

Тяжесть течения бронхиальной астмы у детей (M±м%)

№	Клиническое течение	Атопическая бронхиальная асима	
		Сочетанная с АРС	Не сочетанная с АРС
1	Легкое	21(35,0±10,4)	40(66,7±6,0)
2	Среднетяжелое	27(45,0±10,9)	20(33,3±6,0)
3	Тяжелое	12(20,0±11,9)	
4	Всего:	60(100)	60(100)

В формировании и развитии атопической бронхиальной астмы, сочетанной и не сочетанной с АРС, одинаковое значение имели предрасполагающие и способствующие факторы риска. Так, соответственно, содержание IgE в сыворотки крови – 850,5 и 615,5МЕ/мл, гиперреактивность бронхов -100% и 100%, наследственная отягощенность - 75,0±5,5% и 70,0±9,9%, аллергический диатез 55,0±6,4 и 62,5±9,6%, токсикозы беременности у матерей больных детей - 68,3±7,2% и 60,0±10,0%, а патология беременности и родов – 26,7±11,0 – 38,3±10,1 и 15,0±14,5 – 32,5±12,9±12,9%, искусственное или раннее смешанное вскармливание – 65,0±6,1% и 55,0±10,6%, сочетание с аллергическими диатезами – 59,8±8,2% и 45,0±9,5% (P>0,5).

АРС имел большое значение в формировании и развитии атопической бронхиальной астмы. У большинства больных (93,3%) АРС предшествовал возникновению бронхиальной астмы или их симптомы проявлялись одновременно с признаками бронхиальной астмы. Различают, по крайней мере, следующие механизмы этого явления: 1) развитие воспалительных процессов в легких при попадании в них из патологически измененных придаточных пазух носа различных аллергенных субстанций; 2) усиление блокады β-адренергических рецепторов, приводящие к повышению раздражимости бронхиального дерева; 3) рефлекторный бронхоспазм из-за усиления возбуждения парасимпатической нервной системы [2, 12].

В развитии сенсибилизации организма больных детей имели большое значение региональные аллергены Узбекистана: бытовые (домашняя пыль) - 20,0±5,1 – 23,3±5,4% и микро-клещи домашней пыли (D.pteronissinus, D.farinae) – 23,3±5,4 – 30,0±5,9%, а также пыльцевые (полынь, лебеда, айлантус и др). – 16,7±4,8 – 20,0±5,1%, эпидермальные (шерсть кошки, собаки) – 21,7±5,3 - 26,7±5,7%, пищевые – 8,3±3,5 – 11,7±4,1%.

Анализ клинико-лабораторных данных показал наличие существенных отличительных особенностей атопической бронхиальной астмы, сочетанной с АРС: преобладание тяжелых случаев, четко выраженная метеолабильность, достоверное угнетение функции внешнего дыхания, показателей ринометрии и др. (табл. 2).

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели при атопической бронхиальной астме у детей

№	Показатели	Бронхиальная астма		Практически здоровые
		Сочетанная с АРС	Не сочетанная с АРС	
1	Аллергический анамнез	Положительный	Положительный	Отрицательный
2	Метеолабильность	Четко выражена	Менее выраже-на	Отсутствует
3	Психологическое состояние	Нарушено	Слабо наруше-но	Нормальное
4	Форсированный выдов(л/сек)	1,56±0,45+	2,53±0,52	3,85±0,56
5	Пороговая чувствительность рецепторов бронхов (мкг%) к: гистамину, ацетилхолину.	400+ 1200+	600 2500	1000 3000
6	Аллергические риниты (%)	100+	-	-
7	Аллергические синуситы(%)	45,0+	-	-
8	Полипы носа (%)	3,3	-	-
9	Ринометрия(мм.вод.ст.):правая половина, левая половина.	16,8±3,1+ 18,4±3,2+	8,6±0,3 8,6±0,3	8,7±0,3
10	Эозинофилия (%)	10-15+	6-8+	
11	Эозинофилы в мазках отпе-чатках слизистой носа (%)	16,2±4,7+	8-10+	
12	Фагоцитарное число (%)	44,6±5,1+	58,6±5,3	75,5±4,5
13	Фагоцитарный индекс	3,5±0,4+	5,6±0,5	7,4±0,5
14	Сила фагоцитоза	156,1±10,3+	328,1±15,5	558,7±16,2
15	Клиническое течение	Часто тяжелые	Часто тяжелые и сред.тяжелые	-

При сочетание базисного лечения с лазеропунктурой отмечалось достоверное улучшение клинического состояния больных, показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета: снижение уровня IgE в 1,5 раза, повышение содержание IgG – 1,7 раза, IgA в 1,3 раза, CD3 – в 1,7 раз, CD4 – 1,8 раза, CD8 – в 1,8 раза CD22 – в 1,4 раза ($P<0,05$). У детей, получавших только базисное лечение, таких закономерностей не наблюдали. В течение последующих 1-2 лет у детей, получавших лазеропунктуру на фоне базисной терапии, отмечалось улучшение сроков ремиссии, а рецидивы бронхиальной обструкции становилось реже. У большинства больных наблюдалась тенденция к полному выздоровлению. Следует подчеркнуть, что благоприятный положительный лечебный эффект больше у детей с легкой и средней тяжестью клинического течения. В целом при лазеропунктуре преобладали отличные и хорошие результаты (в среднем 4 балла), а при только базисной терапии – хорошие и удовлетворительные результаты (в среднем 3 балла).

Положительный лечебный эффект лазеропунктуры, очевидно, связан с ослаблением и в дальнейшем ликвидацией воспалительного процесса в носу, его придаточных пазухах и легких, стабилизацией функционального состояния

иммунной системы, уменьшением синтеза IgE, что выражается слабо или не отмечается при проведении только базисного лечения.

Выводы

1. Специфическая диагностика атопической бронхиальной астмы, сочетанной с аллергическими риносинуситами должна проводится на основе серологических исследований, с обязательным выявлением причин сенсибилизации организма, то есть аллергенов.
2. Лазеропунктура, проведенная на фоне базисной терапии, оказывает положительный лечебный эффект при легкой и средней тяжести клинического течения атопической бронхиальной астмы, сочетанной с аллергическими риносинуситами.

Литература

1.Балаболкин И.И. Специфическая диагностика аллергических реакций и заболеваний у детей. //В кн.: Аллергические заболевания у детей (Ред. М.Я.Студеникин и И.И. Балоболкин). М.: «Медицина» 2003 с.107-121

2.Гаджимирзаев Г.А. Ринобронхиальный синдром. Махачкала. 1998. с. 68.

3.Коренченко С.В., Сухарев Е.А. Возможности преморбидной диагностики бронхиальной астмы у пациентов с аллергическими ринитами. //Intern. j. immunorehabilit., 2007.№7.p.170.(268).

4. Коростовцев Д.С., Макаров И.В. Смертность при бронхиальной астмы у детей. // Материалы по Санкт-Петербургу за 24 года. 1клиническая характеристика умерших больных. //Аллергология. Санкт-Петербург 1999 с.19-25.

5.Мамутов Ш.И. Распространенность и клинико-аллергических риносинуситову детей, проживающих в Приаралье. //Педиатрия. Ташкент. 2000 №4 с. 51-53.

6.Национальная программа «Лечение и профилактика бронхиальной астмы у детей и взрослых.1998 с.53.

7. Осин А.Я., Осина Т.Д. Использование низкоэнергетических лазеров в лечении аллергических заболеваний у детей. //Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в педиатрии. Тбилиси.2001. с.77-78

8.Штельцер А. (Stelzner) Фагоцитоз. //В кн.: Иммунологические методы. М.: «Медицина» 2007. с. 378-389.

9. Basford J.K. Low-enerny laser therapy: controversies and New research findings // Laser surg. Med., 2013.-Vol.9 №1, p.1-5.

10. Scadding Q.- Diagnosis and treatment of nasal allergy in children. // 7 Internat. Congr.of Pediatr.Otorinolar.

11. Slavin R.G. Relationship of nasal disease and sinusitis to brachial asthma. // Ann.Allerge.2002. Vol.49. p. 76-80.

УДК 616.37-07-053

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ АМИНОГЛИКОЗИДОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Леднева В.С., Ульянова Л.В., Корчагина Н.С., Коломацкая В.В.
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Ингаляционный тобрамицин способствует значимому увеличению выживаемости пациентов взрослых пациентов, страдающих муковисцидозом (МВ) — такие результаты были представлены на Ежегодной Североамериканской конференции по муковисцидозу [4,5,7]. По сравнению с пациентами, которые никогда не использовали тобрамицин, у лиц, постоянно применявших данный препарат, отмечалось снижение на 36% вероятности возникновения летального исхода в последующий год. (Annual North American Cystic Fibrosis Conference). Подход к антибактериальной терапии при МВ должен быть ориентирован не только и не столько на чувствительность к антибиотику in vivo, сколько на клиническую эффективность [2,3]. Это диктует необходимость создания максимально возможной концентрации антибиотика в месте инфекции, что невозможно при парентеральном введении, но реально при ингаляционном применении [1,6].

Цель исследования: оценка клинической эффективности и безопасности высококонцентрированного раствора тобрамицина для ингаляций (Брамитоб®, Chiesi Farmaceutici S.p.A., Италия) у больных муковисцидозом.

Материалы и методы

В работе проведен анализ клинико-функциональных и лабораторных параметров 12 больных МВ, средний возраст – 8,8 ± 2,7г., получавших ингаляции тобрамицина в сравнении с 10 больными МВ (средний возраст 10± 3,1г.), получавших стандартную базисную терапию без применения небулайзерных аэрозолей тобрамицина.

Критериями включения в исследование являлись следующие параметры:

- пациенты с верифицированным диагнозом муковисцидоза;
- обязательный высев Ps.aeruginosa;
- возраст старше 6 лет (включительно);
- показатели функции внешнего дыхания (ФВД) - объем форсированного выдоха на 1 сек ($ОФВ_1$) ≥40% от должного (Д%) или ≤80% (Д%);
- способность адекватно выполнять маневры при измерении функции внешнего дыхания (ФВД);
- умение правильно пользоваться ингалятором;
- информированное согласие родителей и самих пациентов.

Все больные пользовались ингаляторами Pari LC и компрессорами Pari-Boy (Pari, Starnberg, Germany).

Во время исследования разрешался прием следующих препаратов: муколитиков, если они использовались в постоянной дозе в течение 4 недель до исследования, и их прием в прежней дозе сохранялся на протяжении всего исследования; противовоспалительных препаратов (стероидные и нестероидные) при регулярном использовании (в режиме приема, указанного выше); ингаляционные агонисты β2-адренорецепторов и метилксантины при регулярном использовании (в режиме приема, указанном выше); короткие курсы (7-14 дней) парентерального (в/в или в/м) приема тобрамицина в случае бронхолегочного обострения; противосинегнойные антибиотики, по усмотрению исследователя, исключая аминогликозиды (АМГ); не противосинегнойные а/б в случае высева других патогенов, требующих специфического лечения (Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae).

В проведенном исследовании объективными показателями эффективности являлись: объем форсированного выдоха на 1 секунде ($ОФВ_1$) (% от Д); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) (% от Д); динамика микробиологических показателей: обсемененность Ps.aeruginosae; а также - число госпитализаций за период исследования; количество обострений хронического бронхолегочного процесса, показатели нутритивного статуса – вес, МРИ, клиническая симптоматика – выраженность одышки, кашля.

Профиль безопасности включал показатель сывороточного креатинина, показатели витальных функций (частота сердечных сокращений, артериальное давление), а также побочные эффекты.

Исследование длительностью 24 недели состояло из 3-х циклов по 8 недель. Первые 4 недели (28 дней) каждого цикла – прием препарата + сопутствующая терапия, вторые 4 недели (28 дней) – только сопутствующая терапия. Тообрамицин по 300 мг 2 раза в день назначали дополнительно к базовой и другой антисинегнойной терапии. Дизайн исследования не допускал применение более двух курсов в 8-недельном промежутке (длительностью 7-14 дней каждый) парентерального (в/в или в/м) аминогликозидов (АМГ) в добавление к вышеперечисленному; все а/б для ингаляций. Больные контрольной группы получали весь арсенал средств базисного лечения (включая противосинегнойные антибиотики внутривенно и аэрозоли пульмозима) в необходимом для профилактики и лечения обострений режиме.

Для нахождения различий между группами использовали сравнение всех параметров при каждом визите к врачу с полученными данными на каждом последующем визите (12 для каждого пациента). Ведущим показателем эффективности являлась разница между достигнутыми к 12 визиту значениями $ОФВ_1$ в обеих группах. Использовалась сравнительная оценка в обеих группах числа госпитализированных больных и больных, нуждавшихся в парентеральных курсах антисинегнойных антибиотиков, а также больных с обострениями хронического бронхолегочного процесса.

В обеих группах преобладали пациенты мужского пола. Масса тела больных находилась в пределах 3 центиля и ниже при относительно сохранном росте. Синегнойная инфекция в обеих группах подтверждена преимущественно в форме хронической колонизации. Параметры физического развития по МРИ характеризовались умеренной и значительной степенью дефицита массы.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе приема тобрамицина увеличение $ОФВ_1$ наблюдалось через 3 недели терапии и сохранялось выше исходных значений на протяжении всех 3 циклов приема препарата, включая интервалы между приемами препарата, что статистически значимо ($p<0,001$) отличалось от результатов контрольной группы больных. Параметр $ОФВ_1$ в группе тобрамицина, был выше, чем в группе контроля в течение всего периода наблюдения. Динамика параметра ФЖЕЛ (%Д) в основной группе, была аналогичной, согласно полученным данным начиная с 16 недели лечения тобрамицином, он вырос на 6,4% от исходного значения, в отличие от группы контроля, где увеличения данного параметра не состоялось ($p <0,05$). При микробиологическом исследовании мокроты через месяц после приема препарата в группе тобрамицина эрадикация Ps.aeruginosae была достигнута у 35,8% больных, в контрольной группе процент эрадикации – у 18,5% ($p <0,05$). В конце наблюдения в основной группе была достигнута эрадикация у 38,2% больных в группе приема тобрамицина (в группе контроля - 18,8% ($p <0,05$). За время наблюдения в госпитализации нуждались 10% группы тобрамицина и 70 % пациентов контрольной группы ($p <0,001$). Все пациенты в группе тобрамицина старше 7 лет, посещали школу, вели обычный для своего возраста образ жизни, в группе контроля в связи с необходимостью более частых и продолжительных госпитализаций дети были частично социально ограничены.

Частота обострений у пациентов группы тобрамицина была достоверно меньшей, чем у больных группы контроля: 30% в группе тобрамицина и 70 % в группе контроля ($p <0,05$). Длительное применение ингаляционной формы тобрамицина снижало частоту госпитализаций: количество пациентов, госпитализированных за время исследования хотя бы 1 раз было достоверно ниже в группе тобрамицина: 25% и 80% ($p <0,05$).

Парентеральные курсы антисинегнойных препаратов были назначены достоверно меньшему количеству больных в группе тобрамицина - 3(25%) пациентов, в то время как в группе контроля таких пациентов было 7 (70%) ($p <0,05$). В группе приема тобрамицина у большинства больных 9 (75%) отмечалось достоверное снижение выраженности одышки и кашля по сравнению с группой контроля 3 (30%) ($p <0,05$).

Показатель МРИ был статистически выше в группе тобрамицина, чем в группе контроля и у 7 пациентов группы тобрамицина в итоге 24 недель

наблюдения был в пределах 90-95, повышение МРИ до этих пределов достигнуто лишь у 3 больных группы контроля.

В течение обследования побочных эффектов на фоне приема тобрамицина зарегистрировано не было. По данным аудиометрии не отмечалось снижение костной проводимости, уровень креатинина в сыворотке крови оставался в пределах нормы.

Заключение

Таким образом, назначение ингаляционной формы тобрамицина больным МВ с высевом синегнойной инфекции позволяет добиться эрадикации Ps.aeruginosae у 35,8%, значительно улучшает параметры ФВД, достоверно снижает число госпитализированных пациентов вследствие обострения; уменьшает потребность в парентеральных курсах противосинегнойных антибиотиков; способствует улучшению параметров физического развития у 58% больных. Побочных эффектов, ото- и нефротоксических осложнений при длительном интермиттирующем варианте назначения ингаляционной формы тобрамицина не отмечалось.

Литература

1. Капранов Н.И. и др. Опыт амбулаторного применения ингаляционных антибиотиков у пациентов с муковисцидозом и синегнойной инфекцией. Лечебное дело. 2010; 3; 35-40.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Радионович А.М., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. и др. Клиническое значение специальной аэрозольной формы тобрамицина в лечении хронического бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом // Пульмонология 2008, №3. С.20–6.
3. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. Муковисцидоз. Ранняя диагностика и лечение. М.: Гэотар-Медиа – 2008. – с.104.
4. Семыкин С.Ю. и др. Проблемы и перспективы антибактериальной терапии хронической синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом. Вопросы современной педиатрии. 2010; (2); 94-98.
5. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease J Cyst Fibros. 2011 Jun;10 Suppl 2:S29-36.
6. Geller DE, Flume PA, Staab D, et al. Levofloxacin Inhalation Solution (MP-376) in Patients with Cystic Fibrosis with Pseudomonas aeruginosa. Am J. Respir Crit Care Med 2011; 183(11): 1510–16.
7. Meers P, Neville M, Malinin V, et al. Biofilmpenetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic Pseudomonas aeruginosa lung infections. J Antimicrob Chemother 2008;61(4):859–68.

УДК 616.37-073-053

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ КАК МЕТОД КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Леднева В.С., Ульянова Л.В., Корчагина Н.С., Леднев С.А., Коломацкая В.В.
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Муковисцидоз (Cystis Fibrosis, MB) – самое распространенное тяжелое, генетически детерминированное заболевание с аутосомно–рецессивным типом наследования, патофизиологически характеризующееся нарушением ионного транспорта в эпителии экзокринных желез жизненно важных органов и систем, имеющее обычно тяжелое течение и прогноз. Поражения респираторной системы являются определяющими в прогнозе муковисцидоза, диагностика распространённости у степени поражения её чрезвычайно значима. Клинические проявления не всегда соответствуют тяжести поражения, поэтому они всегда дополняются функциональными рентгенологическими методами [4,5,6].

По данным отечественных и зарубежных исследователей у 50% больных на обзорных рентгенограммах грудной клетки остаются нераспознанными бронхоэктазы и эмфизематозные изменения. В связи с этим компьютерная томография на сегодняшний день единственный доступный и достоверный метод диагностики истинных диффузных патоморфологических изменений в легких при этом заболевании. Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки даёт возможность оценить прогрессирование и тяжесть поражения легких [1,2,3,7].

Цель исследования: оценка возможностей КТВР для выявления ранних изменений в легких и мониторинг зарегистрированной патологии у пациентов.

Материалы и методы:

В исследуемую группу вошли 28 пациентов с муковисцидозом в возрасте от 1 мес. до 6 лет, диагноз которым установлен на основании результатов неонатального скрининга (из 34 пациентов основной группы). КТВР органов грудной клетки была сделана всем пациентам 1 группы при верификации диагноза в центре МВ (в возрасте пациентов от 4 до 6 мес.) и повторялась 2 раза в год в дальнейшем при плановых госпитализациях. Изменения органов грудной клетки на КТВР установлены у 26 из 28 пациентов основной группы (70,2%). Рентгенологические признаки патологии на обзорных рентгенограммах грудной клетки выявлены у 16 из 30 больных (53,3%), ($p<0,05$). Цилиндрические центрально и периферически расположенные, малые и средние бронхоэктазы диагностированы у 14,2% больных 1-й группы, при этом в 50% случаев они сопровождались фиброзом.

Рентгенография грудной клетки проводилась всем пациентам 2-й группы, как при первичном обследовании, так и в динамике наблюдения ежегодно или

чаще по показаниям. При анализе рентгенограмм грудной клетки у пациентов второй группы того же возраста признаков, указывающих на возможность подобных морфологических изменений не установлено ($p<0,05$). Локализация бронхоэктазов – верхняя доля правого легкого, распространенность 1-3 сегмента.

Результаты исследования и их обсуждение

В наших исследованиях установлено поражение бронхов до 4 и 5 генерации у 27,8% пациентов основной группы. При этом уточнены морфологические изменения на уровне терминальных бронхиол, определялись узелковые уплотнения (ацинарные узелки) в периферической зоне повышенной прозрачности вокруг заполненных слизью бронхов у 17 больных (60,6%).

Перибронхиальная инфильтрация оценивалась в сравнении с диаметром рядом расположенного сосуда. Легкая степень и среднетяжелая степень перибронхиальных утолщений проксимальных бронхов правого легкого на фоне бронхообструктивного синдрома диагностирована у 57,2% больных основной группы, на рентгенограмме у пациентов контрольной группы выявлен только бронхообструктивный синдром у 53,3% больных ($p<0,05$).

При этом следует учитывать и особую диагностическую ценность признака «перибронхиальной инфильтрации», так как именно эти изменения появляются на ранних стадиях заболевания и отражают наличие хронического инфицирования и перибронхиального воспаления, а в дальнейшем - перспективу фиброза. Утолщение стенок проксимальных бронхов верхней доли правого легкого является первым признаком патологического процесса в легких при МВ.

Мукоидные пробки выявлены у 21,5% больных 1 группы, данный признак рентгенологически не был установлен ни в одном случае ($p < 0,05$). Установить наличие мукоидных пробок бронхов на РГ практически невозможно, при этом данный симптом – основной механизм патогенетических изменений при МВ и его объективное подтверждение для диагностики заболевания на КТВР трудно переоценить. Наличие мукоидных пробок сопровождалось субсегментарными (40%) и сегментарными ателектазами (60%) у 8 больных (28,5%). На РГ подтверждены ателектазы на уровне сегментов у 10,0% больных ($p < 0,05$). Анализ результатов контроля рентгенологических данных показал особенности качественных и количественных изменений на КТВР в зависимости от сроков проведения исследования КТВР, проведенной в периоде ремиссии через 1 месяц после завершения комплексной интенсивной терапии с использованием всего арсенала средств базисного и симптоматического лечения больных выявилось уменьшение мукоидных пробок в просвете бронхов у 26 из 28 пациентов (92,8%), у 25 больных (89,2%) сократилось количество ацинарных узелков. У 23 (82,1%) больных уменьшилась перибронхиальная инфильтрация, у 5 больных (62,5%) удалось ликвидировать ателектазы. На рентгенограммах грудной клетки отмечалось улучшение в те же контрольные сроки у 18 (61,3%) больных и связано было только с уменьшением признака бронхообструкции.

Таким образом, на контрольной КТ-картине мы выявили убедительные и достоверные доказательства уменьшения активности воспалительного процесса, масштаба морфологических изменений, уменьшения степени поражения периферических отделов легких, при этом стандартная рентгенография не позволяла сделать подобных выводов.

Оценка результатов мониторинга КТ у больных 1 группы в течение двух лет наблюдения позволила сделать вывод о прогрессировании процесса, что в наших наблюдениях подтверждено у 9 больных (32%): 4 больных подтверждено незначительное ухудшение (14,2%), у 5 больных (17,8%) отмечалось значительное ухудшение - у 3 больных выявилось распространение бронхоэктазов, на непораженные ранее сегменты, у 2 из них появились кистозные бронхоэктазы, у всех 5 больных наблюдалось увеличение степени деформации бронхов, и появление фиброза. Все 5 пациентов были гомозиготами по del F508 и имели хроническую колонизацию синегнойной инфекции. Полученные результаты явились показанием к коррекции терапии.

Общая оценка КТВР коррелировала с изменением оценки следующих показателей: бронхоэктазы, перибронхиальная инфильтрация, мукоидные пробки (r соответственно = 0,8; 0,9;0,9; $p>0,05$ во всех случаях). Изменения, зарегистрированные на РГ у 8 больных 2 группы (26,6%), оставались стабильными в течение 2 лет, однако у преобладающего большинства (73,6%) отмечалось ухудшение рентгенологической картины, что достоверно отличается от результатов рентгенологической динамики у больных 1 группы ($p<0,05$).

Заключение

Применение комплексной терапии в периоды обострений позволило улучшить параметры КТ у более 80% больных, при этом в течение двухлетнего мониторинга удалось сохранить стабильным состояние морфологических параметров (по данным КТВР) 68% больных, что достоверно свидетельствует о убедительной эффективности проводимой терапии. По данным КТВР есть возможность своевременно выявить, определить основные морфологические признаки муковисцидоза у детей раннего возраста: выраженность и распространенность бронхоэктазов, перибронхиальной инфильтрации, мукоидных пробок, повреждение терминальных отделов бронхиального дерева, ателектазы, у детей первых месяцев жизни, что не представляется возможным сделать при стандартном рентгенологическом обследовании. КТВР позволяет достоверно оценить прогрессирование или улучшение процесса в легких, правильно оценить клиническое состояние больного в целом и определить тактику адекватной терапии.

Литература

1. Власов П. В. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной полости. М.: Видар, 2006.

2. Китаев В. В. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике заболеваний легких // Мед.виз. 1997. № 4. С. 21–26.
3. Леднева В.С. Использование компьютерной томографии органов грудной клетки для оценки морфологических изменений в бронхолегочной системе и эффективности терапии больных муковисцидозом, выявленных по результатам неонатального скрининга/ В.С. Леднева, Л.В. Ульянова, А.Ф. Нретина/Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2013.- Т. 12. № 2. С. 389-393.
4. Леднева В.С., Ульянова Л.В., Талыкова М.И. Анализ микробного спектра мокроты у детей, больных муковисцидозом. // Вопросы практической педиатрии.2016;11 (5):18-21.
5. Психические проблемы у больных муковисцидозом (литературный обзор) Леднева В.С., Ульянова Л.В., Бурдина Н.С., Талыкова М.И., Иванникова А.С. В сборнике: Актуальные вопросы первичной медико-санитарной помощи детям и подросткам Материалы научно-практическая конференция с международным участием конференции. Под общей ред. Е.В. Андреевой. Чита, 2019. С. 57-61.
6. Ульянова Л.В., Леднева В.С. Немедикаментозные методы лечения муковисцидоза у детей - Воронеж, 2011.-98 с.
7. Харченко В. П., Глаголев Н. А. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике заболеваний легких и средостения. М.: Медика, 2005.

УДК 616.37-053:578.825.11

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ ПАТОГЕНАМИ

Леднёва В.С., Ульянова Л.В., Корчагина Н.С., Мошурова Л.В., Коломацкая В.В.
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

Вид возбудителя, длительность его персистенции в организме больного определяют выраженность респираторных симптомов и, как следствие, тяжесть течения заболевания [6,7,9] На фоне колонизации традиционной для муковисцидоза (МВ) микрофлорой: Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeroginosa, Hamophilus influenza, Stnotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, прогрессирующее ухудшение функции легких связано зачастую с персистенцией герпесвирусов (ГВИ) и внутриклеточных патогенов (хламидий, микоплазм), (ВКИ) [1,5,8]. Поэтому обязательным исследованием для детей с МВ, наряду с посевом мокроты должна быть серодиагностика методами ИФА и ПЦР на ГВИ и ВКИ с целью своевременного выявления полного спектра инфекционных возбудителей и формирования оптимального комплексного лечения, включая назначения иммунотропной терапии [2,3,4,10].

Цель исследования: повысить эффективность терапии детей, больных муковисцидозом, инфицированных герпесвирусами и внутриклеточными патогенами.

Материалы и методы

В исследование включено 84 больных муковисцидозом со смешанной формой, тяжелого и среднетяжелого течения в возрасте от 2 мес. до 7 лет, инфицированных внутриклеточными патогенами и герпесвирусами - ВЭБ и ЦМВ, госпитализированных в стационар по поводу обострения заболевания, которым было проведено серологическое исследование до и после пролонгированной терапии виферoном.

Выделены 2 группы детей:

1 группа - 64 пациента, получавших пролонгированную терапию виферoном по схеме: двукратное ректальное введение свечей виферона 10 дней в возрастной дозе, затем в течение одного месяца 3 раза в неделю;

2 группа (группа контроля)-20 детей, получавших двукратное ректальное введение свечей виферона по традиционной схеме в течение 5 дней.

Дети обследованы на герпесвирусы и внутриклеточные возбудители методом ИФА и ПЦР. Всего в серологических реакциях исследовано 105 проб крови до противовирусной терапии и 105 проб крови после ее окончания. Динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось в течение года.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что период ремиссии у детей после пролонгированного курса виферoном удлинился до 6 месяцев, по сравнению с использованием 5-дневного приема виферона, где ремиссия сохранялась 3 месяца.

Элиминация IgM к вирусам ВЭБ и ЦМВ в периферической крови произошла на фоне пролонгированной схемы через 3 месяца по сравнению с коротким курсом виферонотерапии, где персистенция VCAIgM и CMVIgM сохранялась 6-8 месяцев. Снижение титра IgG к хламидиям (1:40 к Chlamidiae pneumonia перед началом терапии, через 3 месяца - 1:10), а также элиминация IgM к микоплазме на фоне пролонгированной терапии виферoном происходили через 2 месяца по сравнению с контрольной группой, получавшей короткий курс виферона, где персистенция IgM к Mycoplasmae pneumonia сохранялась 4 - 6 месяцев, а титр 1:40 IgG к Chlamidiae pneumonia до 7-8 месяцев.

Течение последующего обострения у детей, получавших пролонгированный курс виферона проходило с более короткой температурной реакцией (фебрильная лихорадка 3-5 дней, по сравнению с контрольной группой - 10-12 дней), менее выраженным бронхообструктивным синдромом и обострением по бронхитическому типу у 46 больных (72%). В контрольной группе у 18 детей (90%)

последующее обострение было по пневмоническому типу. Явления дыхательной недостаточности в группе после пролонгированного курса виферона, купировались к 5-6 дню заболевания, тогда как в контрольной сохранялись до 10-12 дня.

Воспалительные изменения в гемограмме (ОАК) купировались в 1 группе за 7-8 дней, в группе контроля нормализация ОАК происходила только к концу 2 недели болезни. Прокальцитониновый тест и С-реактивный белок в биохимическом анализе крови нормализовались к 8-10 дню лечения в 1 группе, тогда как в группе контроля нормализация острофазовых показателей активности воспалительного процесса происходила на 15-17 день терапии.

Изменения на томограмме (КТ) и результаты спирографии у больных 1 группы были без отрицательной динамики после года мониторинга, по сравнению с группой больных, получавших короткий курс виферона, в данной группе на КТ зарегистрировано увеличение площади поражения в виде бронхоэктатических изменений и мукоцеле у 7 больных, снижение ЖЕЛ -3, снижение ПСВ-6 детей.

У больных, получивших пролонгированный курс виферона, стартовая антибактериальная терапия в большинстве случаев (у 54 больных - 83%), не требовала коррекции на всем протяжении лечения по сравнению с детьми после короткого курса виферона, когда у 18 пациентов (90%) производилась смена антибиотика в связи с отсутствием эффекта от назначенного лечения.

Дезинтоксикационная инфузионная терапия проводилась у 50 детей 1 группы (78%) в течение 3–х дней, в сравнении со 2 группой, где 16 пациентов (80%) получали инфузию глюкозо - солевыми растворами в течение 7 дней. Дотация кислорода в начальные сроки заболевания в связи с низкой аппаратно подтвержденной сатурацией, а также лабораторно фиксированной артериальной гипоксемией, производилась у человека из 1 группы в течение 3-х дней, из 2 группы кислородную поддержку получало трое детей в течение 4 дней.

Сравнительная характеристика физиометрических и лабораторных данных, а также длительности лечебных мероприятий на фоне курсов пролонгированной и короткой противовирусной терапии представлена на рисунке.

Заключение

Применение пролонгированного курса виферона при обострении муковисцидоза у детей, инфицированных герпесвирусами и внутриклеточными возбудителями (хламидиями и микоплазмами) позволяет снизить курсовые дозы и продолжительность антибиотикотерапии, уменьшить длительность периода обострения, сократить сроки госпитализации, а также удлинить интервалы между обострениями. По итогам проведенного исследования и анализа установлена медико-социальная и экономическая значимость пролонгированной противовирусной терапии вифероном. Позитивный медико-социальный результат получен за счет создания эффективной схемы длительной иммунотропной поддержки, позволяющей осуществить элиминацию герпесвирусов и внутри-

клеточных патогенов у больных муковисцидозом и обеспечить оптимальную терапию обострения заболевания. Внедрение модифицированного протокола лечения герпесвирусной, микоплазменной и хламидийной инфекции у детей, страдающих муковисцидозом, позволило существенно сократить временные и финансовые затраты на лечение обострений у данной категории пациентов.

Литература

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Симонова О.И. Современные представления о диагностике и лечения больных с муковисцидозом. Педиатрическая фармакология, Т.12, № 5,с.589-607.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
3. Куляс В.М. Пораженность герпесвирусами детей младшего возраста (иммуноэпидемиологическое исследование) / В.М. Куляс С.В. Андрухей Э.В. Бухтияров//Аллергология и иммунология.2007.Т.8, №1.С.334.
4. Леднева В.С. Особенности течения герпесвирусной инфекции у больных муковисцидозом / В.С. Леднева, Л.В. Ульянова//22 Национальный конгресс по болезням органов дыхания,23-26 октября 2012 г. - Москва,2012.-С.146-147.
5. Леднева В.С., Ульянова Л.В., Талыкова М.И., Бурдина Н.С., Савенко И.Л., Почивалов А.В., Матвеева Т.А., Овечкина Л.В., Волкова М.Г. Анализ микробного спектра мокроты у детей, больных муковисцидозом// Вопросы практической педиатрии, Т. 11, № 5 ,2016, с.18-21.
6. Леднева В.С.Анализ клинико-иммунологических особенностей течения герпесвирусной инфекции у больных муковисцидозом/В.С. Леднева, Л.В.Ульянова//Системный анализ и управление в биомедицинских системах.-2012.-Т.11,№ 3.-С. 619-621.
7. Ульянова Л.В., Леднева В.С., Талыкова М.И., Савенко И.Л. Информационная система оценки нутритивного статуса и диетотеапии больных с наследственной бронхолегочной патологией//Системный анализ и управление в биомедицинских системах. -2016.-Т. 15,№ 4-С. 674-677.
8. Функция легких детей и подростков больных муковисцидозом в Российской Федерации. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Воронкова А.Ю., Черняк А.В., Шерман В.Д., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Амелина Е.Л., Алимова И.Л., Ашерова И.К., Байкова Г.В., Бойцова Е.В., Брисин В.Ю., Васильева Е., Васильева Т.Г., Водовозова Э.В., Гаймоленко И.Н., Голубцова О.И., Горинова Ю.В., Ерзутова М.В. и др. /Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского2016. Т. 95. № 4, с. 136-142.
9. Amelina E, Krasovsky S., Kapranov N. et all. National cystic fibrosis patients Registry of Russia (RCFPR) in 2014//Journal of Cystic fibrosis 15(2016) S117(Poster 259).
10. MogayzelP.J. NaureckasE.T., RobinsonK.A. etal. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Am. J. Respir. Crit. CareMed. 2013; 187: 680-689.

УДК.616.248-085

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА СПИОЛТО РЕСПИМАТ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Магомедов А.З., Кудаев М.Т., Ахмедова Д.А., Атаева З.Н., Гусейнова Р.К., Османова А.В., Шамилова С.Г., Гаджиева Т.А.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

Бронхиальная астма (БА) – многофакторное заболевание, характеризующееся развитием хронического воспаления дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивностью, рецидивирующими симптомами дыхательного дискомфорта, распространенность которого возрастает и заболеваемость не снижается. По крайней мере 360 млн пациентов во всем мире страдает БА [1]. В нашей стране распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [2].

Цель терапии БА – достижение контроля над заболеванием, и по крайней мере у половины пациентов достигается и сохраняется контроль в результате терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) или комбинацией ИГКС с длительно действующими β2-агонистами (ДДБА) при условии адекватной приверженности и правильной технике ингаляций. Однако у существенной части больных (>25%) такая традиционная терапия не позволяет достичь оптимального контроля [3].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по БА назначения тиотропия является предпочтительным вариантом терапии для взрослых пациентов, у которых не достигается контроль БА на стадии 3-5 [4] Установлено, что недостижение контроля часто связано с фенотипами поздно начавшейся астмы, ожирением, сочетанием бронхиальной астмы с хронической обструктивной болезнью легких, длительным стажем курения [5].

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности Спиолто Респимат (Boehringer indelheim, Германия) у взрослых больных БА, недостаточно хорошо контролируемой с помощью комбинированной терапии ИГКС в сочетании с ДДБА, антилейкотриеновыми препаратами метилксантинами по традиционной схеме.

Материал и методы

Изучали эффективность дополнительной терапии Спиолто Респимат (тиотропия бромид плюс ДДБА Олодатерол) в дозе 5 мкг в сутки каждого препарата через ингаляционное устройство Респимат у больных БА уже получавших ИГКС и ДДБА, антилейкотриеновые препараты и метилксантины. При назначении Спиолто Респимат больных, больных получавших фиксированные комбинации ИГКС и ДДБА переводили на ИГКС без ДДБА, поскольку, Спиолто имеет в своем составе ДДБА – Олодатерол.

В качестве основных критериев были выбраны функциональные параметры легких и число обострений за предшествующий год. Исследование продлилось

12 недель. До включения в исследование у всех больных были отмечены выраженные симптомы заболевания, неконтролируемое течение болезни, число обострений за предшествующий год превышало 2, постбронходилатационный фактический $ОФВ_1$ был менее 80% от должных значений.

В исследовании участвовало 28 пациентов БА (мужчин – 16, женщин – 12). Средний возраст 42 года, средний постбронходилатационный $ОФВ_1$ – 66%. Ориенторовочное распределение по преобладающим фено и эндотипам БА:

1) Ожирение (ИМТ >30 кг/м^2) – 11 человек;
2) AKOS – синдром и фиксированное нарушение бронхиальной проходимости ($ОФВ_1$/ФЖЕЛ < 0,7) – 10 человек;
3) Курильщики с большим стажем – 7 человек.

Результаты исследования и их обсуждение

Включение Спиолто Респимат в комплекс базисной терапии больных БА, у которых сохранялись и нарастали симптомы заболевания, несмотря на адекватные дозы ИГКС в сочетании с ДДБА привело к значительному уменьшению бронхиальной обструкции и повышению пиковой $ОФВ_1$ по сравнению с исходным 128±031 мл к концу 12 недельного наблюдения. Также увеличилась пиковая скорость выдоха (ПСВ) более чем на 20% от начальных показателей. Замена на Олодатерол в суточной дозе 5 мкг через Респимат не приводит к ухудшению показателей ФВД по сравнению с препаратами ДДБА в фиксированных комбинациях. Нежелательные явления сводились к появлению умеренной сухости во рту у 3^x больных, незначительного тремора пальцев рук у 1 больного, не потребовавшей отмены препарата. Больные отмечали снижение потребности в препаратах скорой помощи до уровня полного контроля БА, значительное улучшение самочувствия и стабилизации показателей легочной функции.

Заключение

Добавление Спиолто Респимат к базисной терапии БА на 3-5 ступенях болезни позволяет улучшить течение заболевания, уменьшить риск обострений при отсутствии существенных побочных явлений и подтвержденной безопасности терапии. Комбинированный препарат тиотропия бромида и олодатерола в виде раствора для ингаляций (жидкостный ингалятор Респимат) при применении один раз в сутки в дозе 5 мкг продемонстрировал высокую эффективность в качестве дополнения к терапии, включающей ИГКС, антилейкотриеновые препараты, пролонгированные теофиллины.

Литература

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2018.

2. Тяжелая бронхиальная астма – 2018 согласительный документ объединенной группы экспертов Ассоциаций русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины, РРО, Российской ассоциации аллергологов. Ж. Практическая пульмонология. 2018. №3. С. 52-64.
3. Визель А.А., Визель И.Ю. Бронхиальная астма с поздним началом возможности персонифицированной терапии. Ж. Практическая пульмонология. 2018. №1. С. 12-16.
4. Ненашева Н.М. Как упростить режим терапии бронхиальной астмы и улучшить контроль. Ж. Практическая пульмонология. 2019. №2. С. 8-16.
5. Магомедов А.З., Кудаев М.Т., Ахмедова Д.А. и др. Эффективность препарата Спирива Респимат при бронхиальной астме. В кн. Актуальные вопросы современной пульмонологии: Материалы научно-практической конференции с Международным участием. Махачкала. 2018. С. 124-128.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ У РЕБЕНКА С КОКЛЮШЕМ НА ФОНЕ ОТЯГОЩЕННОГО АНАМНЕЗА

Мошурова Л.В., Леднева В.С., Черкасова О.А., Титаренко В.А., Стахурлова С.Е.
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

Коклюш является значимой инфекционной патологией, как правило, чаще встречающейся у лиц детского возраста. У детей первых месяцев жизни наибольший риск развития тяжелых и осложненных форм болезни, нередко являющихся причиной смерти [1]. Исход инфицирования у каждого ребенка зависит от состояния иммунитета (в том числе – приобретенного), а в популяции – уровнем иммунной прослойки. Еще в прошлом столетии коклюш по летальности грудных детей находился на одном уровне с дифтерией, корью и скарлатиной. Такая картина сохранялась до появления вакцинации. В настоящее время для профилактики коклюша в ряде стран применяют комбинированные вакцины, содержащие дифтерийный и столбнячный анатоксины, а также цельноклеточный коклюшный компонент (АКДС, за рубежом – DTwP). Применяют и комбинированные вакцины с большим числом компонентов, а также включающие ацеллюлярный (бесклеточный) коклюшный компонент с пониженной реактогенностью. Массовая вакцинопрофилактика коклюша была начата в СССР с 1959 года, что во много раз снизило заболеваемость и смертность от коклюша. Но, несмотря на высокий уровень охвата вакцинацией, коклюш сохраняет актуальность и его распространенность весьма велика.

Коклюш – это высококонтагиозная инфекция, вызываемая бактериальным возбудителем Bordetella Pertussis. Передается воздушно-капельным путем. Источником является больной клиническими формами инфекции, больной стертыми формами, а также бактерионосители [2]. Инфекция характеризуется цикличностью течения. Выделяют инкубационный период от 3 до 14 дней, ката-

ральный период – от 3 до 14 дней, период спазматического кашля – от 2-3 до 6-8 недель и более и период реконвалесценции от 2-4 недель до 6 месяцев.

Попадая в организм человека, возбудитель, выделяя бациллой токсин, воздействует на слизистую оболочку дыхательных путей и, тем самым, раздражает и спазмирует мелкие бронхи. Это, в свою очередь, раздражает рецепторы дыхательных путей, которые передают информацию по нервной системе в кашлевой центр головного мозга. Изнурительное и продолжительное воздействие вызывает неконтролируемый, приступообразный, сухой, длительный кашель. На пике приступа возможно апноэ – специфический симптом коклюша.

Клиническая картина коклюша различна. Первые симптомы можно принять за классическое проявление ОРВИ с температурой и кашлем, но возможно, что кашель окажется единственным проявлением, или заболевание будет протекать бессимптомно.

Степень тяжести определяется наличием и частотой репризов. У грудных детей редко встречается классический приступообразный кашель, чаще возникает апноэ, особенно на фоне недоношенности, внутриутробной инфекции, а также поражений ЦНС и пороков развития различных органов. Важно, что основной причиной инфицирования детей грудного возраста является отсутствие пассивного приобретенного иммунитета из-за отсутствия вакцинации по возрасту.

Известны случаи сочетанного течения коклюша с другими инфекционными заболеваниями. Наиболее значимыми вариантами микст-инфекции являются сочетание коклюша с цитомегаловирусной или респираторно-синцитиальной инфекцией.

Прводим анализ течения острой двухсторонней полисегментарной пневмонии у ребенка грудного возраста на фоне коклюша с отягощенным антенатальным анамнезом с подозрением на первичный иммунодефицит.

Мальчик Р. в возрасте 1 месяц с двухсторонней полисегментарной пневмонией на фоне коклюша, внутриутробной цитомегаловирусной инфекции. Из анамнеза жизни: ребенок 2019 г.р., (национальность – цыган) от первой беременности, протекавшей на фоне осложненного соматического анамнеза (мать в 17 лет прооперирована по поводу аденомы гипофиза, несахарный диабет, аплазия щитовидной железы, получает заместительную терапию). Роды 1, срочные, самостоятельные. При рождении масса 3200 г., длина тела – 51 см. На грудном вскармливании до 3 недель, затем искусственное (из-за отказа ребенка от груди).

При поступлении состояние ребенка тяжелое за счет ДН2 ст., непродуктивного спазматического кашля, апноэ, интоксикации. Госпитализирован в ОРИТ инфекционного корпуса ОДКБ№2, где находился 9 суток. Данные лабораторных показателей: гемограмма - гиперлейкоцитоз ($49{,}1 \times 10^9$/л), лимфоцитоз (80%), умеренный тромбоцитоз (587×10^9/л); повышение уровня СРБ (32,8 мг/л), повышение уровня трансаминаз (до 5 норм), умеренная гипопротеинемия (минимальный уровень общего белка – 48 г/л), повышение ЛДГ (до 1876 Е/л) и

лактата (до 4,1 ммоль/л); выраженная лейкоцитурия (до 11,7х10^6/л), протеинурия (до 0,15 г/л). Колебание КЩС от нормы до декомпенсированного респираторного алкалоза, с переходом в компенсацию.

Данные инструментальных исследований: рентгенография органов грудной клетки (признаки двухсторонней полисегментарной пневмонии), УЗИ почек (патологии не выявлено), НСГ (признаки субэпиндемальной псевдокисты левого бокового желудочка), ЭКГ (норма). Учитывая эпидемиологический анамнез (контакт с двоюродной сестрой, больной коклюшем), коклюш подтвержден методом ПЦР сыворотки крови. Для исключения ВУИ также проведена ПЦР сыворотки крови на ЦМВ, ВЭБ, ВГП 6 типа. На основании проведенного обследования был поставлен клинический диагноз: Коклюш типичный, период спазматического кашля, тяжелый, осложненный двухсторонней полисегментарной пневмонией с обструктивным синдромом, ДН-2 ст. Внутриутробная инфекция. ЦМВ.

После проведенного лечения (зондовое питание, оксигенотерапия увлажненным кислородом в течение 7 суток, инфузионная терапия, парентеральная антибактериальная терапия: цефотаксим, амикацин в высоких терапевтических дозах; ингаляционная терапия: пульмикорт) в компенсированном тяжелом состоянии был переведен в боксовое отделение для дальнейшего лечения. В отделении состояние оставалось тяжелым. В лабораторных показателях: длительно сохранялся умеренный лейкоцитоз (до 15,6х10^9/л), нормализация остальных показателей гемограммы; положительная динамика в биохимических показателях крови, снижение ЛДГ (до 586 Е/л), лактата (до 3,1 ммоль/л); нормализация показателей общего анализа мочи. Показатели иммунограммы: IgA – 0,75 г/л, IgM– 1,8 г/л, IgG – 5,62 г/л. Были проведены КТ грудной клетки в динамике, при этом инфильтративные и очаговые изменения в S2,6,8,10 справа и в S8,9,10 слева имели очень медленную положительную динамику с развитием пульмофиброза. Учитывая особенности клиники и данных дополнительных методов (в копрограмме - нейтральный жир) для исключения муковисцидоза проведена КТ органов брюшной полости, запрос результата неонатального скрининга, консультация генетика. Заболевание было исключено. Для подтверждения первичного иммунодефицита была взята кровь на определение KREC/TREC и отправлена в ФГБУ ФНКЦ им. Дмитрия Рогачева.

За время госпитализации получал антибактериальные и противогрибковые препараты (цефотаксим, амикацин, цефоперазонсульбактам, линезолид, мириксид, флюконазол), противовирусные (виферон 1, неоцитотект), ингаляционную терапию (пульмикорт).

На фоне проведенного комплексного лечения состояние ребенка стабилизировалось: купировались лихорадка, бронхообструкция, исчезли апноэ, сатурация - до 98%, начал прибавлять в весе, положительная рентгенологическая динамика. Сохранялся кашель с отхождением густой мокроты. Ребенок с положительной динамикой выписан под наблюдение участкового педиатра. Для окон-

чательного подтверждения первичного врожденного иммунодефицита ожидается вызов в ФГБУ ФНКЦ им. Дмитрия Рогачева.

Заключение

Клинический случай тяжелого течения двухсторонней полисегментарной пневмонии на фоне коклюша у ребенка грудного возраста с отягощенным антенатальным анамнезом (у мамы - несахарный диабет, аплазия щитовидной железы, внутриутробная инфекция) требует тщательного обследования ребенка для исключения первичного иммунодефицита.

Литература

1. Иммунопрофилактика и заболеваемость коклюшем. Настоящее и будущее. Чупринина Р.П., Озерецковский Н.А., Алексеева И.А. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 6 (79). С. 89-99.
2. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным коклюшем. // Красноярск. 2013

УДК 616.24-008.44

ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ НА ПРОГНОЗ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Мошурова Л.В., Леднева В.С., Хорошилова А.Н., Черкасова О.А., Попова М.В.
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

Дыхательные расстройства (ДР) имеют важнейшее значение в практике врача-педиатра, требуя зачастую особого внимания в диагностике и лечении. Синдром дыхательной недостаточности является специфическим для многих пульмонологических заболеваниях. Однако, ДР встречаются и при иных состояниях, в том числе при наследственных заболеваниях [1]. Нарушения функции дыхания могут сопровождать такие наследственные заболевания, как: синдром Мунье—Куна, синдром Вильямса—Кэмпбелла, синдром Картагенера, муковисцидоз, первичную легочную гипертензию, синдром Гудпасчера, синдром Марфана, синдром Элерса—Данлоса, синдром Роули—Резенберга, синдром Ретта, синдром Ослера—Рандю—Вебера, встречаются при синдроме Клайнфельтера и др. Данные заболевания являются следствием генетических мутаций или хромосомных аббераций и могут наследоваться как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно, а также сцеплено с полом [2]. ДР на фоне наследственных заболеваний могут манифестировать в любом возрасте, в некоторых случаях даже предшествовать иным клиническим проявлениям наследственного синдрома. При непосредственном поражении легочной ткани

и дыхательных путей нарушения функции дыхания проявляются рано и быстро прогрессируют вплоть до острых состояний, требующих неотложной помощи [3]. Но ДР могут развиваться и при нарушениях координации дыхания со стороны нервной системы, при этом патогенез таких расстройств будет иным.

В нашей практике встречались пациенты с развитием дыхательной недостаточности по различным сценариям. У некоторых детей ДР сопровождали нарушения других жизненно важных функций и протекали на фоне врожденных наследственных синдромов.

В качестве примера приводим клинический случай влияния синдрома ДР на течение и прогноз наследственного орфанного заболевания у пациентки с синдромом Ретта. Синдром Ретта относится к прогрессирующим наследственным заболеваниям, возникающим спорадически у девочек с дебютом в раннем возрасте (у мальчиков – очень редко). Он характеризуется регрессом психомоторного развития, аутистическим поведением, потерей навыков целенаправленного движения руками, специфическими мануальными автоматизмами, развитием эпилепсии и в дебюте заболевания – ДР, которые определены Всемирной ассоциацией по изучению синдром Ретта одним из 7 дополнительных диагностических критериев [4]. ДР проявляются периодически возникающими приступами апноэ во время бодрствования, гипервентиляцией, форсированным изгнанием воздуха и слюны.

Пациентка А., 2002 г. рождения. Из анамнеза известно, что ребенок от III беременности, протекавшей на фоне гестоза третьего триместра, III срочных физиологических родов. Первая беременность у матери завершилась рождением здоровой девочки, вторая – здорового мальчика. На момент третьей беременности возраст матери составлял 41 год. При рождении масса 3390г, длина тела – 54см, приложена к груди в родильном зале. Из роддома ребенок с матерью выписан домой на 6-е сутки.

В грудном возрасте физическое развитие девочки соответствовало возрасту, нервно-психическое - опережало сверстников на 1-2 эпикризных срока. На естественном вскармливании ребенок находился до 17 месяцев, прикормы вводились по возрасту. На первом году жизни мама отмечала у дочери появление сыпи в области щек, что было расценено педиатром, как проявления аллергического диатеза (пищевая аллергия), однако вакцинация ребенка осуществлялась без медицинских отводов.

В возрасте 2,2 лет ребенок получил ревакцинацию АКДС-вакциной, на что возникла патологическая местная реакция в виде гиперемии, отека и инфильтрации в области инъекции (более 8,0 см в диаметре). После разрешения местной реакции на вакцинацию у девочки начала проявляться неврологическая симптоматика, которая изначально определялась в виде спастического пареза левой руки, затем левостороннего парапареза, в последствии – спастического тетрапареза. Параллельно с развитием спастической диплегии у пациентки наблюдалась выраженная ретардация развития, отмечались симптомы аутоагрессии, а также периодически возникали приступы генерализованных судорог. Девочка неоднократно госпитализировалась в неврологическое отделение

ВОДКБ №1 с лечебно-диагностической целью, где, учитывая нарастающие стереотипные движения, эпилептические припадки и задержку психомоторного развития, был предположен синдром Ретта (2005 г.), пациентка направлена на медико-генетическое консультирование. Диагноз был подтвержден генетическим исследованием в МГНЦ РАМН (2007 г. – стандартная нонсенс-мутация: c.502c.-T; pR168X в экзоне 4 гена MeCP2).

С 2007 года девочка регулярно наблюдалась у педиатра и невролога (постоянно получала противосудорожную терапию с полным купированием судорог) по основному заболеванию, была неоднократно консультирована эндокринологом по поводу ожирения I-II степени и транзиторного гипотиреоза. Периодически отмечались аллергические реакции в виде обострения атопического дерматита на пищевые и пыльцевые аллергены, в последствии (с 2014 г. по данным амбулаторной карты и выпискам из стационара) появились признаки бронхообструктивного синдрома, девочка была отнесена к группе риска по развитию бронхиальной астмы.

В ноябре 2017 года у ребенка впервые возник приступ учащенного дыхания, сопровождающийся дистантными хрипами, адинамией и чувством страха, в связи с чем пациентка бригадой скорой помощи была доставлена в ОРИТ ОДКБ №2 в тяжелом состоянии за счет проявления ДН-II ст. У девочки была диагностирована ОРВИ риновирусной этиологии, осложненная развитием двусторонней пневмонией с ДН II-III ст. На 3-е сутки заболевания произошла дестабилизация состояния, ребенку потребовался перевод на ИВЛ. Экстубирована на 5-е сутки с восстановлением самостоятельного дыхания. Далее, в течение 10 суток, пациентке требовалось проведение постоянной оксигенотерапии с дотацией увлажненного кислорода, затем сатурация кислорода стабилизировалась, самостоятельное дыхание стало адекватным. Девочка была переведена в отделение паллиативной помощи, где находилась в течение 3-х месяцев и была выписана в состоянии клинического выздоровления.

С февраля 2018 года у девочки отмечалась прогрессия основного заболевания: отрицательная динамика массы тела, вновь возникли редкие судороги, снизилась двигательная активность, увеличились контрактуры в конечностях, спастика. До настоящего времени участились приступы ночного кашля со снижением сатурации кислорода.

В сентябре 2019 г. у ребенка вновь возник приступ одышки со снижением сатурации кислорода до 84% на фоне субфебрильной лихорадки. Дома самостоятельно предпринятая попытка купирования приступа ингаляцией беродуала через небулайзер оказалась безуспешной, в связи с чем машиной скорой помощи ребенок был доставлен в ОРИТ ОДКБ №2. По тяжести состояния в связи с острой внебольничной левосторонней пневмонией, ДН II-III ст. девочка была интубирована уже в 1-е сутки пребывания в ОРИТ и находилась на ИВЛ в течение 8 суток, затем экстубирована за счет восстановления самостоятельного дыхания. На лечении в ОРИТ девочка находилась 15 суток, получала инфузионную и антибактериальную терапию (цефтриаксон, ампициллин сульбактам, ципрофлоксацин, флюкорус), глюкокортикоиды (дексаметазон), противосудо-

рожые препараты (трилептал, конвулсофин), кардиотоническую поддержку, витамины, противовирусные препараты (виферон). Затем была переведена в отделение паллиативной помощи. Общее состояние тяжелое за счет поражения ЦНС и проявлений бронхообструкции: втяжение уступчивых мест грудной клетки при беспокойстве, снижение сатурации кислорода без физической нагрузки. У девочки отмечается частый влажный кашель с затруднением эвакуации мокроты. Неконтактна, взгляд фиксирует кратковременно, на внешние раздражители реагирует движением рук и ног. Кожные покровы чистые, бледные, на щеках - гиперемия и шелушение. Видимые слизистые чистые и влажные. Масса тела 22 кг., рост 146 см. Подкожно-жировой слой практически отсутствует. Лимфатические узлы не увеличены. Слизистая полости рта чистая, влажная, миндалины не увеличены, рыхлые. Носовое дыхание свободное. Язык влажный, обложен желтовато-белым налетом. Менингеальные знаки отрицательные. Выражен сколиоз. Одышка в покое не выражена, при беспокойстве до 24 в мин. В легких притупление перкуторного звука слева. Аускультативно дыхание жесткое, сухие рассеянные хрипы с обеих сторон. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот обычной формы, мягкий, пальпация безболезненная. Печень и селезенка не увеличены. Диурез не нарушен. Стул со склонностью к запорам. Функции тазовых органов не контролируются. Сон беспокойный в дневное и ночное время. Диагноз: Синдром Ретта. Спастический тетрапарез. Симптоматическая эпилепсия. Реконвалесцент пневмонии. Синдром дыхательных расстройств. ДН I ст. Атопический дерматит, неполная ремиссия. Эзофагит нижней трети. Поверхностный гастрит, бульбит, дуоденит. Белково-энергетическая недостаточность 3 ст. Деформирующий сколиоз.

В отделении паллиативной помощи ребенок продолжает получать антибактериальную терапию (ципрофлоксацин в/в, флуконазол в/в), противосудорожные препараты, ингаляционно через небулайзер ипратерол и пульмикорт, дотации увлажненного кислорода через лицевую маску при снижении сатурации ниже 95%, массаж, кинезитерапию, лечебное питание (ПедиаШур).

Заключение

Несмотря на проводимую симптоматическую терапию, течение ДР (на фоне выраженного сколиоза), как и основного заболевания, носит прогрессирующий характер. Наличие именно ДР по типу апноэ и гипервентиляции у больных с синдромом Ретта являются прогностически неблагоприятным симптомом.

Литература

1. Пат. RU 2 316 252 C2 РФ. Способ лечения дыхательных расстройств у больных с патологией кардиореспираторной системы / Гришин О.В., Гришин В.Г., Зинченко М.И., Зубков А.А.; опубл. 10.02.2008.
2. От симптома к диагнозу. Руководство для врачей / перевод с англ. Стерн С., Сайфу А., Олткорн Д. ГЭОТАР. - М.: Медиа, 2008 с.

3. Основы интенсивной терапии / под ред. Б. Маккормик, русская версия. - Архангельск. 2014.
4. Diagnostic criteria for Rett syndrome. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. Ann Neurol 1988;23(4):425-8.PMID:2454607.

УДК 616.24-002.511-022.36

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ. ТРУДНЫЙ ПУТЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Рахимова Г.Р., Шангина О.А.
ФГБОУ ВО КемГМУ Министерства Здравоохранения РФ, Кемерово

Туберкулез остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения в мире. Ежегодно заболевают туберкулезом 10 млн. человек, умирают от туберкулеза 1,2 млн. человек и еще 251 тыс. человек от ко-инфекции туберкулеза и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [1]. Россия в настоящее время входит в число 22 стран мира с наиболее высоким бременем по туберкулезу. Как следует из данных Минздрава России от 2019 г., Кемеровская область заняла третье место среди всех регионов России по заболеваемости туберкулезом. В Кузбассе на 100 тысяч человек приходится 93,7 заболевших туберкулезом. Несмотря на усовершенствование методов диагностики и лечения туберкулеза [1], несомненно данная проблема будет актуальна на протяжении многих лет.

В работе на клиническом примере продемонстрирована сложность дифференциально-диагностического поиска у этой категории пациентов. История болезни и лист назначения пациента находятся в пульмонологическом отделении ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского в декабре 2021 года.

Пациент В. 40 лет, поступил в отделение пульмонологии №1 в экстренном порядке 14.12.21 г. с жалобами на слабость, одышку, повышение температуры тела до 39.0 С и снижение аппетита.

Из анамнеза заболевания известно, что считает себя больным на протяжении 3-х недель, так же известно, в анамнезе ВИЧ на ВААРТ с 2014 г., пролечен от туберкулеза легких 2019 г. 14.12.2021г. доставлен в инфекционную больницу с диссеминированным процессом легких, ВИЧ 4ст. Однако, в связи с абдоминальным болевым синдромом, пациент был перетранспортирован в ГАУЗ ККБСМП с подозрением на острый аппендицит. В приемном отделении осмотрен и обследован хирургом, острая патология исключена. При осмотре было принято решение о проведении рентгенографии ОГК. По данным Р-графии рентгенологическая картина соответствует течению диссеминированного процесса в легких. Учитывая тяжесть состояния, госпитализирован в пульмонологическое отделение в красную зону. При поступлении общее состояние пациента тяжелой степени тяжести, обусловленное выраженным синдромом интоксикации, дыхательной недостаточности. Кожа бледная, сухая, акроцианоз. В сознании, энцефалопатичен, положение активное, питание: пониженное. Подкож-

но-жировой слой резко истончен, тургор снижен (рост 168 см, вес 50 кг, ИМТ 17.72). При осмотре определяется генерализованная лимфоаденопатия, лимфатические узлы плотно-эластичные, безболезненные. Дыхание через нос свободное. Язык влажный. Грудная клетка симметричная, участвует в акте равномерно. При перкуссии ясный легочной звук. При аускультации: дыхание ослабленное с обеих сторон. Крепитация. ЧД 18 в мин. Сатурация 94%. Шейные вены: не изменены. Границы относительной сердечной тупости: в пределах нормы. Ритм сердца: правильный. Тоны сердца: ясные, ритмичные. Пульс на лучевой артерии: 68 ударов в минуту; удовлетворительных качеств, шумы не выслушиваются. Живот мягкий, умеренно болезненный в проекции выступающего из-под края реберной дуги края печени, локального мышечного дефанса нет**.** Печень по краю реберной дуги, размеры по Курлову 15*11*9 см. Стул регулярный. В области поясницы видимых изменений не обнаружено. Почки пальпируются, безболезненные. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание свободное. Отёков нет.

Выставлен предварительный диагноз: Диссеминированный туберкулез легких. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелой степени тяжести. ДН1. Сопутствующий: ВИЧ 4 В стадии, фаза прогрессирования, на ВААРТ. Проводимое лечение: Антибактериальная терапия, противогрибковая и симптоматическая. На фоне проводимого лечения была отмечена положительная динамика. Параклинические исследования**:** В общем анализе крови: СОЭ-62 мм/час; Гемоглобин-90 г/л; Количество лейкоцитов-7.5 * 10^9; Количество эритроцитов-2.9 * 10^12; Цветовой показатель-0,9; Гематокрит=27.6%; Палочкоядерные нейтрофилы-6%; Сегментоядерные нейтрофилы-92%; Лимфоциты-1 %; Моноциты-1 %;

Электрофорез фракций белка: Общий белок-76 г/л (65-85); Альбумин-28.57 % (46.9-61.4); глобулин а1-7.62 % (2.2-4.2); глобулин а2-14.57 % (7.9-10.9); глобулин в-14.68 % (10.2-18.3); глобулин у-34.57 % (17.6-25.4);

Клинический анализ мокроты на КУМ: КУМ-отрицательно; Ферритин: Ферритин-1082 нг/мл (20-350); Д-димер ИФА -2891 нг/мл (0-250); Общая биохимия: Глюкоза крови-9.2 ммоль/л (3.9-6.1); Мочевина-13.7 ммоль/л (2.5-8.3);

Анализ спинномозговой жидкости: Калий-2.6 ммоль/л; Натрий-136 ммоль/л; хлориды-107 ммоль/л; Глюкоза-3 ммоль/л; Кальций-1.21 ммоль/л; Анализ крови на ВИЧ: ВГС положительно;

Исследование системы гемостаза: АПТВ, с=40.8 с; Протромбиновый индекс-78 %; МНО-1.11; Концентрация фибриногена в плазме-4.8 г/л;

Исследование гормонов: Прокальцитонин-11.6 нг/мл;

Исследование крови на ревмопробы: Кровь на СРБ -48 мг/л;

Электрокардиограмма: Ритм синусовая тахикардия с ЧСС 115 в мин. Электрическая ось сердца - вертикальная. Метаболические изменения в миокарде.

ЭХО-ДОППЛЕРКАРДИОГРАФИЯ: Л.Ж.(ФВ) 46 (N-60-70%) Расхождение листков перикарда по передней и задней стенкам ЛЖ 8 мм. ММЛЖ-170,4 г, ММЛЖ/ППТ-108,2 г/м2., ММЛЖ, гр/м2,7 - 40,2. Сократительная способность

миокарда умеренно снижена. Умеренный гидроперикард без признаков тампонады сердца.

УЗИ плевральных полостей: В плевральных полостях с обеих сторон визуализируется небольшое количество свободной жидкости, толщина полосок до 12-13 мм.

УЗИ органов брюшной полости: Печень увеличена в размерах преимущественно за счёт правой доли (КВР 165 мм). Желчный пузырь сокращён. ОЖП 5 мм. Поджелудочная железа нормальных размеров, контуры ровные, структура неоднородная, средней и пониженной эхогенности. Проток 1 мм. Селезенка увеличена в размерах 127*53 мм, в её структуре визуализируется одно округлое гипоэхогенное образование до 6 мм в диаметре (апостема?) без выхода на контур. Визуализируетсяся пакеты увеличенных лимфатических узлов парааортально и в проекции ворот селезёнки до 10*19 мм в диаметре**.** В полости малого таза визуализируется следы жидкости. Гепатоспленомегалия. Асцит. Очаговые образования печени, селезенки. Пакеты увеличенных лимфатических узлов. Полип желчного пузыря.

Консультация невролога: В позе Ромберга неустойчив.

В асептических условиях, под местной анестезией 2% раствором лидокаина, в промежутке L3-4 выполнен прокол дурального мешка иглой D:1,1мм. Получен бесцветный, прозрачный ликвор, ликворное давление в норме. Выведено 2 мл, отправлен на анализ. Отправлен на анализ: биохимия, клиника, на туберкулез, оппортунистические инфекции.

МСКТ-ОГК: Объем легких сохранен. В обоих легких по всем полям определяются множественные мелкие полиморфные очаги диссеминации без четких контуров, сливающиеся между собой в верхних долях в инфильтраты с полостями (сложно дифференцировать полости деструкции при туберкулезе и септические деструкции). Также в обоих легких по всем полям множественные полости деструкции размерами от 2 до 8 мм с толстыми стенками. В плевральных полостях следы жидкости, больше справа (до 9 мм в нижних отделах). Средостение срединно, не расширено. Лимфатические узлы средостения и легких не увеличены. Дегенеративные изменения позвоночника на исследуемом уровне. Заключение: Диссеминированный туберкулез легких. КТ-картина двусторонней септической эмболии.

МСКТ-ОБП и ЗП с болюсным контрастированием: Асцит. Гепатоспленомегалия. Множественное очаговое поражение печени и селезенки, вероятнее воспалительного характера по типу апостем. Немногочисленные кистозные очаги почек, вероятнее также как проявление острого 2-стороннего апостематозного пиелонефрита. КТ-картина 2-стороннего "psoas"-абсцесс. Признаки повышения давления в системе воротной вены. Выраженная лимфаденопатия забрюшинного пространства. 2-сторонний гидроторакс. Отек ПЖК.

Осмотр фтизиатром: ВИЧ-инфекция 4В стадия, прогрессирование на фоне начала АРТ. Диссеминированный процесс легких неуточненной этиологии (неспецифической? оппортунистической? туберкулезной?). Двусторонний малый

гидроторакс, гидроперикард, асцит, очаги печени и селезенки неуточненной этиологии.

Осмотр уролога: Диагноз: Сепсис. Psoas абсцесс с обеих сторон.

ПЦР мокроты на ДНК МБТ методом GeneXpert: отрицательно

Иммунограмма от 16.12.2021г.

CD3-105(32,65%), CD4-16,0(5,05%); CD8-74(22,95%); CD4/CD8-0,22

Исследование на оппортунистов: вирусная нагрузка-5110 к/мл, положительно ЦМВ, вирус Эпштейна-Барра, исследование ликвора методом ПЦР + CMV, toxoplazma gondii, candida albicans.

По данным посева пунктата из абсцесса поясничной области верифицирована микобактерия туберкулеза.

Диагноз основной: Диссеминированный туберкулез легких. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелой степени тяжести. ДН1.

Осложнения основного: Сепсис. Двусторонний абсцесс поясничной мышцы.

Сопутствующий: ВИЧ 4 В стадии, фаза прогрессирования (на ВААРТ иммуноблот от 15.01.2014г.) После полной верификации и стабилизация состояния, пациент был переведен в Кемеровский областной клинический фтизиопульмонологический медицинский центр для дальнейшего обследования и лечения.

Данный клинический случай еще раз подтверждает, всю сложность диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза, особенно у иммуннокомпроментированных пациентов в период пандемии COVID-19. Диссеминированный туберкулез легких (различные процессы, развивающиеся в результате распространения микобактерий туберкулеза гематогенным, лимфогенным и смешанными путями; протекает как острый, подострый и хронический) [2]. Туберкулез имеет широкий спектр клинических проявлений, выраженность которых зависит от тяжести течения заболевания и распространенности процесса. Характерные симптомы можно разделить на две основные категории: общие проявления (синдром интоксикации) и специфические симптомы, в зависимости от пораженного органа. Симптомы, как правило, развиваются постепенно. На ранних стадиях они могут быть минимальными и не давать возможности установить точную дату начала заболевания [3,4]. Синдром интоксикации наиболее часто представлен длительной умеренно выраженной лихорадкой, чаще субфебрильной, нарастающей в вечерние часы Лихорадка может не сопровождаться другими симптомами и относительно хорошо переноситься пациентом. При снижении температуры тела, как правило во время сна, происходит обильное потоотделение, что приводит к появлению симптома “ночных потов”. Могут присутствовать другие симптомы общей интоксикации, такие, как общая немотивированная слабость, повышенная утомляемость, потливость, снижение массы тела, головная боль, раздражительность [5,6]. Специфические симптомы многообразны. При поражении легких отмечается респираторная симптоматика.

Респираторная симптоматика включает в себя кашель, с мокротой или без, который может сопровождаться кровохарканьем, болью в грудной клетке. При обширном поражении легочной ткани или развитии бронхиальной обструкции развивается одышка [2]. Физикальное обследование выявляет ослабленное дыхание, влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы. Подтвердить или опровергнуть диагноз помогают следующие диагностические данные. Гемограмма на фоне диссеминированного туберкулеза легких претерпевает существенные сдвиги: лейкоцитоз сменяется лейкопенией, развивается лимфопения, эозинопения, нейтрофилез, тромбоцитопения, резко увеличивается СОЭ. В мокроте или смывах с бронхов микобактерии туберкулеза выявляются только у половины больных диссеминированным туберкулезом. При менингеальной форме с целью дифференциальной диагностики прибегают к люмбальной пункции и исследованию спинномозговой жидкости. Рентгендиагностика диссеминированного туберкулеза легких зависит от клинической формы заболевания. Признаками острого процесса служат наличие в обоих легочных полях множественных однотипных очагов, расположенных симметрично, в виде цепочки по ходу сосудов. При подострой диссеминации очаги имеют тенденцию к слиянию, возможно образование полостей распада. Для хронической диссеминации характерно асимметричное расположение очаговых теней, которые имеют разную форму, величину, очертания, интенсивность в зависимости от срока давности их возникновения. Рентгенография легких, как правило, дополняется линейной или компьютерной томографией [3]. В начале острой формы диссеминированного туберкулеза легких реакция Манту у больных бывает умеренно положительной или гиперергической, однако в дальнейшем угасает. При подостром и хроническом процессе выявляется слабоположительная или умеренно выраженная реакция на туберкулин [4]. При диагностической бронхоскопии на слизистой оболочке бронхов могут обнаруживаться туберкулезные бугорки. Эндоскопическое исследование позволяет произвести биопсию бронха, трансбронхиальную биопсию легкого или лимфатического узла, получить бронхоальвеолярный смыв для исследования на МБТ. ИФА-диагностика проводится для верификации диагноза у лиц из групп риска. Широкое применение квантиферонового теста и T-SPOT-диагностики сдерживается высокой стоимостью анализов. Больные с диссеминированным туберкулезом легких госпитализируются в стационар противотуберкулезного профиля. Специфическая химиотерапия назначается и контролируется фтизиатром. При впервые выявленном диссеминированном туберкулезе легких, независимо от формы, назначается рифампицин, изониазид и этамбутол (или стрептомицин); при массивном бактериовыделении или тяжелом течении добавляется четвертый препарат – пиразинамид [5,6]. Активная терапия продолжается до рассасывания очагов диссеминации, прекращения выделения микобактерий и закрытия каверн. После этого, еще 6-9 месяцев, лечение осуществляется двумя противотуберкулезными антибиотиками (изониазид+этамбутол, изониазид+пиразинамид или изониазид+рифампицин). В схему лечения острого диссеминированного туберкулеза легких включают кортикостероиды (преднизолон) и иммуномодуляторы (пре-

параты тимуса, альфа интерферон). В некоторых случаях (при сохранении полостей распада) прибегают к оперативной коллапсотерапии [6].

Заключение

Таким образом, данный клинический случай наглядно демонстрирует трудности дифференциального диагноза у пациента с диссеминированным туберкулезом в сочетании с ВИЧ–инфекцией, необходимость междисциплинарного подхода с вовлечением в процесс диагностики современных методов обследования и ряда узких специалистов.

Литература

1. Клинические рекомендации по туберкулез у взрослых 2020 г.
2. Перельман М. И., Богадельникова И. В. Фтизиатрия: учебник /- 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 448 с.
3. ЦНИИОИЗ/ Центр мониторинга по туберкулезу /Аналитические обзоры/ Ситуация по туберкулезу в 2018 года https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf (https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf)
4. Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Баласанянц Г.С. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – Издание третье РОФ – Москва, 2015 – 68 с.
5. Ерохин, В.В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза / Проблемы туберкулеза. – 2009г –№11. –С.3–8.
6. Яблонский П.К. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации [Электронный ресурс] - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Саркарова М.Р., Чамсутдинов Н.У.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) по определению GOLD (Global initiative for chronic obstructive lung disease) – это заболевание, характеризующееся не полностью обратимой бронхиальной обструкцией, которая обычно прогрессирует и является следствием атипичной воспалительной реакции легких на действие вредоносных частиц и газов. Кашель с мокротой и одышка являются основными симптомами заболевания, которые со временем неуклонно прогрессируют, приводя к инвалидизации. ХОБЛ вносит значитель-

ный вклад в хроническую заболеваемость и смертность, занимая 4-е место в мире по смертности в возрастной группе старше 45 лет. ХОБЛ характеризуется усиленной легочной и системной воспалительной реакцией, которая сохраняется после прекращения курения и может постепенно увеличиваться с течением времени. Хроническое воспаление дыхательных путей, сопровождающееся структурными изменениями и сужением мелких дыхательных путей, является ключевым патогенетическим механизмом ХОБЛ. Растет интерес к легочным биомаркерам как к механизму понимания и мониторинга воспаления дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ Как известно, объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) является наиболее широко используемым показателем для оценки тяжести ХОБЛ. Однако этот показатель плохо коррелирует с некоторыми симптомами и не отражает воспалительный статус. Более того, ОФВ1 обычно не используется во время острого обострения. Поэтому для помощи в диагностике и лечении необходимы другие биомаркеры**,** оценивающие иммунные механизмы, участвующие в неспецифической и специфической реакции на продолжающееся воспаление. Одним из таких маркеров является показатель отношения нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ). ОНЛ, получаемое при делении абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов крови, является недорогим и доступным в повседневной клинической практике маркером воспаления. ОНЛ–это быстрый, простой и недорогой показатель, который можно легко получить с помощью обычного клинического анализа крови. ОНЛ показало свою диагностическую и прогностическую значимость у пациентов с сердечно-сосудистыми, онкологическими, аутоиммунными, инфекционными заболеваниями и при определенных заболеваниях ЖКТ. Вызывают интерес исследования, посвященные изучению данного показателя у пациентов с ХОБЛ.

Согласно результатам обзора литературных источников, нами установлено, что показатель ОНЛ может быть рассмотрен в качестве перспективного маркера для диагностики обострения ХОБЛ, а также предиктора госпитальной и поздней смертности у данной категории пациентов. Пороговое значение уровня отсечения показателя ОНЛ в выявлении обострения ХОБЛ варьировалось в диапазоне от 3 до 4. Согласно объединённым данным усредненное пороговое значение показателя ОНЛ в прогнозировании риска госпитальной и поздней смертности у пациентов ХОБЛ составило 5,5 и выше. Выявлена значимая корреляция между показателем ОНЛ и клиническими/функциональными параметрами (ОФВ1, mMRC и индекс BODE) и стадией GOLD у пациентов с ХОБЛ, что позволяет предположить, что высокое значение показателя ОНЛ может быть связано с ухудшением одышки, клиническими показателями и степенью бронхиальной обструкции.

Показатель отношение нейтрофилов к лимфоцитам является маркером системного воспаления, который мы можем получить с помощью обычного клинического анализа крови. Неинвазивность, низкая стоимость и доступность являются главными преимуществами данного показателя. Анализ литературы показал его диагностическую и прогностическую ценность у пациентов с ХОБЛ.

Однако в исследованиях не был установлен единый уровень отсечения показателя ОНЛ, также большинство исследований носило ретроспективный характер, в связи с чем необходимо проведение крупных проспективных исследований в этом направлении.

ВОЗМОЖНОСТИ БРОНХОПРОВОКАЦИОННЫХ ТЕСТОВ В ДИАГНОСТИКЕ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Тайгибова А.Г., Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н., Надирова З.А.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

Дифференциальная диагностика бронхообструктивных заболеваний нередко представляет определенные сложности для практикующих врачей. Выявление и оценка выраженности нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) позволяет облегчить диагностический поиск и полноценно оценить тяжесть заболевания. Важной составляющей функционального диагноза и дифференциально-диагностического критерия ХОБЛ и бронхиальной астмы является степень нестабильности дыхательных путей, т. е. выраженность ответа на различные экзо- и эндогенные стимулы.

Бронхи человека способны реагировать на различные раздражители, попадание которых в бронхиальное дерево проявляется кашлем и возможно, бронхоспазмом. Это физиологически защитная реакция бронхов, позволяющая предотвратить попадание раздражителей в нижние дыхательные пути. Указанный физиологический защитный механизм и лежит в основе формирования бронхиальной гиперчувствительности (БГЧ) и бронхиальной гиперреактивности (БГР) [1, 11].

Изучение гиперчувствительности и гиперреактивности бронхов является необходимым для оценки их функционального состояния [2]. БГЧ и БГР являются важными патогенетическими механизмами, которые лежат в основе развития бронхоспазма. При этом важно определять разницу между БГЧ и БГР.

БГЧ, эта реакция бронхов на минимальные дозы раздражителей (химические, физические, фармакологические и др.) приводящих к снижению бронхиальной проходимости на 20% и более.

БГР - это выраженная реакция бронхов на различные раздражители, которая приводит к падению показателей бронхиальной проходимости на 35% и более.

БГР является повышенным ответом бронхов на действие очень низких концентраций раздражителей (ацетилхолина, метахолина и др.). При этом у здоровых лиц введение в бронхи тех же концентраций раздражителей, не вызывает клинически значимого снижения бронхиальной проходимости [3, 4]. Таким образом, БГР представлена максимальной степенью чувствительности бронхов к неспецифическим раздражителям, таким как метахолин, гистамин, лейкотриены, простагландины, физическая нагрузка, холодный воздух и т.д. [5]

БГР проявляется характерными клиническими симптомами, а именно экспираторной одышкой, свистящим дыханием. В ряде случаев БГР клинически не

проявляется, т.е. протекает со скрытым бронхоспазмом. Выявить БГР можно с помощью специальных провокационных проб с исследованием ФВД [6, 7 , 8].

Провокационные пробы делятся на специфические и неспецифические. Специфический бронхиальный ответ можно оценить с помощью провокационного ингаляционного теста со специфическим антигеном. В данном случае в патогенезе бронхоконстрикции ведущими являются иммунные реакции немедленного, или замедленного типа.

Неспецифическую БГР оценивают прямым или непрямым путем. Прямым путем БГР выявляется с помощью провокационных тестов с использованием брохоконстрикторов (ацетилхолин, гистамин, метахолин, обзидан, простагландин $F_{2ά}$) [9]. Реакция оценивается по выраженности бронхоспазма в ответ на воздействие бронхоконстрикторов на бронхи. БГЧ определяется снижением показателей бронхиальной проходимости на 20% и более, а БГР – на 35% и более от исходной. БГР и ее степень определяется также по увеличению угла наклона альфа ά (кривая доза-эффект), построенного в ходе провокационного теста [8, 9, 10].

С целью изучения функционального состояния холинергических, адренергических и простагландиновых рецепторов бронхов нами проводятся бронхоконстриктивные ингаляционные пробы с бронхопровокаторами: ацетилхолином, обзиданом и динопростом (простагландином $F_{2ά}$) соответственно.

Холинергические нарушения в бронхах выявляются при проведении бронхопровокационных тестов с использованием ацетилхолина или его синтетических аналогов (карбахол и метахолин). Ацетилхолин оказывает раздражающее действие на всех уровнях бронхиального дерева, но преимущественно на крупные бронхи.

Для выявления адренергических нарушений в качестве бронхопровокатора используют обзидан, который, блокируя бета-адренергические рецепторы бронхов, позволяет судить о степени адренергического дисбаланса. Бронхопровокационный тест с обзиданом приводит к снижение бронхиальной проходимости на всем протяжении бронхиального дерева, но преимущественно на уровне мелких бронхов.

Для выявления и изучения нарушений простагландиновых рецепторов бронхов используют бронхопровокационные тесты с простагландином $F_{2ά.,}$ который преимущественно вызывает обструкцию на уровне мелких бронхов, однако действует он и на крупные бронхи.

Для проведения ингаляционных проб используются различные модификации небулайзеров (компании OMRON и другие). За сутки до проведения проб отменяются лекарственные препараты, которые могли влиять на результаты спирометрических исследований: бета-блокаторы, М-холиноблокаторы (атропин, платифиллин и др), препараты из групп простагландинов (мизопростол, динопрост и др). Предварительно до пробы снимается исходная спирограмма и при нормальных показателях бронхиальной проходимости, в качестве плацебо через небулайзер проводится ингаляция 0,9% изотонического раствора хлорида натрия. При отсутствии снижения показателей бронхиальной проходимости проводятся ин-

галяции бронхопровокаторов с 5-ти минутными интервалами в возрастающих дозировках. Измерения показателей бронхиальной проходимости проводятся после каждой ингаляции бронхопровокатора.

Гиперчувствительность бронхов определяется той минимальной дозой бронхопровокатора, которая приводит к падению $ОФВ_1$на 20% и более, т.е. пороговая доза бронхопровокатора должна составлять 20% ($ПД_{20}$) и более.

Гиперреактивность бронхов определяется той дозой бронхопровокатора, которая приводит к снижению показателей бронхиальной проходимости на 35% и более. Чем меньше доза бронхопровокатора, вызывающая снижение показателей бронхиальной проходимости на 35% и более, тем сильнее у больного выражена гиперреактивность бронхов. При нормальной реактивности бронхов бронхопровокаторы в тех же концентрациях не вызывают клинически значимых реакций.

Тест прекращается, когда показатели бронхиальной проходимости и в первую очередь $ОФВ_1$ снижается на 35% и более и/или при появляются клинические симптомы бронхоспазма (приступ затрудненного дыхания, дискомфорт в грудной клетке, кашель, рассеянные сухие свистящие хрипы в легких). При появлении вышеуказанных симптомов больным проводится небулизация беродуала для снятия бронхоспазма.

При правильном проведении ингаляционно - провокационные пробы совершенно безопасны и каких-либо осложнений не вызывают, так как инструментально выявляемая обструкция бронхов появляется значительно раньше, чем клинические проявления бронхоспазма. При последовательном увеличении концентрации бронхопровокаторов, начиная с минимальных доз, можно избежать клинически значимых проявлений бронхоспазма. Противопоказания к проведению бронхопровокационных тестов можно разделить на абсолютные и относительные.

Абсолютными противопоказаниями к проведению бронхопровокационных тестов являются: ОФВ1 <50% от должного или <1 л, тяжелый приступ стенокардии или инфаркт миокарда в течение последних 3 мес, аневризма аорты или церебральных сосудов, неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое АД >200 мм.рт.ст. и/или диастолическое АД>>110 мм рт. ст.). Относительными противопоказаниями к проведению бронхопровокационных тестов являются: ОФВ <60% от должного, невозможность выполнить спирометрические тесты с должным качеством, выраженный бронхоконстрикторный ответ на ингаляцию растворителя (например, падение ОФВ1>10% от исходного уровня при ингаляции физ. раствора), инфекции респираторного тракта за последние 2-6 недель, беременность, кормление грудью [6].

Литература

1. Деев И.А., Петрова И.В., Кармалита Е.Г., Петровский Ф.И., Огородова Л.М. Гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме: основы патогенеза // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. - №4. – С. 65-74.

2. Минкаилов К-М.О, Чучалин А.Г., Пашкова Г.Л. Комплекс ингаляционных провокационных проб для выявления скрытой стадии нарушения бронхиальной проходимости (методические рекомендации). – М., 1981. – 11 с.
3. Абросимов В.Н., Порядин В.Г. Воспаление и гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме //Тер. арх. – 1994-№11. – С.60-64.
4. Черняк А.В., Савельев Б.П., Реутова В.С., Ширяева И.С. Гиперреактивность бронхов по ингаляционному тесту с гистамином у детей и подростков // Медицинский научный и учебно-методический журнал. - 2001. - № 5. - С. 121-146.
5. Черняк А.В., Пашкова Т.Л. Бронхиальная гиперреактивность: механизм развития и ее изменение //Бронхиальная астма /Под редакцией А.Г.Чучалина.-М.: Агар,1997.-Т.1.-С. 343-356.
6. Калманова *Е.Н.* Ингаляционные провокационные тесты *в* пульмонологической практике // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2004. - № 3 - С. 34-37.
7. Клиническая аллергология и иммунология / Руководство для практикующих врачей. Под ред. Горячкиной Л.А. – М.: Изд-во «Миклош», 2009 – 432с.
8. Минкаилов К.О., Абуева Р.М., Минкаилов Э.К., Чамсутдинов Н.У. Бронхиальная астма и аллергические заболевания. – М.: «Медицина». – 2008. - 200 с.
8. Абуева Р.М. Функциональное состояние холинергических и адренергических рецепторов у лиц с предастмой и факторами риска развития бронхиальной астмы: Дис. ... канд.мед.наук.- М, 1989. -133 с.
9. Минкаилов К-М.О, Чучалин А.Г., Пашкова Г.Л. Комплекс ингаляционных провокационных проб для выявления скрытой стадии нарушения бронхиальной проходимости (методические рекомендации). – М., 1981. – 11 с.
10. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. «РМЖ» № 2000 - 12 -С. 510.
11. Тайгибова А.Г., Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н., Ахмедова П.Н., Ханзаева Р.М., Рамазанов М.М., Рамазанова О.Г. Механизмы развития гиперреактивности бронхов // Современные наукоемкие технологии. 2010. № 2. С. 115-117.

УДК: 616.24-007.272-036.12-06-616

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И АНЕМИЕЙ

Талыкова М. И., Крючкова А.В.
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в России, как и во всем мире, является одной из самых актуальных медико- социальных проблем в силу большой распространенности и неблагоприятного прогноза заболевания [1,3,7]. В настоящее время в фокусе медицинских проблем стала гендерная медицина в связи с клиническими наблюдениями, свидетельствующими о различной реак-

ции на фармакологические воздействия у мужчин и женщин. Особое внимание привлекает проблема гендерной медицины при ХОБЛ. По данным многоцентровых научных исследований количество женщин, умирающих от ХОБЛ, в настоящее время превосходит количество мужчин. На сегодняшний день, несмотря на достижения современных методов лечения, эффективность терапии системных проявлений ХОБЛ остается невысокой. Одной из причин, препятствующей достижению убедительных результатов лечения, является отсутствие индивидуального подхода в терапии с учетом гендерного диморфизма клинических проявлений заболевания [6]. Анемия у больных ХОБЛ представляет одно из важных системных проявлений заболевания. Было доказано, что анемия связана с длительным сроком госпитализации, снижением способности к физической нагрузке и служила неблагоприятным прогностическим фактором смертности [2,4,5]. Однако, сведения о распространенности анемии при ХОБЛ носят противоречивый характер. Сообщения о результатах терапии анемического синдрома при ХОБЛ единичны. Тактика лечения анемии с учетом гендерных особенностей ее эффективности при хронической обструктивной болезни легких практически не разработаны.

Цель исследования: изучить клиническую эффективность препаратов эритропоэтина и препаратов энтерального железа в терапии ХОБЛ с синдромом анемии с учетом гендерных различий пациентов.

Материал и методы

Проведен анализ 277 историй болезни пациентов с диагнозом ХОБЛ II и III стадии в периоде обострения, из них 130 женщин, и 147 мужчин, в возрасте от 40 до 80 лет, для выявления сопутствующего анемического синдрома и дальнейшего формирования групп наблюдения. Выявлено 74 больных ХОБЛ II и III стадии с анемией - 44 женщины и 30 мужчин. В дальнейшем проведено обследование 129 больных: 74 пациентов основной группы, состоявшей из 11 человек с анемией хронического заболевания и 63 - с железодефицитной анемией. Группа контроля представлена 55 больными ХОБЛ II и III стадии без анемии, из них 26 мужчин и 29 женщин**.**

Критерии включения в основную группу ХОБЛ II и III стадии с анемией: наличие достоверных клинических и инструментальных признаков ХОБЛ II и III стадии, согласно критериям GOLD последней редакции; гематологические критерии анемии (ВОЗ,2001 г.): уровень гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин; наличие абсолютного железодефицита, при этом уровень снижения ферритина менее 10 мкг/л у женщин и менее 20 мкг/л у мужчин, повышение трансферрина более 3,8 г/л; добровольное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Обследование больных состояло из комплекса клинических, инструментальных и лабораторных методов. Оценка КЖ проводилась по опроснику SF-36, рассчитывали сводное заключение по физическому и психическому компонента здоровья.

Статистическая обработка результатов с использованием программ Excel 2010, Statistica 6.1 и Stat Graphics. При использовании критерия Стьюдента для достоверности различий уровень критической значимости (p) был принят равным 0,05, применяли корреляционный анализ (по Пирсону) для определения степени статистической связи между показателями.

Результаты исследования и их обсуждение

У больных ХОБЛ с анемией железодефицитный ее вариант (ЖДА) встречался статистически достоверно чаще у 63 (85,1%): у 39 (61,9%) женщин и 24 (38,1%) мужчин. У 11 (14,9%) больных верифицирована нормохромная нормоцитарная анемия, имеющая параметры, характерные для анемий хронических заболеваний (АХЗ). Частота ЖДА у больных обоего пола коррелировала с возрастом, была преимущественно среднетяжелой; при этом средняя степень тяжести статистически чаще подтверждалась у женщин 24 (61,5%) из 39 пациенток, у мужчин преобладал легкий вариант железо дефицита 14 (58,3%) из 24 больных. Пациентам с ЖДА и АХЗ в стадию коррекции назначали антианемическую терапию эритропоэтином (ЭПО) доза 50 МЕ/кг 3 раза в неделю до достижения целевых показателей гемоглобина и гематокрита. Целевыми значениями гематокрита были 35% у женщин и 39% у мужчин, гемоглобина 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин. В ходе лечения еженедельно контролировали темпы прироста гематокрита и гемоглобина. В комплексной терапии больных ЖДА использовали комбинированный препарат железа – сорбифер дурулес в дозе 1 т. (100 мг элементарного железа) 1-2 раза в сутки. Курс лечения сорбифером осуществлялся 3 месяца в дополнении к терапии ЭПО. Поддерживающая терапия сорбифером продолжалась до 4-6 месяцев в половинной дозе от дозы коррекции. В периоде стабилизации эритропоэтин назначали 1 раз в неделю в течение 3 месяцев, в индивидуальной дозе для поддержания целевых параметров гематокрита и гемоглобина. Поддерживающая доза была более низкой дозы по сравнению с той, которая была необходима на стадии коррекции. Использовали рассчитанные математические модели зависимости дозы эритропоэтина от уровня гемоглобина и могли прогнозировать дозу ЭПО. При этом удавалось надежно поддерживать стабильные параметры гемоглобина и гематокрита. Гемоглобин гематокрит, среднее количество эритроцитов, ферритин, сывороточное железо достигали достоверно более высоких значений через 3 месяца терапии. Оценка результатов исследования одышки по шкале Борга после завершения антианемической терапии позволила выявить достоверное уменьшение этого параметра, как у мужчин, так и у женщин. При этом у женщин этот параметр позитивно достоверно отличался от динамики изменений у мужчин. Через 12 месяцев наблюдения отмеченная закономерность положительной динамики подтверждалась, и показатели одышки оставались на уровне более низком, чем исходные, как у женщин, так и мужчин ос-

новной группы, с лучшими показателями у лиц женского пола. Исследование теста шестиминутной ходьбы через 12 месяцев установило, что по сравнению с исходными данными у пациентов основной группы толерантность к физической нагрузке увеличилась на 6,7%, без регистрации гендерных отличий, в контрольной группе достоверных отличий от исходных значений не получено. На момент завершения исследования в основной группе была больше доля пациентов без обострений по сравнению с группой контроля, различия уровня статистической значимости. При этом длительность госпитализаций в основной группе была меньше в среднем на 3 суток. По данным исследования качества жизни, по сравнению с мужчинами женщины имели достоверно более низкую категорию психического здоровья, связанную с угнетенным эмоциональным фоном и тревожностью. В результате проведения комплексной терапии произошли положительные статистически значимые изменения следующих доменов: повысилась физическая активность, снизилось влияние физических факторов на ограничение жизнедеятельности, уменьшились эмоциональные проблемы, отмечали статистически достоверное уменьшение тревожности, депрессии у женщин. В целом по группе улучшилось психическое здоровье и общее здоровье на 25%.

Заключение

Разработанный способ лечения больных хронической обструктивной болезнью легких и анемией: дифференцированная терапия сорбифером и низкими дозами эритропоэтина, с учетом пола и степени тяжести анемии, нормализуя клинические, функциональные и лабораторные показатели, повышает толерантность к физической нагрузке, сокращает длительность и частоту обострений заболевания и позволяет повысить качество жизни, данной категории пациентов. Эффективность предложенного варианта терапии анемического синдрома у больных ХОБЛ доказана сокращением длительности периодов обострения заболевания, что позволило сократить и сроки госпитализации, при отсутствии побочных эффектов антианемической терапии. Внедрение в практику результатов исследования позволяет реализовать персонализированный гендерный подход к терапии больных ХОБЛ и анемией.

Литература

1. Абросимов, В. Н. Реабилитация больных ХОБЛ / В. Н. Абросимов. - Москва: ГЭОТАР Медиа, 2016. - 112 с.
2. Дворецкий Л.И. Анемия у больных хронической обструктивной болезнью легких: коморбидность или системное проявление? / Л. И. Дворецкий // Пульмонология. - 2012. - №2. - 5-11.

3. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений / Айсанов З. Р., Авдеев С. Н., Архипов В. В. и др. // Пульмонология. - 2017. - № 1. - С. 13-20.
4. Патент №2576837 Российская Федерация. Способ улучшения качества жизни и увеличение периода ремиссии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент на изобретение /М.И. Ульянова, В.М. Провоторов; правообладатель ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Заявл. 13.11.2014; опубл.10.03.2016// Бюл. -№7.
5. Ульянова М.И. Синдром анемии у больных хронической обструктивной болезнью легких/ М.И. Ульянова // Врач-аспирант. -2011.-№4.1(47).-С.200-204.
6. Хроническая обструктивная болезнь легких / науч. ред. С. И. Овчаренко. - 2-е изд., стереотипное. - М.: Атмосфера, 2011. - 568 с.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised. 2017 // www.goldcopd.com. (http://www.goldcopd.com

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА ТИОУРЕИДОИМИНОМЕТИЛПИРИДИНИЯ ПЕРХЛОРАТ В ОТДЕЛЕНИИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

А.В.Ткачев, Т.А.Задремайлова
Краевой клинический противотуберкулёзный диспансер, Ставрополь

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) по-прежнему представляет собой кризисную ситуацию и угрозу безопасности в области здравоохранения. В 2019 г. было выявлено и поставлено на учет в общей сложности 206 030 человек с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или с устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ), что на 10% больше, чем в 2018 г. (186 883 человека) [ВОЗ, 2020]. Эффективное лечение больных туберкулезом, а так же с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) – неотъемлемое условие для достижения эпидемического благополучия по данному заболеванию. Расширение спектра лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* крайне плохо сказывается на результатах лечения [1]. Лечение туберкулеза с ШЛУ возбудителя ограничено из-за ряда причин. Поэтому разработка наиболее эффективных режимов химиотерапии и мониторинга результатов лечения ШЛУ возбудителя туберкулеза является актуальной задачей фтизиатрии. [2]

С 2013 года в РФ после регистрации препарата Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат появилась возможность его применения в клинической практике при лечении туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя.

Цель исследования: оценка эффективности лечения больных туберкулезом легких с пре- ШЛУ и ШЛУ возбудителя с применением препарата Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат в условиях стационара.

Материалы и методы

Анализ проведен на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» в период с 2017-2018 гг. (г. Ставрополь). Проведена оценка эффективности лечения 19 пациентов: 4 женщины и 15 мужчин в возрасте от 18 до 60 лет. Из них имели клинические формы туберкулеза легких: инфильтративный туберкулез – 10 пациентов (52,6%); диссеминированный туберкулез – 6 пациентов (31,6%), фиброзно-кавернозный туберкулез - 2 пациента (10,5%); казеозная пневмония - 1 пациент (5,2%). Всем больным проведено исследование тестом лекарственной чувствительности (ТЛЧ) мокроты к препаратам первого и второго ряда. Данные результаты получены культуральными методами на жидкой питательной среде в системе с автоматизированным учетом роста микроорганизмов и плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена методом абсолютных концентраций. Каждый пациент обследован общеклиническими методами: общий анализ крови, мочи, развернутый биохимический показатель, электрокардиография, рентгенологический метод (компьютерная томография), проведены консультации узких специалистов по показаниям. При анализе спектра лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* у всех пациентов имелась пре-ШЛУ либо ШЛУ возбудителя. (см. таблицу)

Таблица

Спектр лекарственной устойчивости	H+R+Ofl+E/Eti/Pas/Cs	H+R+Am/Cm+E/Eti/Pas/Cs
Пре-ШЛУ	3 пациента	5 пациентов
Спектр лекарственной устойчивости	H+R+Ofl+ Am/Cm /K+E/Eti/Pas/Cs	
ШЛУ	11 пациентов	

Препарат Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат назначался в дозировке 400 мг в сутки длительностью 8 месяцев лечения в интенсивной фазе. В схему лечения кроме Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората были включены препараты, к которым была сохранена лекарственная чувствительность. Хирургическое лечение пациентов применялось по показаниям, предварительно проводилась консультация торакального хирурга. Так же по возможности проводилась установка клапанного бронхо-блокатора (КББ) с наложением искусственного пневмоперитонеума.

Критерии включения: возраст от 18 до 60 лет; наличие пре-ШЛУ и ШЛУ ТЛЧ в исследовании мокроты; деструктивный процесс в легочной ткани. Критерии исключения: наличие ВИЧ статуса, хронической почечной недостаточности, декомпенсированного сахарного диабета.

Эффективность терапии оценивали согласно стандартам: купирование интоксикации, прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада с учетом оперативного лечения и КББ.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе лабораторных данных на фоне лечения пациентов с использованием Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората к 4-ому месяцу приема стабилизировались показатели лейкоцитарной формулы крови, стойкое повышение гемоглобина на 15-20%, стойкое снижение СОЭ. Это свидетельствует о снижении активности воспалительного процесса. При анализе клинической картины отмечалось к концу первого месяца приема перхлозона: уменьшение симптомов интоксикации у 80% пациентов: в виде урежения приступов кашля у 65%, в 90% случаев пациенты отметили снижение утомляемости, повышение работоспособности. Прекращение бактериовыделения методом посева достигнуто у 8 больных (42%) к концу 3 месяца приема препарата, по истечению 6 месяцев лечения бактериовыделение прекратилось у 16 больных (84%), у 2 пациентов (10,5%) случаев на фоне лечения сохранялось бактериовыделение. С учетом применения дополнительных методов лечения в 31,6% случаях проведена установка КББ, применен хирургический метод лечения у 2 больных (10,5%). В фазе продолжения Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат не назначался.

Нежелательные побочные реакции на фоне приема Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората отмечались в 63,1% случаях, их можно разделить на обратимые и необратимые. Обратимые нежелательные побочные реакции наблюдались в 75% случаях, устранялись путем назначения дезинтоксикационной терапии, витаминотерапии группы В, гепатопротекторов, что позволило купировать побочные действия без отмены противотуберкулезных препаратов. В 25% не купируемые побочные реакции: острая почечная недостаточность с выраженными болями в поясничной области, стойкое нарастание креатинина крови, мочевины, что привело к отмене препарата.

Выводы

1. Включение в схему лечения препарата Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в интенсивной фазе в V режиме химиотерапии в комплексном лечении и с использованием метода клапанной бронхоблокации, хирургического метода позволило достигнуть эффективности лечения в исследуемой группе по критерию прекращения бактериовыделения на уровне 84% и по критерию закрытия полостей распада на уровне 42%.

2. Удовлетворительная переносимость препарата в суточной дозировке 400 мг позволяет применять препарат Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат в схемах лечения у пациентов с пре-ШЛУ и ШЛУ туберкулеза, так как развивающиеся побочные реакции в 75% купировались и не требовали отмены препарата.

Литература

1. Falzon D., Gandhi N., Migliori G. B. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42, № 1. – P. 156-168. doi: 10.1183/09031936.00134712.
2. Гайда А. И., Свешникова О. М., Верховая В. Н., Махмаева С. В., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 5-10. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10

УДК: 614.39

ПРОФИЛАКТИКА И ОРГАНИЗАЦИЯ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В УЗБЕКИСТАНЕ

Турдиев Ш.М. Ахмадалиев Р.У.
Ферганский филиал Ташкентской медицинской академии,
Узбекистан, Фергана

Туберкулёз и сегодня продолжает оставаться серьёзной медицинской и социальной проблемой в мире, в связи с различными факторами, влияющие на развитие этой болезни. По расчётным данным ВОЗ, если в целом ситуация по туберкулёзу и стабилизируется, то во всем мире нарастает частота лекарственно-устойчивых форм туберкулёза и сочетания ВИЧ и туберкулёза.

Цель исследования: проведение анализа в динамике уровня заболеваемости и смертности населения Республики Узбекистана за период с 91-х до 2018 года.

Материалы и методы

Проведено сплошное ретроспективное исследование динамики уровня заболеваемости населения в Республике Узбекистан за годы независимости методам статистического наблюдения (выкопировка из отчетных данным материалам Республиканского статистического управления).

Результаты исследования и их обсуждение

О недостатках диагностики туберкулеза свидетельствуют динамика основных эпидемиологических показателей и следующие факты: анализ случаев впервые выявленного туберкулеза легких показал, что 9,4% больных выявляются с запущенными формами туберкулеза, 14,3% умерших болели до 1 года, у 1/3 впервые выявленных определяется деструкции.

Наиболее пораженные регионы –Приаралье, Бухара, Сыр-Дарья, Самарканд. Так, на заседании штаба Минздрава РУз в 2018 году ситуация в РКК оценена как эпидемия: болезненность-212, заболеваемость-99,2, смертность-31,6 .

Установлено, что у детей не имеющих кожных прививочных знаков инфицированность в 3 раза, а выявляемость туберкулеза в 6 раз превышает аналогичные показатели у лиц с кожными прививочными знаками.

У больных туберкулезом детей в 35- 40%, у больных туберкулезным менингитом детей 80-85% отмечено отсутствие поствакцинных рубчиков. Качественное проведение вакцинации и ревакцинации снижает заболеваемость туберкулезом у детей в 23 раза и предупреждает развитие тяжелых форм туберкулеза.

Заключение

В результате уменьшения профилактических флюрографических обследований и роста заболеваемости туберкулезом, увеличилось число впервые заболевших туберкулезом. обращающихся за медицинской помощью в первичное медицинское звено: ГВП, СВП. В связи с этим врачи общей практики должны в достаточной степени владеть методами диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза легких и других локализаций.

Причинами ухудшения эпидемиологической обстановки по туберкулезу являются:

1.Недостаточная укомплектованность кадрами фтизиатрических учреждений, связанная с миграцией русскоязычного населения и недостаточной подготовкой фтизиатрических кадров в Узбекистане в последние 10 лет. Укомплектованность кадрами фтизиатрических учреждений в 2000-2018гг. в целом по республике едва достигло 58%, а в отдельных областях-39-55%.

2.Недостаточно активное участие в борьбе с туберкулезом учреждений общей лечебной сети. Работа по активному выявлению и профилактике туберкулеза немыслима без активного участия общей лечебной сети. Недостаточная фтизиатрическая настороженность терапевтов, недостаточное материально-техническое обеспечение флюрографической службы обусловили неэффективность профилактических обследований на туберкулез.

3.Уменьшение иммунной прослойки среди детского населения, связанное с низким охватом специфической профилактикой. Это привело к росту заболеваемости туберкулезом среди детей. Так в 1997 году 20% впервые

выявленных больных туберкулезом составили дети. Выросла заболеваемость среди контактных, увеличилось число случаев семейного туберкулеза (2011-2018г.)

4. Разрыв устоявшихся экономических связей в новых экономических условиях обусловил недостаточную обеспеченность фтизиатрических учреждений противотуберкулезными препаратами.

5. Недостаточно сбалансированное питание определенных слоев населения. Эта причина особенно значима в районах экологических катастроф, где ухудшение эпидемиологической обстановки по туберкулезу особенно заметно, т.к. туберкулез проблема не только медико-биологическая, но и социальная.

6. Неблагополучная эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в животноводстве. По данным 2018 г 3% поголовьяскота поражено туберкулезом, что сказалось на эпидемиологии туберкулеза среди людей. В хлопководческих районах у 4-7%, в животноводческих-у 9-13% больных туберкулезом определяется бычий тип МБТ.

7. Рост иммунодефицитных состояний первичных и вторичных, а также заболеваний сопровождающихся нарушениями иммунной системы. Среди них следует отметить такие патологии: как сахарный диабет, язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки, наркоманию. Немаловажное значение для эпидемиологии туберкулеза имеют широкое применение в медицинской практике иммунодепрессантов, лучевой терапии, кортикостероидов.

Совершенствование борьбы с туберкулезом требует участие врачей общего профиля, которые должны выполнять следующие задачи:

1. Раннее и своевременное выявление больных туберкулезом.

2. Формирование групп риска по туберкулезу, проведение мероприятий по профилактике и раннему выявлению туберкулеза у них.

3. Обеспечение полноценного охвата детей специфической профилактикой.

4. Своевременная диагностика туберкулеза у лиц, обратившихся за медицинской помощью и имеющих клинические проявления туберкулеза.

5. Анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу, планирование противотуберкулезных мероприятий на основе анализа эпидемиологических показателей и полноценное выполнение их.

6. Проведение среди населения санитарно-просветительской работы по туберкулезу.

7. Тесное сотрудничество с противотуберкулезными диспансерами, полноценная осведомленность о больных туберкулезом и очагах туберкулезной инфекции.

8. Участие в разборах поздно выявленных случаев туберкулеза.

Основной задачей ВОП в санитарной профилактике является санитарно-просветительная работа, освещающая вопросы профилактики, раннего выявления туберкулеза и его диагностики.

Литература

1. Женщины и мужчины 2015. Госкомитет Республики Узбекистан по статистике. Ташкент, 2018, с.42.
2. Статистический ежегодник регионов Узбекистана. Ташкент, 2018, с. 26.
3. Чучалин А.Г. Белая книга: пульмонология. Пульмонология 2004.
4. Архипов В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: фармакоэкономические аспекты. Пульмонология 2010.
5. С.Н.Безносова, Ю.А.Березанцев, Д.В. Винаградов-Волжинский. Эпидемиология. Ленинград «МЕДИЦИНА», 1973.

УДК: 616.37-008.6-082-053

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Ульянова Л.В., Леднева В.С.
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

Важной и окончательно нерешенной проблемой комплексного лечения больных с муковисцидозом (МВ) остается коррекция нутритивной недостаточности, ухудшающей тяжесть течения заболевания и способствующей развитию осложнений. Заболевание сопровождается агрессивным бактериальным процессом высокой степени активности и выраженной хронической внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, что предопределяет возможность значительных трофических расстройств [1,2,3,4]. Недостаточность питания у детей с муковисцидозом характеризуется дефицитом параметров физического развития и связана, как с высокими метаболическими потребностями, так и с недостаточным поступлением белка и энергии. Именно трофический гомеостаз, характеризующийся относительно постоянным поддержанием в организме концентрации питательных веществ – одно из кардинальных условий преодоления полиорганной патологии при муковисцидозе [5,6].

Недостаточность питания у этого контингента больных отрицательно сказывается на течении бронхолегочного процесса, приводит к ослаблению дыхательных мышц, что влияет на легочные объёмы и ведет к гиповентиляции, нарушению репарацию дыхательных путей и сопровождается дисфункцией иммунитета [7]. Дети, страдающие муковисцидозом, испытывают недостаток в макро- и микронутриентах, что ведет к выраженному белково-энергетическому истощению и питательной недостаточности. Для метаболического ответа при муковисцидозе характерно развитие реакции гиперметаболизма, гиперкатаболизма с комплексным нарушением обмена белков, углеводов, липидов, усиленным расходом углеводно-липидных резервов и распадом тканевых белков, потерей массы тела [7]. Более узкое понятие нутритивного статуса - «белково-энергетическая недостаточность» (БЭН), отражает изменения в организме, связанные с дефицитом преимущественно белка и иного энергетического субстрата. Внедрение методик оценки нутритивного статуса, степени белково-

энергетической недостаточности у данной категории пациентов является необходимым инструментом для измерения эффективности и адекватности проводимой терапии.

Цель исследования: изучить методику комплексного исследования степени белково-энергетической недостаточности у детей, больных муковисцидозом.

Материал и методы

Обследовано 37 детей, страдающих смешанной формой муковисцидоза, находившихся на лечении и динамическом амбулаторном наблюдении в центре муковисцидоза г. Воронежа. Проведено сравнительное исследование качества диагностики степени БЭН традиционным методом, расчетом индекса массы тела (ИМТ) в сравнении с разработанным комплексным методом верификации нутритивного статуса пациентов. Критерии включения в исследование: дети, страдающие муковисцидозом, в возрасте от 3-х до 15 лет, информированное согласие родителей на участие ребенка в исследовании. План обследования больных включал определение степени белковое-энергетической недостаточности на сновании изучения ИМТ и модификацию методики оценки состояния питания пациента. Предложенная модификация включала в себя исследование:

1) определение индекса массы тела (ИМТ),
2) толщины кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖС),
3) концентрации трансферрина сыворотки крови,
4) абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови (АЧЛ).

Нутритивный статус больных рассчитывался и по стандартной методике на основании данных массы тела, роста и возраста с помощью индекса массы тела (ИМТ), в системе перцентилей. В возрастном составе превалировали дети дошкольного возраста с 3 до 6 лет, 25 детей (67%), 7-9 лет - 5 детей (13%), 10-15 лет -7 пациентов (20%). Преобладал тяжелый вариант течения болезни, 18 (49%) больных, вариант со средней степенью тяжести подтвержден у 12 (33%) детей и у 7 (17%) пациентов было легкое течение заболевания. Анамнез включал в себя опрос матери ребенка или самого ребенка (старшего возраста, 12-15 лет) о составе его пищевого рациона и анализ пищевого дневника. В результате анализа пищевого рациона определяли количество калорий и основных нутриентов (белков, жиров, углеводов), потребляемых больным и сравнивали их с рекомендуемыми нормами. Кроме того, выясняли наличие жалоб на снижение аппетита, потерю веса, наличие непереваренного стула. Мониторинг лабораторных, функциональных, антропометрических параметров осуществлялся в соответствии с индивидуальными протоколами наблюдении и лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Предварительные данные о наличии БЭН получали при физикальном осмотре пациентов. О недостаточности питания свидетельствовала вялость и

апатичность ребенка, бледность и сухость кожных покровов, тусклые, легко выпадающие волосы, снижение тургора мягких тканей и мышечного тонуса, наличие отёков, задержка роста и нервно-психического развития. Клинические симптомы нарушения нутритивного статуса различной степени выраженности зафиксированы у всех больных МВ.

Наиболее простым и доступным методом, позволяющим с помощью расчетных формул оценить состав тела больного, являются антропометрические измерения. В связи с этим всем больным проводили оценку нутритивного статуса больных муковисцидозом по расчету ИМТ: отношение фактической массы тела (кг) к квадрату длины тела ($м^{2)}$, оценивался в системе перцентилей.

ИМТ= вес (кг)/квадрат роста ($м^2$).

Нарушение питания оценивалось следующим образом:

- отсутствие нарушений питания (26-й - 75-й перцентиль),
- легкое нарушение питания (25-й - 10-й перцентиль),
- умеренное снижение питания (9-й - 5-й перцентиль),
- выраженное снижение питания (ниже 5-го перцентиля)

Получены следующие значения ИМТ у больных муковисцидозом: нормальные параметры ИМТ регистрировались более чем у половины больных (19 - пациентов 51,2%). Удельный вес легких нарушений питания подтвержден по значениям ИМТ у 18 пациентов (48,6%): 4 больных (22,2%), умеренная степень трофических расстройств выявлена у 11 больных (61,1%) и выраженное снижение питания отмечалось у 3 больных (16,7%). Однако, наличие клинических симптомов трофических расстройств у всех пациентов при практически сохранных параметрах ИМТ вызывало необходимость углубленного диагностического обследования нутритивного статуса больных, которое было проведено по методу комплексной оценки белково-энергетической недостаточности.

Всем детям измерялась не только масса и длина тела, но и окружность плеча, толщина кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖС, мм), методом калиперометрии. При этом среднее значение ТКЖС у больных оказалось на 7,33 ± 2,1 мм меньше, по сравнению с нормой. Этот факт диктует необходимость использования в качестве меры оценки степени нутритивных расстройств величину изменения ТКЖС.

В ходе исследования у больных МВ также было проанализировано содержание общего белка и альбумина сыворотки крови. Основными маркерами белкового статуса являются транспортные белки, синтезируемые печенью больного. Определенное значение в оценке нутритивного статуса придают альбумину, но информативность альбумина как маркера висцерального пула белка зависит от достаточно длительного времени его существования и возможности перемещения интерстициального альбумина во внутрисосудистый пул. Исследование уровня сывороточного альбумина у детей с муковисцидозом не выявило существенных отклонений от нормы, даже у тяжёлых больных. Показатель альбумина у всех больных находился в пределах нормы 42,6±0,3 г/л, что говорит об относительной компенсации синдрома мальабсорбции и адекватно подобранной дозе ферментных препаратов. Только короткоживущие маркеры белкового

обмена способны оперативно отразить динамику изменения белково-синтетических процессов в организме. Маркером белковой недостаточности является снижение концентрации в сыворотке крови трансферрина, период полужизни, которого составляет 8 дней. Динамика уровня этого белка позволяет оценить степень белкового истощения, выявить больных повышенного риска и предотвратить развитие питательной недостаточности. И, ввиду чувствительности для данной категории пациентов такого показателя белкового метаболизма, как трансферрин сочли целесообразным использование его в комплексной оценке степени БЭН больных муковисцидозом.

Снижение трансферрина ниже нормы (200 мг/дл) свидетельствует о недостаточности питания. Анализ уровня трансферрина позволил установить, что данный параметр был ниже нормы у 47% детей, больных муковисцидозом и составил в среднем 179,1 ±5,3 мг/дл. Выявлена корреляционная взаимосвязь между ИМТ и трансферрином сыворотки крови. Коэффициент корреляции составил r = 0,582, взаимосвязь достоверна и имеет средний тип связи.

Подсчет абсолютного числа лимфоцитов (АЧЛ) крови является простейшим методом оценки состояния иммунной системы, так как состояние иммунитета больного прямо и непосредственно зависит от его белково-энергетических возможностей. Параметр АЧЛ был снижен у 56% пациентов группы наблюдения по сравнению с нормой и составил в среднем 2,87 ±0,19. Таким образом, иммунологические возможности пациентов, больных МВ, были снижены, что подтверждало нарушение метаболизма белков.

Анализ предложенных параметров оценки нутритивного статуса больных муковисцидозом позволил выявить наличие БЭН у 26 (69,3%) больных, с достоверным преобладанием умеренных и выраженных ее вариантов: у 7 больных легкие нарушения питания (26,9%), умеренная степень трофических расстройств выявлена у 13 больных (50,0%) и выраженное снижение питания отмечалось у 6 больных (23,1%), тогда как вывод о наличии нутритивных расстройств по стандартной методике (параметры ИМТ) верифицировал трофические нарушения у 48,6% пациентов, что подтверждает приоритет комплексной методики анализа степени БЭН и позволяет осуществить корректную персонифицированную терапию выявленных метаболических расстройств. В результате анализа методов оценки БЭН сформирован оптимальный вариант исследования белково-энергетического статуса детей, больных муковисцидозом, который включал показатели, отражающие основные позиции нутриционного статуса: объективные данные о состоянии питания, антропометрические показатели, параметры висцерального белка, оценку жировых запасов, наличие иммунодефицита.

Заключение

Установлено, что наиболее эффективным вариантом оценки степени трофических расстройств у больных муковисцидозом является исследование комплекса объективно-лабораторных параметров, включающих в себя обязатель-

ное исследование короткоживущего белка сыворотки крови-трансферрина. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между антропометрическим параметром и трансферрином сыворотки крови, что позволяет использовать параметр короткоживущих белков сыворотки крови для объективной оценки степени белково-энергетической недостаточности. Комплексное исследование нутритивного статуса детей, больных муковисцидозом выявляет наличие белково-энергетической недостаточности различной степени выраженности у 70% больных с преобладанием умеренной и выраженной степени трофических расстройств, что подтверждает необходимость постоянного мониторинга и индивидуальной коррекции нутритивного статуса пациентов.

Литература

1. XI национальный конгресс по муковисцидозу «Муковисцидоз у детей и взрослых, взгляд в будущее» / Кондратьева Е.И., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Шерман В.Д.//Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2014. -Т. 92, № 4.- С. 142-144.
2. Леднева В.С., Ульянова Л.В., Немедикаментозные методы лечения муковисцидоза у детей / В.С. Леднева, Л.В. Ульянова - Воронеж. - 2011. - 98 с.
3. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Под ред. Кондратьевой Е.И., Каширской Н.Ю., Капранова Н.И., М: ООО «Компания БОРГЕС», 2016 г.- 205 с.
4. Особенности питания детей раннего возраста с муковисцидозом / Е.А. Рославцева, Т.Э. Боровик, О.И. Симонова, А.С. Игнатова // Вопросы современной педиатрии. -2010. - Том 9, N 1. -С.162-167.
5. Ульянова Л.В. Коррекция трофологических нарушений у детей, больных муковисцидозом / Л.В. Ульянова, В.Н. Ивлева // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т. 12, №6. – С. 14-18.
6. Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic Rivas-Crespo MF. Serum retinol and pulmonary function in young people with cystic fibrosis / D. Kalnins, M. Wilschanski //J. Cystic Fibrosis. - 2016. - 15 (2). - P.15.
7. Woestenenk, J.W., Castelijns, C.K. Nutritional intervention in patients with Cystic Fibrosis: A systematic review / J.W. Woestenenk, C.K. Castelijns // J. Cystic Fibrosis. -2013.-12. - P.102-115.

УДК [578.834.1-08:616.9]616.24

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19) В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.У. Чамсутдинов, Абдулманапова Д.Н.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

Уже 3-й год как мир «потрясает» пандемия COVID-19, причиной которой является вирус SARS-CoV-2, коварность которой безгранична. Последнее объясняется двумя основными факторами. Полиорганность поражения, что связано с тем, что вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени посредством ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2) и трансмембранной сериновой протеазы 2 типа (transmembrane protease serine type 2, TMPRSS2), которые экспрессированы на эндотелии кровеносных сосудов и различных клетках дыхательных путей, пищеварительной системы, почек и мочевыводящих путей, сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, центральной нервной системы и др. Т.е. поражаться может практически любой орган. При этом рецепторы, посредством которых вирус проникает в человеческий организм, главным образом располагаются в эндотелии сосудов и тканях легких, чем и объясняется развитие у этих пациентов при высокой вирусной нагрузке поражение легких в виде вирусной интерстициальной пневмонии и сосудов в виде эндотелиитов, приводящих к высокой тромботической активности.

Вирус постоянно мутирует, являясь «клиническим хамелеоном», приводящим к «пестрой» клинической симптоматике и ускользанию от этиотропной и патогенетической терапии.

Полиорганность поражения и мутации вируса нередко были причинами высокой летальности [26, 27, 28, 29]. Необходима постоянная настороженность и мониторинг за всеми органами и системами больных с COVID-19. Ведь причинами смерти помимо вирусной пневмонии и его осложнений могут быть тромбозы сосудов различных органов (коронарных сосудов, сосудов мозга, сосудов органов брюшной полости, почек и др.), COVID-ассоциированные поражения сердца (миокардит, кардиомиопатия, аритмии, сердечная недостаточность и др.), почек (острое повреждение почек с развитием некроза канальцев почек и острой почечной недостаточности), печени (острое повреждение печени, в том числе медикаментозное), желудочно-кишечные кровотечения (ассоциированные с язвенными поражениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, стрессорными язвами, лекарственно-индуцированными язвами, гепарин-индуцированными кровотечениями, в том числе и желудочно-кишечные кровотечения у пациентов, находящихся на инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ)) и др.

Помимо представленных выше причин летальности пациентов с COVID-19 можно отметить и врачебные ошибки, связанные с несоблюдение рекомендаций Минздрава России по лечению COVID-19. Проведенный нами анализ лече-

ния 177 пациентов в ковидном госпитале г.Буйнакска и в трех ковидных госпиталях Буйнакского района Республики Дагестан показал довольно печальную картину.

Хотя Минздрав России постоянно обновлял Временные методические рекомендации по лечению COVID-19, тактика лечения этих пациентов во многих ковидных госпиталях была далека от рекомендаций, опубликованных на сайте Минздрава России. Не было единого подхода в лечении пациентов с COVID-19.

Зачастую отмечалась полипрагмазия, т.е. пациенты получали одновременно от 5 до 15, а в некоторых случаях и до 20 лекарственных препаратов. Пациентам с COVID-19 необходимо назначать минимум препаратов, в перечень которых обязательно должны входить: противовирусные препараты, препараты патогенетической и упреждающей противовоспалительной терапии.

Не у всех пациентов проводилась противовирусная терапия. Доказано, что высокая вирусная нагрузка коррелирует с высокими показателями маркеров гипервоспаления (СРБ, Д-димер, ферритин, нейтропения, лимфопения, эозинопения), цитокинов и хемокинов (IL-1, IL-6, IL-10, IL-15, CXCL10, CCL2 b и др.) [5, 19]. Чем больше уровень виремии, тем больше площадь поражения легочной паренхимы, что определяет целесообразность и обязательность проведения противовирусной терапии этим пациентам

У некоторых пациентов в качестве противовирусной терапии использовались ингибиторы нейраминидаз: осельтамивир (тамифлю, номидес) и занамивир (реленза). Они не действуют на SARS-CoV-2!

Повсеместно отмечалось рутинное применение у пациентов с COVID-19 глюкокортикостероидов (ГКС), начиная нередко даже с амбулаторного этапа. В некоторых госпиталях врачи пытались заменить таргентную терапию кортикостероидами. При этом дозы дексаметазона у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 (с КТ1-2) варьировала от 20 до 32 мг и выше, метилпреднизолона – от 500 мг и выше. Нередко многие пациенты получали ГКС весь период нахождения в ковидном госпитале. И нет ничего удивительного в том, что у них значительно увеличивалась впоследствии площадь поражения легких. Пациенты с КТ1-2, к примеру, легко переходили в категорию КТ3-4. По данным CDC, к факторам риска развития тяжелого течения COVID-19 относится применение ГКС [9, 25]. Установлено, что рутинное применение у пациентов с COVID-19 ГКС является причиной высокой летальности [6, 9, 10, 11]. Пациенты, получающие ГКС при легкой и умеренной тяжести течении заболевания, начинают «штормить». Причины этого: кортикостероиды вызывают выраженную иммуносупрессию и приводят к усиленной неконтролируемой репликации вируса и увеличению вирусной нагрузки. Кроме того, ГКС увеличивают гиперкоагуляцию крови и усиливают тромботический процесс в сосудах [25]. В рекомендациях МЗ России четко написано: «Не рекомендуется использовать ГКС для перорального и внутривенного введения для лечения легких форм COVID-19, в том числе в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях».

Для назначения ГКС есть четкие показания. В тех же рекомендациях указывается, что ГКС являются препаратами первого выбора для лечения больных с вторичным синдромом активации макрофагов/гемофагоцитарным лимфогистоцитозом [3]. Надо отойти от практики рутинного применения всем пациентам ГКС, назначение которых приводит к активной репликации вируса, увеличению площади поражения легочной паренхимы, развитию ОРДС, «цитокинового» шторма и смерти [6, 10, 11, 25].

Ограниченное количество пациентов получали упреждающую противовоспалительную терапию с применением ингибиторов янус-киназ и ингибиторов IL-1, 6, 17. Пациенты, не получающие упреждающую противовоспалительную терапию, входят в группу риска по развитию «цитокинового шторма». При этом попытки заменить таргентную терапию кортикостероидами являются необоснованными и опасными!

Практически 100% пациентов получали антибиотики. Преимущественно назначались одновременно два препарата. При этом любимыми препаратами являлись цефтриаксон, левофлоксацин и меропенем. COVID-19 вызывается вирусом SARS-CoV-2. Антибиотики на вирусы не действуют [4, 10]. Это надо взять за правило, а не паниковать при лихорадке и не пытаться помочь пациентам, назначая антибиотики. «Врачебный страх» перед лихорадкой надо перебороть в себе. При этом, если бы вместо антибиотиков назначались противовирусные препараты и препараты упреждающей противовоспалительной терапии, было бы значительно больше пользы.

Многие пациенты получали внутривенно аскорбиновую кислоту. Этого делать нельзя [24]. Аскорбиновая кислота увеличивает риск тромбозов за счет прокоагулянтной активации эритроцитов. Выписка из инструкции к витамину С: «Противопоказания: тромбофлебит, склонность к тромбозам. Побочные действия: тромбоцитоз, гиперпротромбинемия, эритропения, нейтрофильный лейкоцитоз» [1].

Ряд пациентов получали витамины (D, группы В и другие) и микроэлементы (цинк, селен и другие). Они не эффективны при COVID-19 [24]. Многие пациенты получали витамины гр.В в/мышечно. Внутримышечные введения у пациентов с COVID-19 не желательны, так как вирус SARS-CoV-2 приводит к поражению сосудов, развитию эндотелиитов и коагулопатий.

Из антикоагулянтов преимущественно использовался нефракционированный гепарин. Чаще всего подкожно. Встречались пациенты, которым одновременно назначались нефракционированный гепарин и один из низкомолекулярных гепаринов. У двух пациентов это осложнилось развитием тромбоцитопенической пурпуры. Предпочтение надо отдавать все-таки низкомолекулярным гепаринам и лишь при их отсутствии назначать нефракционированный гепарин.

Подобная печальная ситуация складывалась не только в г.Буйнакске и Буйнакском районе, но и в других районах и городах Республики Дагестан. Выявленные нами дефекты в лечении пациентов с COVID-19 говорят о том, что

необходимо постоянно проводить мониторинг качества лечения этих пациентов. Одной из основных задач руководителей региональных органов здравоохранения является постоянное просвещение врачей в вопросах диагностики и лечения COVID-19, проведение им мастер-классов и привлечение врачей «краснозонников» к активному участию в научно-практических конференциях, вебинарах, семинарах.

Считаю целесообразным организацию также региональными органами здравоохранения выездных семинаров по актуальным вопросам диагностики и лечения COVID-19 в районы и города с привлечением ведущих специалистов «ковидологов».

Огромным подспорьем для врачей в лечении COVID-19 являются Временные рекомендации Минздрава России. В рамках Временных методических рекомендаций Минздрава России нами составлен протокол лечения, в который вошла краткая информация по лечению пациентов с COVID-19, осложненной вирусной и интерстициальной пневмонией [4]. Представлены схемы противовирусной, антикоагулянтной и упреждающей противовоспалительной терапии, а также тактика лечения «цитокинового шторма». Подробно представлена антибактериальная терапия, использующаяся при осложнении COVID-19 развитием бактериальной пневмонии. Даны рекомендуемые дозировки препаратов, использующихся в лечении COVID-19 и его осложнений в виде вирусной интерстициальной и бактериальной пневмоний.

Литература

1. Аскорбиновая кислота. Регистр лекарственных средств. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_523.htm. (дата обращения: 07.09.2021).
2. Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Педь В. И. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 7. С. 4-51.
3. Профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 15. 2022. 244 с. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf (дата обращения 06.06.2022).
4. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Протокол лечения пациентов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) осложненной вирусной интерстициальной и бактериальной пневмонией. Махачкала, 2021. 19 с.
5. Bermejo-Martin, J. F., González-Rivera M., Almansa R., Micheloud D., Domínguez-Gil M. et al. SARS-CoV-2-RNA Viremia Is Associated to Hypercytokinemia and Critical Illness in COVID-19 //medRxiv.2020. URL:

https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.25.20154252v3 (access date: 07.09.2021).
6. Brogan G., Campbell N., Durie M., Nickson C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). https://litfl.com/coronavirus-disease-2019-covid-19/ (access date: 20.12.2020).
7. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. 2020. V.395. P.507-513. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135076/ (access date: 10.11.2020).
8. Coronavirus (COVID-19). URL: https://coronavirus-monitor.ru (access date: 04.09.2021).
9. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Centers for Disease. Control and Prevention. URL: https://www.cdc.gov/ (access date: 05.09.2021).
10. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. U.S. Food and Drug Administration. An official website of the United States government. URL: https://covid19treatmentguidelines.nih.gov (access date: 20.12.2020).
11. Corticosteroids for COVID-19. Living Guidance. WHO, 2020. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1 (access date: 07.02.2021).
12. GINA-2020. Interim guidance about COVID-19 and asthma. URL: https://ginasthma.org/ (access date: 05.08.2021).
13. GOLD-2021. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf (access date: 04.09.2021).
14. Guan W., Ni Z., Hu Yu et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. 2020. V. 382. P.1708-1720. URL: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032 (access date: 29.05.2020).
15. Hajifathalian K., Krisko T., Mehta A. et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of 2019 novel coronavirus disease in a large cohort of infected patients from New York: clinical implications // Gastroenterology. 2020. V. 159 (3). P. 1137-1140.
16. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. URL: https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/ (access date: 20.12.2020).
17. Jin X., Lian J., Hu J. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // Gut. 2020. V. 69. P.1002-1009.

18. Kui L., Fang Y. Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // Chinese Medical Journal. 2020. V. 133 (9). P.1025-1031.
19. Li Y., Schneider A.M., Mehta A., Sade-Feldman M., Kays K. R. et al. et al. (2021). SARS-CoV-2 Viremia is Associated with Distinct Proteomic Pathways and Predicts COVID-19 Outcomes //medRxiv.2021.02.04. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.24.21252357v (access date: 02.09.2021).
20. Mao R., Qiu Y., He J-S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. V. 5(7). P. 667-678. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217643/ (access date: 27.06.2020).
21. Nicastri E., Petrosillo N., Bartoli T. A. et al. National institute for the infectious diseases “L. Spallanzani”, IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management // Infect Dis. Rep. 2020. № 12.P. 8543.
22. Rodriguez-Morales A. J., Cardona-Ospina J. A., Gutiérrez-Ocampo E. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis // Travel Med. Infect. Dis. 2020. V. 34. P. 101623. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102608/ (access date: 14.11.2020).
23. Spinelli F.R., Conti F., Gadina M. HiJAKing SARS-CoV-2? The potential role of JAK inhibitors in the management of COVID-19 // Science Immunology. 2020. V. 5. Issue 47, eabc5367. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385052/ (access date: 20.12.2020).
24. World Health Organization. URL: https://www.who.int/ (access date: 04.06.2021).
25. Yichen L., Jie L., Jia K., Na J., Lixin Z. et al. Adverse Outcomes Associated With Corticosteroid Use in Critical COVID-19: A Retrospective Multicenter Cohort Study // Frontiers in Medicine. 2021. V. 8. P.103. URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.604263/full (access date: 03.09.2021).
25. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Вся правда о глюкокортикостероидах при COVID-19 // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2022. № 1 (42). с. 67-75.
26. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): нерешённые вопросы диагностики и лечения. Учебно-методическое пособие. Махачкала, 2021. 100 с.
27. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Тактика лечения пациентов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): нерешенные проблемы пульмоно-

логии // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2021. № 3 (40). с. 42-54.
28. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Диагностика и лечение COVID-19 и атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 // Вестник дагестанской государственной медицинской академии. 2020. № 2 (35). с. 40-61.
29. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Поражение органов пищеварения у пациентов с COVID-19 // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2020. № 4 (37). с. 63-73.
УДК 616.3-06[616.98:578.834.1-052]

COVID-19 И ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

Жители планеты ежегодно встречаются с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ): различными штаммами гриппа, респираторно-синцитиальной инфекцией, аденовирусной инфекцией, риновирусной инфекцией, коронавирусной инфекцией и другими. При этом многие из этих ОРВИ протекают с вовлечением пищеварительной системы. Одной из наиболее контагиозных инфекций, дающих высокую летальность, является коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, пандемия которой унесла жизни нескольких миллионов людей во всем мире [10, 51]. Заболевание характеризуется как полисистемное [3], при котором поражаются многие органы и системы организма, в том числе и пищеварительная. Однако по сегодняшний нет единого мнения о механизмах поражения пищеварительной системы, равно как и частоте поражения органов пищеварения, особенностях клинического течения, осложнений и лечения.

Пути передачи инфекции. Основным источником инфекции является больной человек, в том числе в инкубационном периоде. Инкубационный период составляет от 2 до 14 суток, в среднем 5-7 суток [23, 31, 40]. Хотя появились сообщения о том, что инкубационный период может составлять и 24 дня. Менее чем у 1% симптомы появляются после 14 дней [6].

Основными путями передачи инфекции являются: воздушно-капельный, воздушно-пылевой и контактный. Встречается, хотя и реже, фекально-оральный путь передачи, который часто сопровождается вовлечением в патологический процесс пищеварительной системы. Подтверждением последнего является то, что РНК SARS-CoV-2 обнаруживается в соскобах и мазках из прямой кишки [58], в кале [26, 47, 56], а нуклеокапсидный белок вируса – в цитоплазме эпителиальных клеток желудка, двенадцатиперстной и прямой кишок [2, 40]. При этом установлено, что РНК вируса SARS-CoV-2 сохраняется в образцах стула и пробах прямой кишки значительно дольше (даже на 5 неделе заболевания), чем в мазках с зева и носа [52, 53, 58].

Патогенез. Патоморфология. Вирус SARS-CoV-2, попадая в человеческий организм, проникает в клетки-мишени посредством ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2) и и/или трансмембранного гликопротеина CD147, рецепторы которых расположены на эндотелии кровеносных сосудов, эпителиальных клетках верхних и нижних дыхательных путей, пищеварительной системы, почек и мочевыводящих путей, сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, центральной нервной системы и др.

При этом рецепторы, посредством которых вирус проникает в человеческий организм, главным образом располагаются в эндотелии сосудов, тканях легких и пищеварительного тракта. Последнее объясняет причину преимущественного поражения нижних дыхательных путей и пищеварительной системы [1]. Проведенными морфологическими и иммуногистохимическими исследованиями установлено, что АПФ-2 экспрессируется в альвеоцитах 2 типа (выявлялся также в альвеоцитах 1 типа и фибробластах), в холангиоцитах печени, в кератиноцитах пищевода, в железистых клетках эпителия желудка, двенадцатиперстной, подвздошной и прямой кишок, что способствует внедрению SARS-CoV-2 в легкие и пищеварительную систему [36, 52, 57]. Плоский эпителий пищевода экспрессируют меньше АПФ2, чем железистые эпителиальные клетки [21, 52]. Среди всех клеток, экспрессирующих АПФ2 в пищеварительной системе, экспрессия его была больше выражена в колоноцитах толстой кишки. Приведенные данные подтверждают, что не только дыхательная система, но и пищеварительная являются потенциальными путями инфицирования [57]. Однако сам механизм развития SARS-CoV-2-индуцированного поражения органов пищеварения до сих пор не изучен. После проникновения вируса через слизистую оболочку ЖКТ происходит его активная репликация и поступление в просвет ЖКТ новых вирионов, о чем свидетельствует выявление SARS-CoV-2 в кале. Репликация вирусов и высвобождение вирионов приводят к поражению органов-мишеней и индуцируют развитие местного и системного воспалительного процесса [1]. Подтверждением воспалительного поражения кишечника является выявление у этих пациентов высокой концентрации фекального кальпротектина. При этом уровень кальпротектина значительно коррелирует с уровнем IL-6 крови у пациентов с диареей [19].

Клиническая картина

Среди заболевших COVID-19 не наблюдается гендерных различий. По данным разных авторов, с незначительным преимуществом болеют мужчины. Средний возраст пациентов в целом составляет 50±1,9 лет, с более высоким распределением у женщин. При этом средний возраст мужчин составил 43,2±1,9, женщин – 56,8±1,9 лет (табл. 1).

Симптомы поражения пищеварительной системы отмечались у 25,8% пациентов с COVID-19 [16, 22, 33, 37] (табл.1). Причем 80-90% пациентов описывали свои симптомы как легкие [16]. Среди пищеварительных симптомов в порядке убывания встречались:

- Анорексия (у 46,3% пациентов) [16, 33, 39, 45, 49].

- Дисгевзия/агевзия (у 39,3% пациентов) [22, 39, 55].
- Тошнота (у 36% пациентов) [20, 33, 39, 49].
- Гипосмия/аносмия (у 36% пациентов) [22, 27, 39, 55].
- Гипосмия/аносмия и дисгевзия/агевзия (у 23,4% пациентов) [22, 39].
- Рвота (у 18,2% пациентов) [20, 33, 37, 39, 45, 49].
- Диарея (у 14% пациентов) [14, 16, 20, 23, 30, 33, 37, 41, 45, 49, 59]. Чаще встречалась легкая диарея до 5 раз в сутки, реже – тяжелая. Отмечается, что диарея может явиться дебютом заболевания [46]. При этом клиницисты могут недооценивать значение симптома, что может привести к поздней диагностике заболевания.
- Тошнота и рвота (у 11,1% пациентов) [14, 16, 23, 33, 39, 59].
- Боль в животе (у 10,6% пациентов) [16, 22, 33, 37].

Таблица 1

Возрастно-половой состав и симптомы поражения пищеварительной системы у пациентов с COVID-19

	Мужчины, %	Женщины, %	Средний возраст	Абдоминальные симптомы, %	Боль в животе, %	Диарея, %	Тошнота, %	Рвота, %	Тошнота и рвота, %	Анорексия, %	Гипосмия/аносмия, %	Дисгевзия/агевзия, %	Гипосмия/аносмия и дисгевзия/агевзия, %	Литература
	54,3	45,7	56		2,2	10,1	10,1	3,6		39,9				49
	56	44	53,8	7	25	37	73	65	20	98				33
	58,1	41,9	47			3,8			5					23
	52	48	49,5			4		5		1				45
	62	38	56			5			4					59
	67,8	32,2	60	8,5							5,1	10,1	33,9	22
											30			27
	68	32				2			1					14
	44,5	55,5	57			8								30
	55,9	44,1	51,9			6,1								41
											68	71		55
	52,5	47,5	52,9	50,5	1,9	34		3,9		78,6				37
	53,4	46,6	50	37	8,8	10,3			10,3	25,3				16
	56,6	43,4	60,1		11	34	27	16						20
					14,5		33,7	15,4	26,4	34,8	10,1	7,6	12,9	39
Всего, %	43,2	56,8	50	25,8	10,6	14	36	18,2	11,1	46,3	36	39,3	23,4	
Me (25-75 пр)	44,9 (43,6-47,3)	55,1 (52,7-56,5)	50 (44,4-55,6)	37 (22-43,8)	9,9 (3,9-13,6)	8 (4,5-22,2)	30,4 (22,8-43,5)	10,2 (4,1-15,9)	7,7 (4,3-17,6)	37,4 (27,7-68,9)	30 (20,1-49)	39,3 (23,5-55,2)	23,4 (18,2-28,7)	

По данным американских исследователей, 14,2% пациентов с COVID-19 имеют симптомы поражения пищеварительной системы в качестве основных. При этом авторы отмечают, что наиболее распространенными симптомами являются потеря аппетита и диарея. Установлено, что пациенты с желудочно-кишечными симптомами отмечали достоверно более высокие показатели утомляемости, миалгий и болей в горле в отличие от пациентов, у которых COVID-

19 протекал без желудочно-кишечных проявлений. В частности, усталость была более распространена среди пациентов с потерей аппетита и диареей, в то время как миалгия была более распространена среди пациентов с потерей аппетита, диареей и тошнотой (все $P<0,05$). Кроме того, авгезия и аносмия также достоверно чаще встречалась среди пациентов с желудочно-кишечными симптомами [39].

Имеются сообщения о тяжелой диарее и остром геморрагическом колите, связанном с COVID-19, причиной которых, по мнению авторов, является, по всей видимости, ишемия кишечника как результат тромботических осложнений [9].

Многие пациенты изначально имели диарею, анорексию и рвоту, а затем уже появлялись лихорадка и респираторные симптомы [4, 32, 37, 43, 49]. Подтверждением представленных выше данных являются результаты, опубликованные китайскими учеными. Почти у половины пациентов (у 103 из 204), находившихся на лечении от COVID-19 в провинции Хубей (107 мужчин, 97 женщин, средний возраст – 52,9±16), в начале заболевания основными симптомами были желудочно-кишечные: у 78,6% – отсутствие аппетита, у 34 – диарея, у 3,9% – рвота и у 1,9% – боль в животе. У 97 из них впоследствии появились респираторные симптомы. При этом пациенты с симптомами поражения органов пищеварения имели значительно более длительное время от начала заболевания до госпитализации и установления диагноза, чем пациенты без пищеварительных симптомов (9 дней против 7,3 дней). Последнее авторами объясняется тем, что они изначально не проявляли типичных респираторных симптомов. Это и явилось причиной поздней диагностики COVID-19 [37].

У некоторых пациентов абдоминальные симптомы (диарея, анорексия, рвота и др.) протекали без лихорадки и респираторных проявлений [33, 34, 37, 46]. Так у 16% пациентов из 1141 случая, подтвержденного COVID-19 в Ухане имели место только желудочно-кишечные симптомы, без респираторных проявлений. При этом наиболее распространенным симптомом была потеря аппетита, затем следовали тошнота и рвота, которые имели место у 2/3 пациентов с желудочно-кишечными проявлениями заболевания. Диарея и боль в животе были основными симптомами у 1/3 пациентов и 1/4 пациентов соответственно. Лабораторные исследования показали у этих пациентов наличие лейкопении, лимфопении, увеличение СРБ и умеренное увеличение АЛТ и АСТ [33]. Последнее предполагает, что пищеварительные симптомы, такие как диарея и другие, могут быть единственными симптомами, представляющим COVID-19. Подтверждением этого является обнаружение в кале пациентов с диареей РНК SARS-CoV-2, при отрицательных назофарингеальных тестах [13].

Рядом авторов отмечается, что симптомы заболеваний ЖКТ (боль в животе и анорексия) были более распространены у тяжелобольных пациентов. Многие авторы отмечают, что по мере нарастания тяжести заболевания симптомы со стороны пищеварительной системы становятся более выраженными [37]. Так же, как и наличие пищеварительных симптомов связано с более тяжелым течением COVID-19. Предполагается, что наличие SARS-CoV-2 в тканях ЖКТ связано с более тяжелым течением заболевания [36]. Кроме того, по данным аме-

риканских исследований установлено, что пациенты с пищеварительными симптомами имели в 4 раза более высокий риск госпитализации по сравнению с пациентами без симптомов поражения органов пищеварения [25].

Установлено, что пациенты с COVID-19, поступившие в отделение интенсивной терапии, чаще страдали пищеварительными симптомами, включая боль в животе и анорексию, в отличие от пациентов, находившихся на лечении в обычных отделениях [15, 29, 49]. Среди пациентов с тяжелым течением заболевания преобладало число пациентов с пищеварительными симптомами, которые коррелировали с анемией, выраженной лейкопенией или лейкоцитозом, выраженной лимфопенией и тромбоцитопенией, гипоальбуминемией и увеличением СОЭ, СРБ, тропонина I, печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЛДГ, креатинкиназы, билирубина, креатинина, протромбинового времени, Д-димера, ферритина, прокальцитонина (при присоединении бактериальной пневмонии) [23, 59].

По данным ряда авторов, у пациентов с COVID-19, имеющих симптомы поражения пищеварительной системы, в крови отмечается: анемия [14, 59], лейкопения [14, 23, 30, 33, 41, 45, 59], лейкоцитоз (при присоединении бактериальной пневмонии) [14, 23, 30, 33, 41, 45, 59], лимфопения [14, 23, 30, 33, 41, 45, 49, 59], тромбоцитопения [23, 59], увеличение СОЭ [14, 41], СРБ [14, 23, 30, 33, 41], снижение альбумина [14, 41, 49, 59], увеличение тропонина I [59], печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) [14, 23, 33, 41, 45, 49, 59], ЛДГ [14, 23, 41, 49, 59], креатинкиназы [14, 23, 41, 59], билирубина [14, 23, 41, 49], креатинина [14, 23, 41, 59], протромбинового времени [49, 59], Д-димера [23, 59], СРБ [14, 23, 30, 33, 41], ферритина [14, 59], прокальцитонина (при присоединении бактериальной пневмонии) [23] (табл. 2). Увеличенные у пациентов с COVID-19 показатели прокальцитонина, СРБ и лейкоцитов периферической крови являются предикторами присоединения бактериальной пневмонии.

Таблица 2

Лабораторные показатели крови у пациентов с COVID-19, имеющих симптомы поражения пищеварительной системы (%)

Анемия					15	50,5		
Лейкопения		<	33,7	68	17	9,1	37,2	18,7
Лейкоцитоз		>	5,9	32	21	24,2	19	16,8
Лимфопения	70,3	<	83,2	33	40	35,4	72,3	43,1
Тромбоцитопения			35,2		7			
↑ СОЭ						84,8		41,8
↓Альбумина	+				12	98		75,8
↑Тропонина I					17			
↑Алт	+	>	21,3		31	28,3		24,1
↑ АСТ	+	>	22,2	53		35,4		33,3
↑ ЛДГ	39,9		41		67	75,8		57
↑ Креатинкиназы			13,7		13	13,1		21,3
↑ Билирубина	+		10,5			18,2		10,7
↑ Креатинина			1,6		4	3		4,5
↑ Протромбинового времени	58				6			
↑ Д-Димера			46,4		42			
↑ СРБ		>	60,7			63,6	83,9	58,3
↑ Ферритина					80	62,6		
↑ Прокальцитонина			5,5					
Литература	49	33	23	45	59	14	30	41

Отмечено, что у пациентов с пищеварительными симптомами наблюдается тенденция к более тяжелому течению заболевания и худшему клиническому исходу [34] (табл. 3). Пациенты с внелегочными симптомами, в том числе с пищеварительными, позднее обращаются за медицинской помощью, поскольку у них изначально не было типичных респираторных симптомов. Была выявлена связь между вовлечением ЖКТ и тяжестью заболевания COVID-19. Пациенты без симптомов поражения органов пищеварения чаще выздоравливали и выписывались, чем пациенты с симптомами поражения органов пищеварения (60% против 34%) [37].

Таблица 3

Сопутствующие заболевания, встречающиеся у пациентов с пищеварительными проявлениями COVID-19 (%)

Литература	49	23	45	30	41	59	37	16	20	Всего, %	Me (25-75пр)
Гепатиты	2,9	2,1	9		3			2,8	2,8	3,8	2,85 (2,8-2,9)
Диабет	22,2	7,4	12	10,2	11,9	19	11,8	16,4	36,2	16,3	12 (11,8-19)
Метаболический синдром								8,6		-	-
Ожирение									48,6	-	-
Артериальная гипертензия	58,3	15		9,5	18,6	30		27,8	62,5	31,7	27,8 (16,8-44,2)
Рак	25	0,9		1,5	2,5	1	6,3		6,2	6,2	2,5(1,25-6,25)
Сердечно-сосудистые заболевания		2,5		7,3	14,4	8	21,6	12,9	21,8	12,6	12,9 (7,7-18)
Цереброваскулярные заболевания	16,7	1,4								9,1	9,1 (5,2-12,9)
ХОБЛ		1,1		1,5	1,8	3	4,4			2,4	1,8 (1,5-3)
Хронические болезни почек		0,7				1		3,5		1,7	1 (0,85-2,25)

Среди сопутствующих заболеваний, относящихся к потенциальным факторам риска тяжелого течения COVID-19, у пациентов, имеющих пищеварительные симптомы, выделяют (табл. 3):

- Ожирение. Встречается у 48,6% пациентов с пищеварительными симптомами [20].
- Артериальная гипертензия. Встречается у 31,7% пациентов с пищеварительными симптомами COVID-19 [16, 20, 23, 30, 41, 49, 59].
- Сахарный диабет. Встречается у 16,3% пациентов с пищеварительными симптомами COVID-19 [16, 20, 23, 30, 37, 41, 45, 49, 59].
- Метаболический синдром. Встречается у 8,6% пациентов.
- Сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, стенокардия, ОКС, постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность, аритмии и др.). Встречаются у 12,6% пациентов с пищеварительными симптомами COVID-19 [16, 20, 23, 30, 37, 41, 59].
- Цереброваскулярные заболевания (хроническая ишемия мозга, инсульты и др.). Встречаются у 9,1% пациентов с пищеварительными симптомами COVID-19 [23, 49].

- Рак. Встречается у 6,2% пациентов с пищеварительными симптомами COVID-19 [20, 23, 30, 37, 41, 49, 59].
- Реже среди сопутствующих заболеваний у пациентов с пищеварительными симптомами COVID-19 встречаются (табл. 3):
- Гепатиты (вирусные, стеатогепатит, алкогольная болезнь печени). Выявляются у 3,8% пациентов, имеющих пищеварительные симптомы COVID-19 [16, 20, 23, 41, 45, 49]. Влияние COVID-19 на пациентов, имеющих хронические заболевания печени, не изучено. По-видимому, пациенты с хроническими заболеваниями печени должны рассматриваться как лица с высоким риском развития COVID-19 и более тяжелого его течения.
- ХОБЛ. Выявляется у 3,8% пациентов, имеющих пищеварительные симптомы COVID-19 [23, 49].
- Хронические болезни почек. Выявляются у 1,7% пациентов имеющих пищеварительные симптомы COVID-19 [16, 23, 59].

Было установлено, что у пациентов с пищеварительными симптомами COVID-19, в отличие от пациентов, у которых отсутствовали симптомы поражения ЖКТ наблюдались значительно более высокие показатели осложнений в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), острой сердечной недостаточности (ОСН), острой почечной недостаточности (ОПН), септического шока, Т [29] (табл.4). Летальность у пациентов с COVID-19, протекающей с пищеварительными симптомами, в среднем, по данным разных авторов, составила 8,5% [14, 23, 30, 41, 49].

Таблица 4

Осложнения, наиболее часто развивающиеся у пациентов с пищеварительными проявлениями COVID-19 (%)

Литература	49	23	30	41	14	Всего, %
ОРДС		3,4		32,8	17,2	17,8
ОСН				13	13	13
ОПН		0,5		7,9		4,2
Септический шок		1,1		6,2	4	3,8
Летальность	4,3	1,4	11,8	13,9	11	8,5

Частота поражения печени варьирует, по данным разных авторов, от 1 до 53% [11, 16, 24, 34]. Было установлено, что количество пациентов с повышенным уровнем АЛТ и АСТ было достоверно больше в группе с пищеварительными симптомами. Высказываются предположения о том, что у пациентов, инфицированных COVID-19, может наблюдаться легкое или умеренное повреждение печени с повышением уровня аминотрансфераз, снижением уровня альбумина и повышением протромбинового времени [12]. При этом снижение сывороточного альбумина свидетельствует о нарушении синтетической функции печени, а низкий уровень сывороточного альбумина является маркером тяжести заболевания.

Многими авторами выявлялись аномально высокие уровни АЛТ и АСТ, тогда как уровень билирубина повышался незначительно. По данным ряда авто-

ров, АСТ чаще повышается, чем АЛТ, реже повышаются щелочная фосфатаза и билирубин [23, 42].

У пациентов с тяжелой COVID-19 чаще отмечались боли в животе и имелись более высокие показатели в крови печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) по сравнению с теми, у кого заболевание протекало в легкой форме [34]. Показано, что поражение печени чаще встречалось у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Отмечается, что у этих пациентов нежелательные исходы COVID-19 и риск смертности выше, чем у пациентов без пищеварительных симптомов. [11, 16, 24].

Данные по гистологии печени у пациентов с COVID-19 скудны. Имеются сообщения о том, что у этих пациентов в печени выявляется микровезикулярный стеатоз и умеренная дольковая активность [54].

Проведено ретроспективное когортное исследование 3381 пациента с COVID-19, находившегося на лечении в больницах Нью-Йоркской Пресвитерианской сети. Умеренное повреждение печени (увеличение АЛТ до 2-5 норм) было выявлено у 22% и тяжелое (увеличение АЛТ более 5 норм) – у 6,4% пациентов. Медиана пиковых значений АСТ и АЛТ у пациентов с тяжелым поражением печени, по данным авторов, составила 697 Ед/л и 444 Ед/л соответственно. Уровень альбумина был достоверно ниже у пациентов с тяжелым повреждением печени. Медиана пика общего билирубина была умеренно повышена в группе тяжелых повреждений печени. У пациентов с тяжелым повреждением печени отмечались лейкоцитоз, увеличение отношения нейтрофилов к лимфоцитам, высокие показатели тропонина, креатинкиназы, сывороточного креатинина, прокальцитонина, С-реактивного белка, Д-димера, ферритина и уровня IL-6. К предикторам тяжелого поражения печени авторы относят увеличение показателей маркеров воспаления: ферритина, IL-6, Д-Димера, СРБ, прокальцитонина, креатинкиназы и высокочувствительного тропонина. Тяжелое повреждение печени ассоциировалось с наиболее тяжелыми клиническими исходами. Эти пациенты были значительно склонны к развитию дыхательной недостаточности (требующей интубации), почечной недостаточности, инсультам, смерти [38].

Органом-мишенью для поражения при инфицировании SARS-CoV-2 является также поджелудочная железа. Предполагается прямое вирусное цитопатическое действие на поджелудочную железу, так как АПФ2 экспрессируется как в экзокринных железах, так и в островковых клетках поджелудочной железы. Хотя литературные данные довольно скудны. Гиперлипаземия наблюдалась у 12-18% пациентов. При этом ни у одного пациента не развился острый панкреатит. По данным авторов, гиперлипаземия не связана с плохими исходами [35]. Повышение уровня амилазы и липазы может быть вторичным по отношению к воспалению кишечника (энтерит/колит), поражению почек или диабету [18].

Описаны редкие случаи, когда COVID-19 протекал с картиной острого живота, болями в верхних его отделах, а у некоторых пациентов и в нижних отделах, которые сопровождались тошнотой, рвотой, без респираторных симптомов, с изменениями на КТ легких [8, 44].

Описан случай развития острого SARS-CoV-2 панкреатита, а затем уже пневмонии и ОРДС. Развитие панкреатита авторами объясняется связыванием вируса SARS-CoV-2 посредством локальных островковых рецепторов АПФ2 поджелудочной железы, прямым цитопатическим эффектом вируса или опосредованным иммунным ответом, индуцированного вирусом [5].

Исследовано 17 пациентов с синдромом Кавасаки в возрасте до 18 лет (3,7–16,6; средний возраст – 7,5 лет), поступивших в Педиатрическую клинику Парижского университета с 27 апреля по 7 мая 2020 года. 14 из них (82%) имели признаки SARS-CoV-2 (ПЦР-подтверждение, обнаружение IgG). Все пациенты имели желудочно-кишечные симптомы, развившиеся на ранних стадиях заболевания до начала основных проявлений синдрома Кавасаки и проявлявшиеся острой болью в животе, рвотой, диареей. У троих была картина острого живота, одного из них прооперировали с подозрением на аппендицит. У этих пациентов позднее был диагностирован асептический перитонит [48].

Нами наблюдался пациент 44 лет, у которого заболевание началось с картины острого живота и на 6-й день появились респираторные симптомы. На КТ легких имелась двусторонняя полисегментарная пневмония. У другого пациента 38 лет заболевание началось с плевральных болей и субфебрильной температуры, на КТ легких отсутствовали изменения. Приведенные данные говорят о том, что заболевание носит системный характер, с вовлечением в том числе и серозных оболочек.

Заключение

Таким образом, как показывают данные литературы, более чем у четверти пациентов с COVID-19 выявляются симптомы поражения органов пищеварения. При этом они могут дебютировать респираторным симптомам, или развиваться одновременно с респираторными симптомами, или появляться после развития респираторных симптомов. Кроме того, они могут быть единственным проявлением COVID-19, и это вводит нередко в заблуждение врачей, которые начинают лечить эти проявления, а сам COVID-19 остается не диагностированным. Последнее диктует необходимость более широкого освещения среди практикующих врачей пищеварительных проявлений этого заболевания, их ранней диагностики и лечения. При появлении пищеварительных синдромов и симптомов необходимо определиться, с чем связано их появление: обострением хронических заболеваний органов пищеварения, пищеварительными проявлениями COVID-19 или лекарственно-индуцированными осложнениями. Среди возможных механизмов поражения органов пищеварения у пациентов с COVID-19 можно выделить следующие:

- Прямое цитопатическое действие вируса, приводящее к повреждению слизистой оболочки ЖКТ (пищевода, желудка, двенадцатиперстной, тонкой и толстой кишок) с развитием чаще всего колита, энтерита, реже – воспалительного и эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, желудка и пищевода.

- Развитие дисбактериоза кишечника вследствие применения антибактериальных лекарственных средств, и/или вследствие непосредственного воздействия SARS-CoV-2.
- Общность иммунной системы слизистых дыхательной системы и ЖКТ предполагает вовлечение в воспалительный процесс ЖКТ при легочной локализации вируса, а также вовлечение в воспалительный процесс легких при преимущественной локализации вируса в ЖКТ.
- Наличие симптомов пищеварения может указывать на высокую вирусную нагрузку и репликацию вируса непосредственно в ЖКТ.
- Гиперкоагуляционное состояние, приводящее к ишемии кишечника посредством тромбоза мелких (в собственной пластинке слизистой и подслизистой оболочки органов ЖКТ) и реже – крупных сосудов [7]. Имеются литературные сообщения о пациентах с признаками ишемии кишечника, развившейся вследствие коагулопатии с наличием в эндотелии сосудов слизистой и подслизистой оболочек фибриновых тромбов/микротромбов [28], а также вследствие тромбоза крупных сосудов [17].
- Ятрогенные поражения слизистой оболочки ЖКТ. Применение некоторых противовирусных препаратов (лопинавир/ритонавир, ремдесивир, рекомбинантный интерферон бета-1b), ацетаминофена, азитромицина, противомалярийных препаратов (гидроксихлорохин, хлорохин, мефлохин), а также препаратов генной инженерии (тоцилизумаб, сарилумаб) и ингибиторов Янускиназ (барицитиниб, тофацитиниб) могут приводить к появлению побочных эффектов: тошноты, рвоты, болей в животе, нарушению стула (преимущественно диареи) и др.
- Воспалительное повреждение слизистой оболочки ЖКТ, и/или печени, и/или поджелудочной железы вследствие выброса большого количества провоспалительных цитокинов («цитокинового шторма») с развитием колита, энтерита, воспалительного и эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, желудка и пищевода, а также развитием панкреатита, гепатита и «шоковой печени» [11, 42, 54].
- Прямое цитопатическое действие вируса на печень. Вирус может непосредственно связываться с АПФ2-позитивными холангиоцитами, приводящими к их дисфункции. Так, установлена выраженная экспрессия АПФ2 в холангиоцитах (59,7%), а также низкая экспрессия АПФ2 в гепатоцитах (2,6%). При этом средний уровень экспрессии в гепатоцитах в 20 раз меньше, чем уровень экспрессии в популяции холангиоцитов. Уровень экспрессии АПФ в холангиоцитах сопоставим с клетками пневмоцитами 2 типа, который является основным типом таргетных клеток SARS-CoV-2 в легких. По данным ряда авторов, экспрессия АПФ2 в холангиоцитах может свидетельствовать о потенциальном механизме инфицирования и прямого повреждения желчных протоков вирусом SARS-CoV-2 с использованием АПФ2 в качестве рецепторов клеток-хозяев [11, 42, 54]. Спектр поражения печени варьируется от бессимптомных нарушений в биохимических тестах печени до редких случаев острой печеночной недостаточности.

- Поражение печени может быть следствием застойной гепатомегалии (застойная печень), развивающейся при осложнении COVID-19 легочной артериальной гипертензии и правожелудочковой сердечной недостаточности, а также вследствие сердечной недостаточности при появлении осложнений заболевания развитием миокардитов, кардиомиопатий, инфаркта миокарда и др. [42].
- Лекарственно-индуцированное поражение печени вследствие применения высоких доз гепатотоксичных препаратов [11, 54]. Гепатотоксичными препаратами являются: противовирусные препараты (лопинавир/ритонавир, ремдесивир, рекомбинантный интерферон бета-1b), ацетаминофен, азитромицин, противомалярийные препараты (гидроксихлорохин, хлорохин, мефлохин), препараты генной инженерии (тоцилизумаб, сарилумаб), ингибиторы Янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб) и др. Применение этих препаратов требует тщательного мониторинга функционального состояния печени и исследования в крови на фоне лечения этими препаратами печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и щелочной фосфатазы.

Нечасто наблюдаемое повышение уровня щелочной фосфатазы в финале прогрессирования COVID-19 может отражать холестаз вследствие сепсиса или медикаментозного воздействия на печень [42].

В обзоре представлены лишь наиболее часто встречающиеся осложнения со стороны органов пищеварения, механизмы поражения которых не достаточно изучены. Особое внимание необходимо уделять вопросам ранней диагностики, профилактики и лечения указанных осложнений. Последнее требует дальнейшего изучения клинических особенностей течения осложнений COVID-19 со стороны пищеварительной системы и возможных патогенетических механизмов их развития.

Литература

1. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19 // Здоровье ребенка. 2020. №15(2). С. 133-144.
2. Профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 9. 2020. 235 с. URL:https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 (дата обращения: 15.11.2020).
3. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Диагностика и лечение COVID-19 и атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2020. №2. С. 40-61.
4. Agarwal A., Chen A.A., Ravindran N. et al. Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19 // Journal of Clinical and Experimental Hepatology. 2020. V.10. P. 263-265. URL: https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883(20)30027-X/pdf (access date: 09.06.2020).

5. Aloysius M.M., Thatti A., Gupta A. et al. COVID-19 presenting as acute pancreatitis // Pancreatology. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S142439032030154X (access date: 01.06.2020).
6. Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E. et al. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. // Am. J. Clin. Pathol. 2020. XX. P. 1-9. URL: http://www.patolog.ru/sites/default/files/covid-19_autopsies_oklahoma.pdf (access date: 25.05.2020).
7. Bhayana R., Som A., Li M.D. et al. Abdominal Imaging Findings in COVID-19: Preliminary Observations. Published Online. 2020. URL: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020201908 (access date: 12.07.2020).
8. Blanco-Colino R., Vilallonga R., Martín R. et al. Suspected Acute Abdomen as an Extrapulmonary Manifestation of Covid-19 InfectionSospecha de abdomen agudo como manifestación extrapulmonar de infección por Covid-19 // Cirugía Española. 2020. URL: https://www.sciencedirect.com/ (access date: 22.05.2020).
9. Carvalho A., Alqusairi R., Adams A. et al. SARS-CoV-2 gastrointestinal infection causing hemorrhagic colitis: implications for detection and transmission of COVID-19 disease // Am. J. Gastroenterol. 2020. V. 115(6). P. 942–946.
10. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Centers for Disease. Control and Prevention. URL: https://www.cdc.gov/ (access date: 14.11.2020).
11. Chai X., Hu L., Zhang Y. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection // bioRxiv. 2020. URL: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.931766v1.full (access date: 10.11.2020)
12. Chau T.N., Lee K.C., Yao H. et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases // Hepatology. 2020. V. 39. P. 302-310.
13. Chen L., Luo J.H., Bai Y. et al. COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests // Am. J. Gastroenterol. 2020. V. 115 (5). P. 790.
14. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. 2020. V.395. P.507-513. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135076/ (access date: 10.11.2020).
15. Cheung K.S., Hung I.F., Chan P.P. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis // Gastroenterology. 2020. V.159 (1). P.81-95.
16. Cholankeril G., Podboy A., Aivaliotis V.I. et al. High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients with SARS-CoV-2: Early Experience from California // Gastroenterology. 2020. URL: https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30471-6/pdf (access date: 09.06.2020).

17. de Barry O., Mekki A., Diffre C. et al. Arterial and venous abdominal thrombosis in a 79-year-old woman with COVID-19 pneumonia // Radiol Case Rep. 2020. V. 15(7). P. 1054-1057. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188660/ (access date: 09.06.2020).
18. de-Madaria E., Siau K., Cárdenas-Jaén K. Increased amylase and lipase in patients with COVID-19 pneumonia: don´t blame the pancreas just yet! URL: https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30561-8/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F (access date: 12.07.2020).
19. Effenberger M., Grabherr F., Mayr L. et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19 // Gut. 2020. V. 69. P. 1543-1544.
20. Elmunzer B.J., Spitzer R.L.,Foster L.D. et al. Digestive Manifestations in Patients Hospitalized with COVID-19 // medRxiv 2020. URL: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.07.20143024v1.full.pdf (access date: 10.11.2020).
21. Ghoshal U.C., Ghoshal U., Dhiman R.K. Gastrointestinal and Hepatic Involvement in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Review [published online ahead of print, 2020 Jun 11] // J. Clin. Exp. Hepatol. 2020. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7287456/ (access date: 10.11.2020).
22. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F. et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. 2020. URL: https://www.ncbi.nlm.nih1.gov/pmc/articles/PMC7184514/ (access date: 21.05.2020).
23. Guan W., Ni Z., Hu Yu et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. 2020. V.382. P.1708-1720. URL: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032 (access date: 29.05.2020).
24. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. 2020. V.382. P.1708-1720.
25. Hajifathalian K., Krisko T., Mehta A. et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of 2019 novel coronavirus disease in a large cohort of infected patients from New York: clinical implications // Gastroenterology. 2020. V. 159 (3). P.1137-1140.
26. Holshue M.L., De Bolt C., Lindquist S. et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States // N. Engl. J. Med. 2020. V. 382. P. 929-936.
27. Iacobucci G. Sixty seconds on . . . anosmia // BMJ. 2020. V. 368. P.1202. URL: https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1202.long (access date: 20.05.2020).
28. Ignat M., Philouze G., Aussenac-Belle L. et al. Small bowel ischemia and SARS-CoV-2 infection: an underdiagnosed distinct clinical entity // Surgery. 2020. V. 168(1). P.14-16. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198136/ (access date: 12.07.2020).

29. Jin X., Lian J., Hu J. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // Gut. 2020. V. 69. P.1002-1009.
30. Kui L., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // Chinese Medical Journal. 2020. V. 133 (9). P.1025-1031.
31. Li Q., Guan X., Wu P. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia // N. Engl J. Med. 2020. V. 38213. P. 1199-1207.
32. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // Chin. Med. J. (Engl). 2020. V. 133(9). P. 1025-1031.
33. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2020. V. 18. P. 1636–1637. URL: https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(20)30401-8/pdf (access date:26.06.2020).
34. Mao R., Qiu Y., He J-S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. V. 5(7). P. 667-678. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217643/ (access date: 27.06.2020).
35. McNabb-Baltar J., Jin D.X., Grover A.S. Lipase Elevation in Patients with COVID-19. URL: https://journals.lww.com/ajg/Documents/McNabb%20COVID-19.pdf (access date: 12.07.2020).
36. Ouali S.E., Achkar J.P., Lashne B. et al. Gastrointestinal manifestations of COVID-19 // Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2020. URL: https://www.ccjm.org/content/early/2020/06/16/ccjm.87a.ccc049 (access date: 26.06.2020).
37. Pan L., Mu M., Ren H. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study // Am. J. Gastroenterol. 2020. V. 115 (5). P. 766-773. URL: https://journals.lww.com/ajg/FullText/2020/05000/Clinical_Characteristics_of_COVID_19._Patients_With.25.aspx (access date: 30.06.2020).
38. Phipps M.M., Barraza L.H., LaSota E.D.et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large US Cohort. 2020. https://doi.org/10.1002/hep.31404. URL: https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.31404 (access date: 28.06.2020).
39. Redd W.D., Zhou J.C., Hathorn K.E. et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoV-2 infection in the United States: a multicenter cohort study // Gastroenterology 2020. URL: https://covidaba.com/wp-content/uploads/2020/05/Prevalence-and-Characteristics-

of-Gastrointestinal-Symptoms-in-Patients-with-SARS-CoV-2-Infection-in-the-United-States-A-Multicenter-Cohort-Study.pdf. (access date: 14.11.2020).
40. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf (access date: 22.05.2020).
41. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis // Travel Med. Infect. Dis. 2020. V. 34. P.101623. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102608/ (access date: 14.11.2020).
42. Schaefer E.A.K., Arvind A., Bloom P.P. et al. Interrelationship Between Coronavirus Infection and Liver Disease // Clinical Liver Disease. V.15(5). URL: https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cld.967 (access date: 28.06.2020).
43. Schmulson B.M.J. Gastrointestinal Symptoms Can Be Manifestations of COVID-19. URL: https://theromefoundation.org/gastrointestinal-symptoms-can-be-manifestations-of-covid-19/ (access date: 26.06.2020).
44. Sellevoll H.B., Saeed U., Young V.S. et al. About the authorsAcute abdomen as an early symptom of COVID-19 // Tidsskr Nor Legeforen. 2020. URL: https://tidsskriftet.no/en/2020/04/kort-kasuistikk/acute-abdomen-early-symptom-covid-19 (access date: 23.05.2020).
45. Shi H., Han X., Jiang N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet Infect Dis. 2020. V. 20(4). P. 425-434. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159053/ (access date: 09.06.2020)
46. Song Y., Liu P., Shi X.L. et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19 // Gut. 2020. V. 69. P. 1143-1144.
47. Tang A., Tong Z.D., Wang H.L. et al. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China // Emerg Infect Dis. 2020. V. 26(6). P. 1337-1339.
48. Toubiana J., Poirault C., Corsia A. et al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. URL: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.10.20097394v1.full.pdf (access date: 25.05.2020).
49. Wang D., Hu B., Hu Ch. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020. V.323(11). P. 1061-1069. URL: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044 (access date: 08.06.2020)
50. Wu Y., Guo C., Tang L. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples // Lancet Gastroenterol // Hepatol. 2020. V. 5(5). P. 434-435. URL:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158584/ (access date: 09.06.2020).
51. World Health Organization. URL: https://www.who.int/ (access date: 09.11.2020).
52. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2 // Gastroenterology 2020. V. 158. P.1831–1833. URL: https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30282-1/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2F (access date: 09.06.2020).
53. Xu Y., Li X., Zhu B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding // Nat Med. 2020. V. 26(4). P. 502-505. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095102/ (access date: 09.06.2020).
54. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // Lancet Respir. Med. 2020. V. 8(4). P. 420-422.
55. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P. et al. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms // Int Forum Allergy Rhinol. 2020. V. 10(7). P. 806-813. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32279441/ (access date: 14.11.2020).
56. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S. et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore // JAMA. 2020. V.323 (15). P. 1488-1494.
57. Zhang H., Kang Z., Gong H. et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes // bioRxiv. 2020. URL: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927806v1.full (access date: 08.06.2020)
58. Zhang W., Du R.H., Li B. et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes // Emerg Microbes Infect. 2020. V. 9(1). P. 386-389.
59. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet 2020. V. 395. P. 1054-1062. URL: https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930566-3 (access date: 14.11.2020).

УДК 615.357-08:616. 9:578.834.1

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ COVID-19

Н.У. Чамсутдинов, Д.Н. Абдулманапова
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

Характерной особенностью SARS-CoV-2 является постоянная мутация вируса, приводящая к «ускользанию» от этиотропной и патогенетической терапии, а также полиорганность поражения. Последнее является одной из причин высокой летальности от COVID-19. При этом пациенты преимущественно погибают от развития вирусной интерстициальной пневмонии и ее осложнений, а также от несовершенности лечения COVID-19, в том числе и от ятрогенных поражений органов.

Иммунный ответ организма является ключевым фактором, определяющим эту инфекцию. Первые дни заболевания характеризуются высокой вирусной нагрузкой, которая у 20% населения приводит к развитию вирусной интерстициальной пневмонии. Активная репликация вируса в нижних дыхательных путях сопровождается уже в первую неделю заболевания развитием двустороннего диффузного альвеолярного повреждения вследствие цитопатического поражения эндотелия сосудов легких и альвеолоцитов II типа, а также в результате иммунного ответа организма в виде цитокиновой агрессии с участием преимущественно IL-6 и других провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-7, IL-10, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, TNF-α, IL-1Ra).

Несмотря на снижение вирусной нагрузки в конце экссудативной и начале продуктивной стадии морфологических изменений в легких, у пациентов нередко развивается дыхательная недостаточность. Доказано, что у пациентов с тяжелым течением заболевания уровни цитокинов значительно выше, чем у пациентов с легкой и умеренной тяжестью течения COVID-19. Это подтверждает утверждение о том, что высокие уровни цитокинов являются причиной массивного повреждения альвеол и развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Развитие неконтролируемой гипервоспалительной реакции приводит к полиорганной недостаточности с высоким риском смертности [20].

Поэтому общепризнанной является тактика упреждающей противовоспалительной терапии, а при развитии «цитокинового шторма» – подавления цитокиновой агрессии. Последнее является решающим для предотвращения развития и прогрессирования ОРДС и полиорганной недостаточности [15].

При этом в лечении данной категории пациентов предпринимаются попытки применения различных препаратов, обладающих противовоспалительным и антицитокиновым действием, в том числе ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб) и ингибиторы различных интерлейкинов: 6, 1α, 1αβ, 17 и других, а также их комбинации [20].

С начала пандемии и по сегодняшний день бурно обсуждается роль глюкокортикостероидов (ГКС) в лечении пациентов с COVID-19 [17]. Было высказано предположение, что мощные противовоспалительные эффекты ГКС могут

предотвратить цитокиновую агрессию или смягчить развитие «цитокинового шторма», уменьшить площадь поражения легочной паренхимы и вероятность развития ОРДС и полиорганной недостаточности, а также предотвратить прогрессирование легочного фиброза [14, 28].

Действительно, ГКС являются классическими противовоспалительными и иммуносупрессивными препаратами, которые блокируют высвобождение ряда провоспалительных цитокинов [20]. ГКС используются уже более полувека для лечения широкого спектра заболеваний. Сегодня ГКС являются популярными препаратами у врачей разных специальностей. Они действительно доказали свою высокую эффективность в лечении многих системных аутовоспалительных заболеваний, в том числе нашли достойное место в ревматологической практике, аллергологии, нефрологии, пульмонологии и реаниматологии.

С целью изучения целесообразности применения ГКС в лечении пациентов с COVID-19, осложненной развитием вирусной интерстициальной пневмонии, нами проведен обзор литературы. В обзор включены данные клинических исследований, систематических сообщений и мета-анализов, опубликованных за 2020-2022 годы по применению ГКС у пациентов с COVID-19. Проводился поиск в базах данных MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, medRxiv, Embase и Web of Science, в журналах Lancet's и основных англоязычных медицинских журналах, а также на веб-сайтах ВОЗ, CDC, FDA, NIH, IDSA. Использовались ключевые слова: "SARS-CoV-2", "COVID-19", "COVID-19, glucocorticosteroids", "COVID-19, prednisolone", "COVID-19, dexamethasone", "COVID-19, methylprednisolone", "COVID-19, complications", "COVID-19, mortality", "COVID-19, glucocorticosteroids, mortality", "glucocorticosteroids, side effects", "COVID-19, steroid-induced complications", "COVID-19, severe acute respiratory distress syndrome", "COVID-19, predictors of lethality". Было изучено 245 статей и национальных рекомендаций ряда стран по лечению COVID-19, 30 из которых были включены в данный обзор.

С начала 2020 года по сегодняшний день было проведено множество исследований для оценки безопасности и эффективности терапии ГКС пациентов с COVID-19. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала использовать терапию ГКС у пациентов с тяжелым и критическим COVID-19. В настоящее время протокол лечения большинства госпитализированных пациентов с COVID-19 во многих странах мира основан на различных схемах лечения, в которую входят ГКС. Очевидно, повальное увлечение ГКС во многих странах мира связано с тем, что они легкодоступны и недорогие [17]. ГКС явились так называемой «палочкой-выручалочкой» для перегруженных от пациентов систем здравоохранения многих стран мира, в том числе и России.

Нередко применение ГКС у пациентов с COVID-19 начинают с амбулаторного этапа. В некоторых ковидных госпиталях врачи пытаются заменить таргетную терапию ГКС. При этом дозы дексаметазона у пациентов варьируют от 20 до 32 мг и выше, метилпреднизолона – до 500 мг и выше. Нередко многие пациенты получают ГКС весь период нахождения в ковидном госпитале, а также после выписки из стационара.

Однако целесообразность применения ГКС у пациентов с COVID-19, осложненной вирусной интерстициальной пневмонией, является спорной, особенно у кислороднепотребных пациентов. Остается множесто нерешенных вопросов, которые являются предметом дискуссий. Ответы на многие из них по сегодняшний день не найдены. Хотелось бы представить наиболее острые из них:

1. Насколько безопасны ГКС в лечении пациентов с COVID-19?
2. Влияют ли ГКС на репликацию вируса?
3. Являются ли ГКС причиной высокой летальности пациентов с COVID-19?
4. Насколько увеличивают ГКС риск тромбоэмболических осложений у пациентов с COVID-19?
5. Какова частота ятрогенных поражений внутренних органов у пациентов с COVID-19 при применении ГКС?
7. Каковы четкие показания для назначения ГКС, их оптимальные дозировки и длительность применения у пациентов с COVID-19?
8. Каковы меры профилактики и лечения ятрогенных поражений внутренних органов при лечении ГКС?

Целесообразность применения ГКС в лечении тяжелых инфекций бактериального или вирусного происхождения всегда была спорной. Сдерживающим фактором их применения было наличие множества их побочных действий. На сегодняшний день известны следующие побочные действия ГКС, которые встречались у пациентов с COVID-19.

- Влияние на гемопоэз. При применении ГКС в периферической крови снижается количество лимфоцитов, моноцитов, базофилов, эозинофилов и развивается нейтрофильный лейкоцитоз [3, 23]. Подобные изменения крови встречаются и у пациентов с COVID-19, получающих ГКС. Последнее является причиной диагностических ошибок при интерпретации анализов крови у пациентов с COVID-19. Врачи могут идти по ложному пути, связывая лейкоцитоз с бактериальной инфекцией, а лимфопению и эозинопению развитием гипервоспаления, проводя при этом необоснованно таргетную терапию.
- ГКС обладают имунносупрессивным действием, что приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям, особенно при использовании высоких доз и, в частности, при совместном применении с ингибиторами янус-киназ или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [3, 26, 29]. При этом увеличивается риск развития вторичных бактериальных инфекций (сепсис, бактериальная пневмония и др.), оппортунистических грибковых инфекций легких (кандидоз, аспергиллез, мукормикоз), реактивации скрытых инфекций (вирусный гепатит В, герпесвирусные инфекции, стронгилоидоз, туберкулез и другие) [1, 2, 9, 19, 21, 26, 30, 35].
- Гипергликемия и стероидный диабет могут стать последствиями применения ГКС, способными нарушить контроль гликемии и привести к диабетическому кетоацидозу [6, 26, 27, 35, 38, 51].

- Нервные и психические расстройства: эпилептиформные судороги, когнитивные нарушения, бессонница, изменчивость настроения, эйфория, делирий, депрессия, паранойя, слабоумие, акатизия, острый психоз и другие [3, 19, 26, 31, 41].
- Применение высоких доз ГКС может привести к водно-электролитному дисбалансу, способствующему задержке натрия и воды, выведению калия, отекам [9, 40]. Последнее может быть причиной развития артериальной гипертонии и застойной сердечной недостаточности [3, 39].
- Гипокалиемия, развивающаяся при применении ГКС, подвергает пациента риску развития аритмий [3, 26, 37, 40].
- Развитие стероид-индуцированных гастритов, язв и желудочно-кишечных кровотечений [3, 19, 26].
- Острая перфорация внутренних органов и острый панкреатит [3, 19].
- Подавление функции надпочечников [3, 26].
- Увеличение веса и перераспределение жира. Повышается липолиз в тканях конечностей, что способствует накоплению жира преимущественно в области лица (лунообразное лицо), плечевого пояса, задней части шеи («горб буйвола») и живота (усеченное ожирение) [3, 26].
- Повышенный сердечно-сосудистый риск смертности [3, 19, 26].
- Тромботические осложнения, в том числе риск развития тромбоэмболий (артерий и вен) и инфаркт различных органов (сердца, мозга, кишечника, легких и др.) [3, 19, 21]. Эти осложнения нередко являются причиной смерти у пациентов с COVID-19.
- Снижение всасывания кальция в кишечнике, его выход из костей, повышение выведения кальция почками. Развивается гипокальциемия, гиперкальциурия. Это приводит к развитию остеопороза и увеличению риска переломов костей [3, 26].
- Аваскулярный некроз костей [3, 31, 26].
- Влияние на белковый обмен сопровождается развитием стероидной миопатии, которую сложно дифференцировать с миопатией, индуцированной COVID-19 [3, 9, 19].
- Длительная терапия ГКС может способствовать развитию постковидного синдрома (long-COVID) [28].

Перечисленные побочные действия ГКС диктуют целесообразность обдуманного и рационального назначения их пациентам с вирусными пневмониями, с учетом возможных рисков развития их побочных действий.

Проведенный мета-анализ смертности, включающий 21 независимое исследование у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусами гриппа, показал неблагоприятную связь с терапией ГКС [29]. Было установлено, что терапия ГКС приводит к ухудшению клинических исходов, включая вторичные бактериальные инфекции и смерть [31, 22, 29].

Изучалась также целесообразность применения ГКС при ближневосточном респираторном синдроме (БВРС) и гриппе. У этих пациентов применение ГКС приводило к задержке клиренса вируса [6, 31, 33]. Кроме того, они чаще нуж-

дались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [6]. Мета-анализ 2019 года 10 исследований на 6548 пациентах с гриппозной пневмонией подтвердил тот факт, что применение ГКС связано с повышенным риском смертности [33].

Мета-анализ 53 исследований (18 многоцентровых и 35 одноцентровых) с участием 15710 пациентов с COVID-19 показал, что применение ГКС у пациентов с COVID-19 задерживало клиренс вируса и эти пациенты чаще попадали в отделение интенсивной терапии [38].

Был проведен мета-анализ также 35 исследований с участием 3385 участников на предмет выявления задержки клиренса вируса SARS-CoV-2 на фоне лечения ГКС. Для выявления SARS-CoV-2 изучались мазки из зева и носа, а также мокрота и бронхоальвеолярный лаваж. Было установлено, что среднее время выделения вируса у пациентов, получавших лечение ГКС, составило 28,3 дня, у пациентов, не получавших ГКС, – 16,2 дня [13]. При этом отмечалось, что ГКС задерживают клиренс вируса в основном у тех, кто принимает высокие и средние дозы этих препаратов. По всей видимости, ГКС подавляют иммунный, преимущественно Т-клеточный ответ больного на внедрение вируса, что и является причиной задержки клиренса вируса, его активной репликации и цитопатического повреждения клеток-мишеней, преимущественно альвеолярного эпителия [3, 13, 25, 27].

Проведено перспективное, многоцентровое, рандомизированное контролируемое исследование пациентов с COVID-19, осложненной развитием вирусной пневмонии. При этом доказано, что раннее применение метилпреднизолона может подавлять иммунные клетки (CD4+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки и NK-клетки), что замедляет выделение вируса. Лихорадка является очень распространенным симптомом у пациентов с COVID-19, осложненной развитием вирусной пневмонии. Паника перед ней и «цитокиновым штормом» заставляет врачей идти на назначение ГКС. Обладая мощным иммуносупрессивным действием, ГКС приводят к еще большему сбою иммунной системы человека и утяжеляют течение заболевания. Авторами высказано предположение, что ГКС не следует добавлять к стандартной терапии COVID-19. Решение о применении ГКС следует оценивать в соответствии с тяжестью течения заболевания и его необходимостью [36].

Данные по летальности у пациентов, получавших ГКС, в литературе не однозначны. Установлено, что рутинное применение ГКС относится к факторам риска развития тяжелого течения COVID-19 и высокой летальности [8, 10, 25, 29, 33, 39, 40]. Проанализированы 73 исследования с участием 21350 пациентов с COVID-19. Общая смертность пациентов с COVID-19, получавших ГКС, была выше, чем у пациентов, не получавших их. В целом, пациенты с COVID-19, получавшие ГКС, чаще находились в критическом состоянии, имели более длительный срок пребывания в больнице и более высокую смертность. Среди побочных эффектов отмечались: суперинфекция, аспергиллез легких, гипергликемия, гипокалиемия [9].

Схожие данные были получены в ретроспективном многоцентровом когортном исследовании у пациентов с тяжелым течением COVID-19, получав-

ших ГКС. По данным авторов, высокая летальность была связана с более высокой вирусной нагрузкой, вследствие иммуносупрессивного действия ГКС и задержки выведения вируса [23].

Проведено ретроспективное, одноцентровое исследование 258 пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом COVID-19. Результаты исследования также показывают, что раннее введение ГКС (в первые несколько дней после появления симптомов) до введения противовирусных препаратов может привести к дальнейшему ухудшению респираторного статуса, увеличить потребность в неотложной помощи у некоторых пациентов с COVID-19 и частоту поступления в отделение интенсивной терапии [34]. В то же время пациенты, получавшие ГКС в течение десяти дней после начала приема противовирусных препаратов, имели значительно более низкие показатели поступления в отделение интенсивной терапии (81,3% против 42,9%, p=0,011), интубации (75% против 37,1%, p=0,012) и необходимости в переводе на экстракорпоральную мембранную оксигенацию (31,3% против 8,6%, p=0,039 соответственно) [34].

Одной из причин высокой летальности пациентов с COVID-19 является поражение эндотелия сосудов, что приводит к развитию эндотелиитов, значительно увеличивающих риск развития тромботических событий (церебральных, коронарных, мезентериальных и др.) [23]. Применение у этих пациентов ГКС еще более усугубляет тромботический риск, т.к. они повышают фактор свертывания и концентрацию фибриногена. При этом даже применение антикоагулянтов недостаточно защищает этих пациентов от тромботических событий [28].

Неоднозначны в литературе данные по рекомендуемым дозам ГКС и зависимости применяемых доз с тяжестью течения COVID-19. Проведен ретроспективный анализ 1379 пациентов с COVID-19. 506 пациентов (55,9% мужчин и 54,1% женщин), средний возраст которых составил 73 года (IQR:60-81), в течение первых 2-х недель получали среднюю дозу метилпреднизолона – 30 мг/сутки (IQR: 24-34мг). 873 пациента (59,6% мужчин и 40,4% женщин), средний возраст которых составил 69 лет (IQR: 59-76), в течение первых 2-х недель получали среднюю дозу метилпреднизолона – 78 мг/сутки (IQR: 59-108мг). Пациенты, получавшие высокие дозы ГКС, чаще попадали в ОРИТ в сравнении с пациентами, получавшими низкие дозы ГКС (67,8% против 42,3%, p<0,001), чаще нуждались в использовании аппарата ИВЛ (28,1% против 11%, p<0,001). Кроме того, у пациентов, получавших высокие дозы ГКС, чаще развивались осложнения в сравнении с пациентами, получавшими низкие дозы ГКС. Так, инсульт развился у 5,4% пациентов, получавших высокие дозы ГКС, и у 3,2% – получавших низкие его дозы (p=0,057; острое повреждение почек развилось у 36,5% и 25,1% пациентов соответственно (p=0,001); венозная тромбоэмболия – у 10,6% против 4,6% соответственно (p=0,001); внутрибольничные инфекции – у 15,2% против 6,1% (p=0,001); кандидемия – у 3,6% против 1,2% (p=0,009); госпитальная летальность – у 40,7% против 18,6% (p=0,001) [21].

Схожие результаты дает ретроспективное многоцентровое исследование, проведенное с целью изучения влияния ГКС на летальность у пациентов с тяжелым течением COVID-19, осложненным ОРДС. Проведено исследование 774

(мужчин было 452 (58%), женщин 322 (42%)) пациентов. Средний возраст составил 64 года (IQR: 54-73 года). При этом метилпреднизолон получали 396 пациентов (96,8%) и преднизолон – 32 пациента (7,8%). Средняя суточная доза составила в эквиваленте на гидрокортизон 200 мг (IQR 200-400 мг). Установлено, что у пациентов, получавших лечение ГКС, в сравнении с пациентами, не получавшими их, чаще развивались повреждение миокарда (у 15,6% против 10,4% соответственно, p= 0,041), острое повреждение печени (у 18,3% против 9,9%, p= 0.001), шок (у 22% против 12,6%, p< 0,001), необходимость в ИВЛ (у 38,1% против 19,5%, p< 0,001) и 28-дневная смертность от всех причин (у 44,3% против 31%, p< 0,001). При этом высокая доза (>200 мг) и раннее начало (≤3 дней с момента госпитализации) терапии ГКС были связаны с более высокой 28-дневной смертностью. У этих же пациентов отмечалась задержка клиренса вируса SARS–CoV-2 [25].

В проспективное исследовании COVIP были включены 3082 тяжелобольных пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в 207 отделениях интенсивной терапии 35 стран. Возраст пациентов составлял 70 лет и старше. Из указанных пациентов 2115 пациентов получали ГКС, а 967 пациентов получали лечение без ГКС. Исследования показали, что 30-дневная смертность составила 53% в группе, получавшей ГКС, и 42% в группе, не получавших их (p<0,001). Результаты исследования ставят под сомнение целесообразность применения ГКС у пожилых пациентов с COVID-19. При этом побочные эффекты лечения ГКС у пожилых пациентов могут перевесить потенциальные преимущества препаратов этой группы. По мнению авторов, решение об использовании ГКС должно быть индивидуально адаптировано, в первую очередь с учетом возраста, сопутствующих заболеваний и других факторов [18].

Был проведен мета-анализ 7 исследований, в которых приняли участие 2214 пациентов с COVID-19, не нуждающихся в кислороде (стероидная группа – 833 пациента, группа без ГКС – 1381 пациент). Проведенный мета-анализ позволил авторам прийти к мнению, что применение ГКС у пациентов с COVID-19, не нуждающихся в кислороде, приводит к более высокой средней продолжительности вирусного клиренса, лихорадки, более длительному нахождению в стационаре, более высоким шансам прогрессирования тяжелого заболевания и высокой смертности. По мнению ряда авторов, необходимо удерживать клиницистов от использования ГКС в ситуациях, не требующих респираторной поддержки у пациентов с COVID-19 [14, 32].

Встречаются и противоречивые работы. Так, проведен ретроспективный анализ 226 госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19. Пациенты были разделены на 2 группы: получавшие и не получавшие ГКС. Изучалось влияние ГКС на госпитальную смертность. Авторами было отмечено, что ГКС не снижали и не увеличивали госпитальную смертность. Однако при применении ГКС наблюдалось увеличение числа бактериальных и грибковых инфекций [30].

Таким образом, показания, а также дозы ГКС у пациентов с COVID-19 не имеют четких единых рекомендаций. Одним из первых исследований по ГКС

явилось открытое контролируемое исследование RECOVERY, в которое вошли 6425 пациентов, из которых 2104 участников получали дексаметазон в дозе 6мг/сутки в течение 10 дней и 4321 – получали лечение без дексаметазона. Было доказано, что использование дексаметазона, в отличие от стандартного лечения, снижает 28-дневную летальность госпитализированных пациентов с COVID-19, которым требуется респираторная поддержка [14].

Впоследствии исследование RECOVERY легли в основу клинических рекомендаций ВОЗ, а также национальных рекомендаций многих стран по применению ГКС у пациентов с COVID-19. Согласно рекомендаций ВОЗ от 02.09.2020 г. и последних рекомендаций от 14.01.2022 г. оправдано применение ГКС у кислородпотребных пациентов (пациентов с тяжелым или критическим COVID-19). Рекомендовано применение дексаметазона (внутривенно или внутрь) в дозе 6мг/сутки в течение 7-10 дней, или другие ГКС в эквиваленте на 6 мг дексаметазона (гидрокортизон 160мг/сутки, метилпреднизолон 32 мг/сутки, преднизолон 40 мг/сутки). В то же время в этих рекомендациях отмечается, что введение системных ГКС могут повышать риск смерти при введении пациентам с нетяжелым COVID-19 [39].

Тех же подходов к ГКС придерживаются BMJ Rapid, NIH, IDSA, COVID - протокола BWH и Австралийской рабочей группы. Согласно этим рекомендациям оправдано применение ГКС у кислородпотребных пациентов в следующих дозировах: дексаметазон по 6мг/сутки в/в или внутрь в течение 7-10 дней, или другие ГКС в эквиваленте на 6 мг дексаметазона (гидрокортизон 150мг/сутки, или метилпреднизолон 32 мг/сутки, или преднизолон 40 мг/сутки) [7, 11, 16, 29, 39].

Согласно рекомендациям, NIH системная терапия ГКС улучшает клинические исходы и снижает смертность у госпитализированных пациентов с COVID-19, которым требуется дополнительный кислород, предположительно, за счет смягчения системной воспалительной реакции, вызванной COVID-19, которая может привести к повреждению легких и полиорганной недостаточности [29]. Этих же принципов придерживаются COVID- протокола BWH [12].

По данным NIH лечение дексаметазоном после выписки из стационара не должно продолжаться, т.к. применение ГКС может привести к нежелательным явлениям. Ведь безопасность и эффективность системных ГКС у амбулаторных пациентов не установлена. Как правило, применение ГКС связано с нежелательными побочными их действиями (гипергликемии, психоневрологическими симптомами, вторичными инфекциями, тромбозами и др.), которые трудно выявлять и контролировать в амбулаторных условиях [29].

В последних 15 рекомендациях Минздрава России также предлагается не использовать ГКС для перорального и внутривенного введения для лечения легких форм COVID-19, в том числе в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях. Согласно этих же рекомендаций ГКС являются препаратами первого выбора для лечения больных с «цитокиновым штормом» (первичным гемофагоцитарным лимфогистоцитозом и вторичным синдромом активации макрофагов/гемофагоцитарным лимфогистоцитозом) Там же отмечается, что

ГКС угнетают все фазы воспаления, синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках «цитокинового шторма» ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС и сепсиса [2]. При этом дозы ГКС в России отличаются от тех, которые предлагает ВОЗ и многие национальные рекомендации ряда стран. У кислородпотребных пациентов на фоне приема ГИБП рекомендуется в/в применение дексаметазона в дозе 6-20 мг/сутки (в 1-2 введения), или метилпреднизолона в разовой дозе 60 мг внутривенно каждые 6-8 часов. При наличии противопоказаний для назначения ГИБП рекомендовано применение метилпреднизолона в дозе 250 мг/сутки (в 1-2 введения). У пациентов с синдромом активации макрофагов метилпреднизолон рекомендован в разовой дозе 125 мг 3-4 раза в день, дексаметазон – в дозе 6-20 мг/сутки (на фоне проведения таргетной терапии ГИБП). При этом в течение 3-4 суток пациенты получают полную дозу ГКС, а затем при снижении активности воспаления (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня СРБ, активности АЛТ и/или АСТ, ЛДГ сыворотки крови) рекомендовано снижение дозы на 20-25% в первые 2 суток, а затем на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены препарата. При этом согласно рекомендациям Минздрава России пациенты, получающие ГКС, должны наблюдаться на предмет возникновения побочных эффектов (гипергликемия, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ и др.) [2].

Заключение

Обобщая обзор литературы, представляем основные рекомендации по применению ГКС у пациентов с COVID-19:

- Не использовать ГКС в лечении пациентов с легкими формами COVID-19. Рутинное применение у пациентов с COVID-19 ГКС является фактором риска развития тяжелого течения COVID-19 и причиной высокой летальности. Надо отойти от практики рутинного применения всем пациентам ГКС, раннее назначение которых приводит к активной репликации вируса, увеличению площади поражения легочной паренхимы, развитию ОРДС, «цитокинового шторма» и смерти [2, 4, 5, 16, 23, 29].
- ГКС могут быть рекомендованы кислородпотребным пациентам при наличии высокой лабораторной активности и недостаточной эффективности препаратов таргетной терапии.
- Проведение таргетной терапии ГИБП рекомендовано под прикрытием ГКС [2, 4, 5].
- ГКС являются препаратами первого выбора для лечения больных с вторичным синдромом активации макрофагов/гемофагоцитарным лимфогистоцитозом [2]. При этом рекомендовано их применение вместе с ГИБП [5].
- Попытки заменить таргетную терапию кортикостероидами являются необоснованными и нежелательными [4, 5].

- При наличии противопоказаний к применению ГИПБ и ингибиторов янус-киназ рекомендовано применение коротким курсом ГКС [2, 4].
- Хотя ГКС и показали свою пользу у кислородпотребных пациентов с COVID-19, риск, который они несут, не следует принижать. Рекомендуется разумное и обоснованное их применение, с учетом оценки соотношения риска и пользы.
- Многими авторами отмечено, что применение ГКС в высоких дозах связано с высоким риском смерти у пациентов с тяжелым COVID-19. Высокие дозы ГКС следует применять с осторожностью у тяжелобольных пациентов, чтобы избежать усугубляющих осложнений.
- ГКС необходимо применять с осторожностью при сахарном диабете, артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, ожирении, признаках активной бактериальной инфекции, высокой тромботической активности [2, 4, 5].
- Учитывая высокую тромботическую активность у пациентов с COVID-19, применение ГКС должно проводиться под прикрытием антикоагулянтов [2].
- С целью профилактики развития лекарственно-индуцированных язв и желудочно-кишечных кровотечений, пациентам, принимающим ГКС, необходимо принимать антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы, или Н2-блокаторы) и/или гастроцитопротекторы (вентер, де-нол, ребамипид) в зависимости от клинической ситуации [1, 4].
- Гипергликемия может быть показателем тяжелого течения COVID-19 и связана с риском увеличения смертности у этих пациентов. С целью профилактики стероид-индуцированной гипергликемии определить целесообразность применения ГКС, а при необходимости их применения определить минимально оптимальную дозу. Пациентам, получающим ГКС, необходим обязательный мониторинг уровня глюкозы крови. При развитии гипергликемии применять противодиабетические лекарственные средства [1, 4].
- Пациенты, получающие ГКС, в особености одновременно с ГИБП, должны наблюдаться на предмет возможного развития оппортунистических инфекций. При нарастании признаков ДН и появлении лихорадки при нормальных, умеренно повышенных или высоких лабораторных показателях активности воспаления (СОЭ, лейкоциты крови, СРБ, прокальцитонин) необходимо предположить развитие оппортунистической инфекции и провести следующие исследования:
  - ✓ микробиологическое исследование мокроты, бронхоальвеолярного лаважа, или эндотрахеального аспирата на бактерии и грибы, а также ПЦР-исследование на ДНК к микобактериям туберкулеза, пневмоцисте, аспергиллам, цитомегаловирусу;
  - ✓ определение в крови и бронхоальвеолярном лаваже маннана и галактоманнана;
  - ✓ исследование крови на IgA и IgM к грибам рода аспергиллы;

- ✓ ПЦР-исследование крови на ДНК к пневмоцисте, аспергиллам, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна-Барра, вирусу простого герпеса 1 и 2 типов [2].

Литература

1. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): нерешенные вопросы диагностики и лечения. Махачкала, 2021. 100 с.
2. Профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 15. 2022. 244 с. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf (дата обращения 26.02.2022).
3. Регистр лекарственных средств России. URL: https://www.rlsnet.ru (дата обращения: 25.02.2022).
4. Чамсутдинов Н. У., Абдулманапова Д. Н. Тактика лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): нерешенные проблемы пульмонологии // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2021. № 3. С. 42-54.
5. Чамсутдинов Н. У. Протокол лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной вирусной интерстициальной и бактериальной пневмонией. 2-е изд., перераб. и доп. Махачкала, 2022. 23 с.
6. Arabi Y. M., Mandourah Y., Al-Hameed F. et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018. V. 197, N 6. P.757-767. URL: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201706-1172OC (access date: 06.02.2022).
7. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. URL: https://files.magicapp.org/guideline/21052a5c-3014-48ae-8585-edad2ee2e716/published_guideline_6050-51_0.pdf (access date: 25.02.2022).
8. Brogan G., Campbell N., Durie M. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). URL: https://litfl.com/coronavirus-disease-2019-covid-19/ (access date: 20.12.2020).
9. Cano E. J., Fuentes X. F., Campioli C. C. et al. Impact of corticosteroids in COVID-19 outcomes: systematic review and meta-analysis // Chest. 2020. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129791/ (access date: 06.02.2022).
10. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Centers for Disease. Control and Prevention. URL: https://www.cdc.gov/ (access date: 05.09.2021).
11. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and differentials. BMJ Best Practice. URL: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/treatment-algorithm# patientGroup-0-2 (access date: 25.02.2022).
12. COVID-19 Protocols. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Clinical Guidelines. URL: https://bwh.covidprotocols.org/ (access date: 04.02.2022).

13. Danying Y., Xiaobao Zh., Can Ch. et al. Characteristics of Viral Shedding Time in SARS-CoV-2 Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis // Frontiers in Public Health. 2021. V. 9. URL: https://www.frontiersin. org/articles/ 10.3389/fpubh.2021.652842/full (access date: 06.02.2022).
14 Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 // N. Engl. J. Med. 2021. V. 384, N 8. P. 693-704. URL: https://www.ncbi. nlm.nih.gov/pmc /articles/PMC7383595/ (access date: 24.02.2022).
15. Ikeda S., Misumi T., Izumi S. et al. Corticosteroids for hospitalized patients with mild to critically-ill COVID-19: a multicenter, retrospective, propensity score-matched study // Sci. Rep. 2021. V. 11. URL: https://www.nature. com/ articles/s41598-021-90246-y (access date: 04.02.2022).
16. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. URL: https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/ (access date: 20.12.2020)
17. Johns M., George S., Taburyanskaya M. et al. A Review of the Evidence for Corticosteroids in COVID-19 // Journal of Pharmacy Practice. 2021. URL: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0897190021998502 (access date: 24.10.2021).
18. Jung Ch., Wernly B.,Fjølner J. et al. Steroid use in elderly critically ill COVID-19 patients // European Respiratory J. 2021. URL: https://erj.ersjournals.com/ content/early/2021/06/10/13993003.00979-2021 (access date: 26.10.2021).
19. Karn M., Yonghang S., Ghimire S. Corticosteroids in COVID-19: We Should Be Mindful of Their Acute Toxicities // The J. of Clinical Pharmacology. 2021. V. 61, Issue 10. P.1301-1302. URL: https://accp1.onlinelibrary. wiley.com/ doi/10.1002/jcph.1936 (access date: 27.10.2021).
20. Khiali S., Entezari-Maleki T. Therapeutic Application of Corticosteroids in COVID-19: A Focus on Optimum Dose and Duration of Therapy // The Journal of Clinical Pharmacology. 2021. V.61. Issue 9. P.1145-1148. URL: https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.1929 (access date: 04.04.2022)
21. Kumar G., Patel Dh., Hererra M. et al. Do high-dose corticosteroids improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients? // J. of Medical Virology. 2021. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.27357?__cf_chl_jschl_tk__=pmd_nYnn1JTDFuL3YJgiIPfqWUSTJnDXDegVqKDqYCPm0FI-1635266005-0-gqNtZGzNAiWjcnBszQu9 (access date: 26.10.2021).
22. Lansbury L.E., Rodrigo Ch., Leonardi-Bee J. et al. Corticosteroids as Adjunctive Therapy in the Treatment of Influenza: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis // Critical Care Medi. 2020. V. 48, Issue 2. P. e98-e106. URL: https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2020/02000/Corticosteroids_as_Adjunctive_Therapy_in_the.29.aspx (access date: 06.02.2022).
23. Li Y., Li J., Ke J. et al. Adverse Outcomes Associated With Corticosteroid Use in Critical COVID-19: A Retrospective Multicenter Cohort Study // Frontiers in Med-

icine. 2021. Vol.8. P.103. URL: https://www.frontiersin. org/articles /10.3389/fmed.2021.604263/full (access date: 03.09.2021).
24. Li X., Xu Sh., Yu M. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020. V. 146. Issue 1. P.110-118. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674920304954 (access date: 06.02.2022).
25. Liu J., Zhang Sh., Dong X. et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome // J. Clin. Invest. 2020. V.130, N12. P. 6417-6428. URL: https://www.jci.org/articles/view/140617 (access date: 26.10.2021).
26. Mark D., Coggins C. Steroid-related risks // Today's Geriatr. Med. 2014. N 7. P.8.
27. Matthay M. A., Wick K. D. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome // J. Clin. Invest. 2020. V.130, N12. P. 6218-6221. URL: https://www.jci.org/articles/view/143331 (access date: 23.10.2021).
28. Mishra G. P., Mulani J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy // The Lancet Resp. Med. V. 9. Issue 1. URL: https://www.thelancet.com/article/S2213-2600(20)30530-0/fulltext#%20 (access date: 23.10.2021).
29. National Institutes of Health. COVID-19 treatment. URL: https://www.covid19 treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/ (access date: 05.02.2022).
30. Obata R., Maeda T., Rizk D. et al. Increased Secondary Infection in COVID-19 Patients Treated with Steroids in New York City //Jpn J. Infect. Dis. 2021. V.74, N 4. P. 307-315. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33390434/ (access date: 27.10.2021).
31. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury // Lancet. 2020. V.395 (10223). P.473-475.
32. Sahu A. K., Mathew R., Bhat R. et al. Steroids use in non-oxygen requiring COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // An International Journal of Medicine. 2021. URL: https://academic.oup.com/qjmed/advance-article/doi/10.1093/qjmed/hcab212/6339640 (access date: 27.10.2021).
33. Sanders J. M., Monogue M. L., Jodlowski T.Z. et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review // JAMA. 2020. V.323, N18. P. 1824–1836.
34. Shionoya Y., Taniguchi T., Kasai H. et al. Possibility of deterioration of respiratory status when steroids precede antiviral drugs in patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study // PLoS ONE. 2021. V.16, N9). P. e0256977. URL: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0256977 (access date: 27.10.2021).
35. Singh A.K., Singh R., Joshi S.R. et al. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India // Diabetes Metab Syndr. 2021.

V.15, N 4. P. 102146. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ articles/PMC8137376/ (access date: 31.10.2021)
36. Tang X., Feng Y.-M., Ni J.X. et al. Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial // Respiration 2021. V. 100. P. 116-126. URL: https://www.karger.com/Article/ FullText/ 512063# (access date: 27.10.2021).
37. Van der Hooft C.S., Heeringa J., Brusselle G.G. et al. Corticosteroids and the Risk of Atrial Fibrillation // Arch. Intern Med. 2006. V. 166, N9. P. 1016–1020. URL: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/410283 (access date: 11.02.2022).
38. Wang J., Yang W., Chen P. et al. The proportion and effect of corticosteroid therapy in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis // PLoS ONE. 2021. V.16, N 4. P. e0249481. URL: https://journals.plos.org/plosone/ article?id=10.1371/journal.pone.0249481 (access date: 06.02.2022).
39. World Health Organization. URL: https://www.who.int/ (access date: 04.06.2021).
40. Yan Zh., Liu J, Zhou Y. et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis // J. of Infection. V.81, Issue 1. P.e13-e20. URL: https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30191-2/fulltext (access date: 31.10.2021).
41. Zazzara M., Penfold R. et al. Probable delirium is a presenting symptom of COVID-19 in frail, older adults: a cohort study of 322 hospitalised and 535 community-based older adults // Age Ageing 2021. V. 50. P.40-48.

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМА У ПАЦИЕНТКИ С С COVID-19: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, г. Махачкала

Вирус SARS-CoV-2 не до конца изучен, постоянно мутирует и дает все новые и новые свои проявления, протекая с разнообразной клинической картиной. Одним из тяжелых проявлений COVID-19 является развитие «цитокинового шторма». Одним из вариантов «цитокинового шторма» является развитие мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C, multisystem inflammatory syndrome in children) с COVID-19 в возрасте от 3 месяцев до 20 лет [8, 47, 57, 72]. Согласно критериям CDC, за MIS-C говорят: лихорадка > 38^0C в течение ≥24 часов, ≥ 1 признака лабораторной активности (увеличение СРБ, фибриногена, прокальцитонина, D-димера, ферритина, лактатдегидрогеназы, IL-6, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, ускорение СОЭ, снижение уровня альбумина) и полиорганные (2 органа или системы) нарушения (кардиологические, почечные, респираторные, гастроинтестинальные, гематологи-

ческие, дерматологические или неврологические нарушения), а также лабораторно подтвержденный случай COVID-19 (положительный ПЦР-тест, выявление антигена, наличие антител) или контакт с больным COVID-19 в течение 4-х недель, предшествующих началу симптомов [57]. Имеются единичные описания этого синдрома у взрослых. Эксперты CDC предполагают, что сходный с MIS синдром детей может развиться у взрослых (Multisystem inflammatory syndrome in adults, MIS-A) всех возрастов во время или после коронавирусной инфекции. Патофизиология, а также период между инфицированием и появлением данного нового синдрома пока неизвестны [24, 56]. Рабочее определение MIS-A включает, согласно данным CDC, пять критериев: 1) тяжелое заболевание, требующее госпитализации у человека в возрасте ≥21 года; 2) положительный результат теста на текущую или предыдущую инфекцию SARS-CoV-2 (РНК, антиген, антитела) во время госпитализации или в течение предыдущих 12 недель; 3) тяжелая дисфункция одной или нескольких внелегочных систем органов (например, гипотензия или шок, сердечная дисфункция, артериальный или венозный тромбоз или тромбоэмболия, острое повреждение печени); 4) лабораторные признаки тяжелого воспаления (например, повышенный уровень СРБ, ферритина, D-димера или интерлейкина-6); 5) отсутствие тяжелых респираторных заболеваний (чтобы исключить пациентов, у которых воспаление и дисфункция органов могут быть связаны с гипоксией тканей) [24, 56].

В данном пособии приводится сложный клинический случай COVID-19 у пациентки 23 лет, который представляет значительный интерес в связи с нетипичной клинической картиной заболевания и мультисистемностью поражения.

Больная С., 23 года. Обратилась 12.02.2021г. с жалобами на лихорадку 38-39,5^{0}С, острые боли по всему животу, преимущественно в эпигастрии и правом подреберье, усиливающиеся после приема пищи, горечь во рту, урчание в животе, анорексию, болезненность в полости рта при приеме пищи, слабость, зудящие высыпания по всему телу, наиболее мучительные в первые два дня, зуд и жжение в области глаз, ощущение инородного тела, а также склеивания век и ресниц вязким отделяемым из глаз.

Из an. morbi: Больна с 11.02.2021г. Началось с лихорадки и сильных приступообразных болей по всему животу, преимущественно в эпигастрии и правом подреберье, по поводу которых родственники ночью вызвали бригаду скорой помощи. Врач скорой помощи сделал внутримышечно инъекцию какого-то анальгетика и но-шпу и порекомендовал обратиться наутро к участковому врачу. В этот же день сестра больной обратила внимание на покраснение слизистой полости рта, а 12.02.21г. на слизистой появились эрозии размерами 3-5 мм. Утром 12.02.2021 г. появилась экзематозная сыпь с пустулизацией, вначале на коже нижних конечностей, живота, спины, а позже – на коже шеи и лица. 12.02.2021 г. обратилась в ООО «Медицинский центр «Здоровье» г. Махачкала» и была направлена на гастроскопию и УЗИ кишечника (результаты этих исследований представлены ниже). Консультирована после проведения УЗИ ки-

шечника и гастроскопии врачом-гастроэнтерологом в этом же центре, и установлен диагноз: «Хронический гастрит, ассоциированный с H.pylori. Хронический колит с функциональной дискинезией толстого кишечника. Долихосигма. Аллергическая реакция в виде крапивницы». Назначено лечение: макмирор, дюспаталин и цетрин в обычных дозировках. Сестра больной, врач-педиатр по специальности в этот же день, обратилась за консультативной помощью к зав.кафедрой терапии медуниверситета, который пересмотрел установленный гастроэнтерологом диагноз (см. ниже) и в онлайн-режиме дал свои рекомендации по дальнейшему обследованию и лечению (от госпитализации больная и родственники отказались).

Из an.vitae: В течение последних 4-х недель отмечает контакт с больными COVID-19. Сестра работает в одном из ковидных госпиталей в «красной зоне».

Объективно: Вес – 50кг, рост – 172 см, индекс массы тела – 16,9 кг/м^2 (дефицит массы тела), t тела – 38,5^{0}С. Пульс – 68 в минуту, ЧДД – 18 в минуту. SpO_2 – 98. Сознание ясное. В контакт вступает охотно. На вопросы отвечает правильно. Неврологических симптомов нет. Слизистая полости рта гиперемирована, отмечаются единичные афты, размерами 3-5 мм, белого цвета с красной окантовкой. Имеются распространенные высыпания по типу экземы с пустулизацией по всему телу, локализованные преимущественно на коже лица, шеи, груди, сопровождающиеся сильным зудом. Веки отечны, конъюнктива и веки гиперемированы (блефароконъюнктивит). Отмечается также склеивания век и ресниц вязким отделяемым из глаз.

В легких везикулярное дыхание, шумов нет.

Сердце, тоны ритмичны, шумов нет, ЧСС-68 в минуту (у пациентки в анамнезе синусовая брадикардия, ЧСС обычно в пределах 52-58 в минуту). АД – 100/70 мм рт.ст.

Живот мягкий, пальпаторно болезнен в эпигастрии, правом подреберье и по ходу толстой кишки. В положении на спине боли в верхней половине живота у больной уменьшались, при поворотах на бок – усиливались. Симптомы Щеткина-Блюмберга, Ортнера, Мерфи, Курвуазье, Пекарского, Воскресенского, Ровзинга, Ситковского, Кера отрицательные.

Общий анализ мочи (от 17.02.21г.): уд.вес – 1017, pH – 5,5, цвет – желтый, прозр. – полная, эп.пл. 0-1, лейкоциты – 9 в поле зрения.

Коагулограмма (от 18.02.21г.): АЧТВ – 35,4 сек, тромбиновое время – 19 сек, фибриноген – 3,42 г/л, протромб. время – 3,8 сек, протромб.индекс по Квику – 75%, МНО – 1,23, антитромбин III – 104%, Д-димер – 214 нг/мл.

HBsAg, Anti-HCV и Anti-HAV (от 13.02.21г.) не обнаружены.

Мазок с зева и носа на SARS-CoV-2 (РНК вируса, от 16.02.21г.) - РНК к SARS-CoV-2 не обнаружено.

Кровь на IgG к SARS-CoV-2 (тест система ABBOTT от 17.02.21г.) – 0,04.

Кровь на IgG к SARS-CoV-2 (Anti SARS-CoV-2 IgG, п/кол. от от 19.02.21г.): отрицательно.

Кровь на IgM к SARS-CoV-2 (Anti SARS-CoV-2 IgM, п/кол. от от 19.02.21г.): 0,11.

Кровь на IgG SARS-CoV-2 (количественный иммунохемилюминистцентный анализ, от 02.03.2021 г.): 3,8 ОЕ/мл.

Таблица

Результаты лабораторных исследований пациентки в динамике

Показатели	13.02.21г.	17.02.21г.	23.02.21г.
Гемоглобин, г/л	126	115	
Эритроциты, $*10^{12}$/л	4,24	3,9	
Гематокрит,%	38,6	35,1	
Цветной показатель	0,89	0,88	
Лейкоциты, $*10^{9}$/л	8,53	4,98	
Тромбоциты, $*10^{9}$/л	229	258	
Нейтрофилы сегментоядерные, $*10^{9}$/л	6,52	2,96	
Эозинофилы, $*10^{9}$/л	0,28	0,25	
Базофилы, $*10^{9}$/л	0,01	0,03	
Моноциты, $*10^{9}$/л	0,99	0,46	
Лимфоциты, $*10^{9}$/л	0,73	1,28	
СОЭ, мм/ч	9	2	
С-реактивный белок, мг/л	36,1	20,4	1,95
Глюкоза, ммоль/л	4,74		
Амилаза, Ед/л	24		
ЛДГ, Ед/л	240		
АЛТ, Ед/л	202,5	147,6	47,1
АСТ, Ед/л	192,9	56,1	21,2
Билирубин общ, мкмоль/л	14,9	5,6	7,9
Мочевина, ммоль/л	3,5	3	3,7
Креатинин, мкмоль/л	54		55
Холестерин, ммоль/л	2,46	2,64	2,84
Сывороточное железо, мкмоль/л	4,8	11,2	19

Примечание: ЛДГ – лактатдегидрогеназа, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Гастроскопия (от 12.02.21г.): Видеогастроскоп свободно проведен в пищевод. Просвет пищевода не сужен, стенки эластичные, в просвете умеренное количество слизи. Слизистая нормальной окраски. Кардия смыкается не полностью. В ретрофлексии кардия не полностью охватывает эндоскоп, в просвет пищевода незначительно пролабирует слизистая желудка. Просвет желудка обычных размеров, при инсуффляции легко расправляется. В просвете большое количество слизистого содержимого с большим количеством желчи. Складки выражены обычно. Перистальтика не нарушена, направлена к привратнику. В антральном отделе по большой кривизне несколько рубцовых деформаций. Слизистая несколько отечна. Пилорус смыкается не полностью, зияет овальным кольцом. Луковица 12 п/к не деформирована, при инсуффляции расслабляется без особенностей. Слизистая бледно-розовой окраски, при входе очагово гиперемирована. В залуковичных отделах слизистая бледно-розового цвета, по слизистой белесоватые высыпания по типу «манной крупы». Взят биоптат со стенок антрального отдела и тела желудка на выявление H.pylori. При исследовании H.pylori (+++). Заключение: Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы? Недостаточность кардии. Хронический гастрит. Бульбит. Признаки патологии желчно-билиарной системы.

УЗИ кишечника (от 12.02.2021г.): Тонкий кишечник визуализируется с трудом, фрагментарно из-за резко выраженного метеоризма. Стенки не утолщены. Петли не расширены, max 2,6 см (на видимых участках). Содержимое гипоэхогенное с гиперэхогенными включениями и жидкостное. Толстый кишечник визуализируется на всем протяжении. Гаустры сохранены. Стенки толщиной 5-6 мм, в проекции сигмовидной кишки стенки толщиной 7-8 мм. Содержимое гиперэхогенное, с выраженным пневматозом. Перистальтика вялая. Выпот между петлями кишечника не прослеживается. Прямая кишка не визуализируется. Очаговые образования не визуализируются. Заключение: признаки диффузных изменений кишечника, сигмоидит (в анамнезе долихосигма).

Консультация гастроэнтеролога (от 12.02.2021г.): Хронический гастрит, ассоциированный с H.pylori. Хронический колит с функциональной дискинезией толстого кишечника. Долихосигма. Аллергическая реакция в виде крапивницы. Рекомендовано принимать макмирор, дюспаталин и цетрин в обычных дозировках.

Консультация хирурга (12.02.2021г.): Данных, свидетельствующих об острой хирургической патологии, нет. Рекомендовано лечение у гастроэнтеролога.

Консультация кожвенеролога: Распространенная экзема с пустулизацией. На 6-й день лечения на коже лица отмечается регрессия в форме воспаленных эритематозных участков без четких границ с редкими милиарными папулами.

УЗИ печени и желчного пузыря (от 16.02.2021г.): Контуры ровные. Размеры: правая доля – 13,4 см, левая – 6 см, хвостатая – 2,8 см. Сосудистый рисунок усилен. V.portal – 1 см, нижняя полая вена – 1,6 см. Эхоструктура паренхимы однородная, эхогенность повышена. Внутрипеченочные ходы не расширены.

Холедох – 4мм. Желчный пузырь с перегибом в шейке, перетяжкой н/3. Размеры: 7,6х2см, стенка – 3мм. Содержимое гомогенное. Заключение: реактивные изменения печени, деформация желчного пузыря.

ЭКГ (от 16.02.21г.): Синусовая аритмия, нормальное расположение электрической оси сердца, ЧСС – 63 в минуту.

На КТ (от 16.02.2021г.): Легочной рисунок усилен, сосуды в нижних отделах расширены, стенки бронхов утолщены с умеренным сужением просвета. Средостение не смещено. Сердце имеет обычную конфигурацию, нормальных размеров. Выпота в полости перикарда нет.

Клинический диагноз: Основное заболевание: Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован, тяжелая форма. Осложнения: Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2. Острый коронавирусный гепатит. Коронавирусный гастрит, дуоденит, колит. Распространенная экзема с пустулизацией, ассоциированная с SARS-CoV-2. Двусторонний блефароконъюнктивит, ассоциированный с SARS-CoV-2. Афтозный стоматит, ассоциированный с SARS-CoV-2. Пиелонефрит, ассоциированный с SARS-CoV-2. Сопутствующие заболевания: Язвенная болезнь желудка, ремиссия (по данным гастроскопии, рубцовые изменения в антральном отделе желудка, язва клинически не проявлялась). Дуодено-гестральный рефлюкс. Хронический рефлюкс-гастрит. Долихосигма. Правосторонний нефроптоз.

Описанный клинический случай представляет значительный интерес для клиницистов различных специальностей. Заболевание началось с лихорадки и гастроинтестинальных проявлений, напоминающих картину острого живота. При этом симптомы острого живота при осмотре хирургом не подтвердились, т.е. имели место «псевдоабдоминальные боли». Известно, что острые гастроинтестинальные боли могут являться одним из основных проявлений COVID-19, при этом у части пациентов могут отсутствовать респираторные проявления этого заболевания [54, 60, 62, 68, 82].

Появление гастроинтестинальных проявлений COVID-19 и «псевдоабдоминальных болей», объясняется тем, что АПФ-2, посредством которого вирус SARS-CoV-2 преимущественно проникает в человеческий организм, экспрессируется помимо клеток бронхолегочной системы в эндотелии сосудов пищеварительной системы, холангиоцитах печени, в экзокринных и островковых клетках поджелудочной железы, в железистых клетках эпителия желудка и кишечника [11, 12, 66, 84]. Таким образом, не только дыхательная система, но и пищеварительная являются потенциальными путями инфицирования [85]. Репликация вирусов в органах пищеварительной системы и высвобождение вирионов приводят к развитию местного и системного воспалительного процесса [1]. При этом поражение эндотелия сосудов пищеварительной системы, сопровождающееся развитием эндотелиита и процессов тромбообразования, может явиться одной из основных причин появления «псевдоабдоминальных болей» [41, 48, 59, 70]. Последнее предполагает более внимательное отношение клиницистов к пациентам с острыми гастроинтестинальными болями [68].

Гастроинтестинальные проявления сопровождались развитием у пациентки системных проявлений: острого коронавирусного гепатита, распространенной экземы с пустулизацией, двустороннего блефароконъюнктивита, афтозного стоматита, пиелонефрита. Развитие полисистемных проявлений сопровождалось появлением лабораторной активности гипервоспаления (таблица).

Таким образом, можно выделить следующие критерии, позволившие нам предположить наличие у этой пациентки MIS-A, ассоциированной с COVID-19:

- Контакт с больными COVID-19 в течение 4-х недель, предшествующих началу заболевания.
- Лихорадка > 38^0С более трех дней.
- Признаки лабораторной активности и гипервоспалительного синдрома (лимфопения – $0{,}73*10^9$/л, СРБ – 36,1 мг/л, АЛТ – 202,5 Ед/л, АСТ – 192,9 Ед/л, ЛДГ – 240 Ед/л, сывороточное железо – 4,8 мкмоль/л).
- Полиорганные изменения – гастроинтестинальные с выраженным болевым синдромом и острым гепатитом, почечные (пиелонефрит), дерматологические (распространенная экзема с пустулизацией), стоматологические (афтозный стоматит), офтальмологические (двусторонний блефароконъюнктивит).
- Отсутствие тяжелых респираторных заболеваний.

Проведено лечение:

1) Противовирусная терапия:
   - Арбидол по 200 мг 4 раза в день в течение 1 недели
   - Гриппферон по 3 впрыскивания в каждый носовой ход 5 раз в день в течение 1 недели

2) Антикоагулянтная терапия: эликвис тб/5мг, внутрь по 1тб 2 раза в день после еды

3) Противовоспалительная терапия:
   - Колхикум по 1мг/сутки внутрь в первый день, затем по 0,5 мг/сутки в течение 2-х недель (назначен, так как отсутствовали ингибиторы янус-киназ и IL-6)
   - Дексаметазон по 6мг в/в в течение 10 дней с постепенной полной отменой препарата

4) Гепатопротективная терапия:
   - Урсофальк по 500мг (капс.) на ночь
   - Гептрал по 800мг 2 раза в/в капельно в течение 10 дней, затем в таблетках по 400мг 2 раза в день

5) Гастроцитопротективная терапия:
   - Фамотидин по 40мг внутрь 1 раз в день за 1 час до завтрака
   - Де-нол внутрь по 2 тб 2 раза в день за 30 минут до еды

6) Дюспаталин по 200 мг, 1 тб 2 раза в день до еды (принимала первые два дня, пока беспокоили гастроинтестинальные боли)

7) Сумамед 250 мг, по 1 тб 1 раз в день в течение 1 недели

8) Капли глазные: офтальмоферон и альбуцид.

9) Пробиотики.

На фоне проводимой терапии на второй день лечения (14.02.21г.) исчезли абдоминальные боли и лихорадка, на третий день лечения (15.02.21г.) – исчезли явления афтозного стоматита и стали исчезать кожные высыпания (полностью кожные высыпания исчезли по всему телу на 5-6 день лечения, на коже лица – на 10-й день лечения), на 6-й день лечения полностью очистились склеры и веки, стали нормализовываться показатели крови (табл.8). На 5-й день лечения снизилось количество лейкоцитов от 8,53 $*10^9$/л до 4,98 $*10^9$/л (пациентка была на дексаметазоне, что, конечно же, надо учитывать в данной ситуации), исчезла лимфопения, СРБ снизился от 36,1 мг/л до 20,4 мг/л, АЛТ снизилась от 202,5 Ед/л до 147,6 Ед/л, АСТ снизилась от 192,9 Ед/л до 56,1 Ед/л, поднялись показатели сывороточного железа от 4,8 мкмоль/л до 11,2 мкмоль/л. На 11-й день лечения исчезли лабораторные проявления активности инфекционного процесса: достигли нормальных значений СРБ, АСТ, АЛТ (слегка повышена – 47,1 Ед/мл при норме для данной лаборатории – <33), сывороточное железо увеличилось до 19 мкмоль/л.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у взрослых пациентов может развиться гипервоспалительный синдром, напоминающий MIS-C. При этом могут отсутствовать респираторные симптомы, и на первый план выходят внелегочные проявления COVID-19 [39]. Как свидетельствуют данные литературы, при отрицательных тестах на SARS-CoV-2 (мазок с зева и носа, наличие IgM и G в крови) у пациентов с атипичным течением заболевания, в том числе с MIS-A, необходимо исследование лабораторных маркеров гипервоспаления (нейтропения; лимфопения; уменьшение количества сывороточного железа; кратное увеличение в крови СРБ, ферритина, тропонина, D-димера, АЛТ, АСТ, ЛДГ и других) косвенно указывающих на COVID-19 [56]. Выявление указанных маркеров гипервоспаления значительно облегчает раннюю диагностику MIS-A, связанного с COVID-19 у пациентов с полиорганными поражениями (при отсутствии поражения легких) и позволяет своевременно начать лечение не дожидаясь лабораторной верификации SARS-CoV-2.

MIS-C у пациентов с COVID-19 является мультидисциплинарной проблемой и требует более внимательного отношения врачей различных специальностей к ней.

Литература

1. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19 // Здоровье ребенка. 2020. №15 (2). С. 133-144.
2. Аскорбиновая кислота. Регистр лекарственных средств. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_523.htm. (дата обращения: 07.09.2021).
3. Внелегочные проявления COVID-19. Евразийская ассоциация терапевтов. URL: https://euat.ru/covid-19/publications/vnelegochnye_projavlenija_covid_19. (дата обращения: 26.02.2021).

4. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. с соавт. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. №7. С. 4-51.
5. Коронавирус (COVID-19). Ресурсы Кокрейн // URL: https://www.cochrane.org/ru/coronavirus-covid-19-cochrane-resources-and-news.
6. Мукоромикоз / Инфекционные болезни. Справочник MSD. Профессиональная версия. URL: https://www.msdmanuals.com/ru/ профессиональный/ инфекционные-болезни/грибы/мукоромикоз (дата обращения 11.11.2021 г).
7. Он-лайн карта заражения коронавирусом. URL: https://coronavirus-monitor.ru/.
8. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей: методические рекомендации Минздрава России. Версия 2 (03.07.2020). 2020. 73 с. URL: 03062020_дети_COVID-19_v2.pdf (minzdrav.gov.ru) (дата обращения: 26.01.2021).
9. Профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 13.1. 2021. 235 с. URL: BMP-13.pdf (minzdrav.gov.ru) (дата обращения: 20.11.2021).
10. РЛС. URL: Справочник лекарств 2021 (rlsnet.ru) (дата обращения – 13.11.2021)
11. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Диагностика и лечение COVID-19 и атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2020. №2. С. 40-61.
12. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Поражение органов пищеварения у пациентов с COVID-19 // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2020. № 4. С. 63-73.
13. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н Тактика лечения пациентов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): нерешенные проблемы пульмонологии // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2021. №3. С. 42-54.
14. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Протокол лечения пациентов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) осложненной вирусной интерстициальной и бактериальной пневмонией. Махачкала, 2021. 19 с.
15. Черняев А.Л., Самсонова М.В. COVID-19. Патологическая анатомия (Обзор). URL: http://www.patolog.ru/sites/default/files/covid_dlya_sayta.pdf. (дата обращения 11.11.2021 г).
16. Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. // Am. J. Clin. Pathol. 2020. XX. P. 1-9. URL: http://www.patolog.ru/sites/default/files/covid-19_autopsies_oklahoma.pdf (access date: 25.05.2020).
17. Bermejo-Martin J.F., González-Rivera M., Almansa R., Micheloud D., Domínguez-Gil M. et al. SARS-CoV-2-RNA Viremia Is Associated to Hypercytokinemia And Critical Illness In COVID-19 //medRxiv.2020. URL:

https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.25.20154252v3 (access date: 07.09.2021).
18. Bhayana R., Som A., Li M.D. et al. Abdominal Imaging Findings in COVID-19: Preliminary Observations. Published Online. 2020. URL: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020201908 (access date: 12.07.2020).
19. Brogan G., Campbell N., Durie M., Nickson C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). https://litfl.com/coronavirus-disease-2019-covid-19/ (access date: 20.12.2020).
20. Chai X., Hu L., Zhang Y. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection // bioRxiv. 2020. URL: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.931766v1.full (access date: 10.11.2020)
21. Chan J.F., Yip C.C., To K.K., Tang T.H., Wong S.C. et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated *in vitro* and with clinical specimens // *J. Clin. Microbiol*. 2020. V. 58 (5). e00310-20. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7180250/ (access date: 23.05.2020).
22. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. 2020. URL: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/characterstics-of-nCoV-patients-Wuhan-Lancet-1-29-2020.pdf. (access date: 27.05.2020).
23. Cholankeril G., Podboy A., Aivaliotis V.I. et al. High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients with SARS-CoV-2: Early Experience from California // Gastroenterology. 2020. URL: https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30471-6/pdf (access date: 09.06.2020).
24. Cogan E., Foulon P., Cappeliez O. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome With Complete Kawasaki Disease Features Associated With SARS-CoV-2 Infection in a Young Adult. URL: https://www.frontiersin.org/ articles/10.3389/fmed.2020.00428/full#B1 (access date: 26.02.2021).
25. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. U.S. Food and Drug Administration. An official website of the United States government. URL: https://covid19treatmentguidelines.nih.gov (access date: 23.05.2020).
26. Coronavirus disease (COVID-19). The official website of the Government of Canada. URL: https://www.canada.ca/en.html (access date: 21.03.2021).
27. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease. Control and Prevention. URL: https://www.cdc.gov/ (access date: 14.02.2021).
28. Corticosteroids for COVID-19. Living Guidance. WHO, 2020. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1 (access date: 07.02.2021).

29. de Barry O., Mekki A., Diffre C. et al. Arterial and venous abdominal thrombosis in a 79-year-old woman with COVID-19 pneumonia // Radiol Case Rep. 2020. V. 15(7). P. 1054-1057. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188660/ (access date: 09.06.2020)
30. Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared With SARS-CoV-1 // N. Engl. J. Med. 2020. V. 382 (16). P. 1564-1567.
31. Du R.H., Liang L.R., Yang C.Q., Wang W., Cao T.Z. et al. Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study // Eur. Respir. J. 2020 URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov / pmc/articles/PMC7144257/ (access date: 22.05.2020).
32. Elmunzer B.J., Spitzer R.L.,Foster L.D. et al. Digestive Manifestations in Patients Hospitalized with COVID-19 // medRxiv 2020. URL: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.07.20143024v1.full.pdf (access date: 10.11.2020).
33. Gaythorpe K., Imai N., Cuomo-Dannenburg G., Baguelin M., Bhatia S. et al. Symptom progression of COVID-19. Imperial College London. 2020. URL: https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-symptom-progression-11-03-2020.pdf (access date: 20.05.2020).
34. Ghoshal U.C., Ghoshal U., Dhiman R.K. Gastrointestinal and Hepatic Involvement in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Review // J. Clin. Exp. Hepatol. 2020. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ articles/PMC7287456/ (access date: 10.11.2020).
35. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F. et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. 2020. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184514/ (access date: 21.05.2020).
36. GINA-2020. 209 p. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/ GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf (access date: 21.03.2021)
37. GOLD-2021. 152 p. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/ GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf (access date: 21.03.2021)
38. Guan W., Ni Z., Hu Yu, Liang W., Ou C. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // N. Engl. J. Med.2020. V. 382. P.1708-1720.
39. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K.et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 // Nat. Med. 2020. V.26.P. 1017–1032. URL: https://www.nature.com/ articles/s41591-020-0968-3 (access date: 24.02.2021).
40. Hajifathalian K., Krisko T., Mehta A. et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of 2019 novel coronavirus disease in a large cohort of infected patients from New York: clinical implications // Gastroenterology. 2020. V. 159 (3). P.1137-1140.

41. Hassan W., Ramadan H.K.-A. COVID-19 as a novel etiology of portal vein thrombosis: change in the current management concepts // Infectious Diseases. 2021. V.5 3 (2). P. 148-150. URL: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23744235.2020.1837943 (access date: 28.02.2021).
42. Iacobucci G. Sixty seconds on . . . anosmia // *BMJ*. 2020. V. 368. P1202. URL: https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1202.long (access date: 20.05.2020).
43. Ignat M., Philouze G., Aussenac-Belle L. et al. Small bowel ischemia and SARS-CoV-2 infection: an underdiagnosed distinct clinical entity // Surgery. 2020. V. 168(1). P.14-16. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198136/ (access date: 12.07.2020).
44. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. URL: https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/ (access date: 20.12.2020).
45. Jesús V., Marco C., Stephen P., Umberto M.G. Rationale for Prolonged Corticosteroid Treatment in the Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019 // Critical Care Explorations. 2020. V. 2. Issue 4. P. e0111.
46. Jin X., Lian J., Hu J. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // Gut. 2020. V. 69. P.1002-1009.
47. Kaushik A., Gupta S., Sood M., Sharma S., Verma S. A. Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection // Pediatr. Infect. Dis. J. 2020. V. 39 (11). P.e340-e346. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32925547/ (access date: 26.02.2021).
48. Keshavarz P., Rafiee F., Kavandi H. et al. Ischemic gastrointestinal complications of COVID-19: a systematic review on imaging presentation. URL: https://www.clinicalimaging.org/article/S0899-7071(20)30505-2/fulltext (access date: 28.02.2021).
49. Kui L., Fang Y.Y., Deng Y., Liu W., Wang M.F., Ma J.P. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // Chinese Medical Journal. 2020. V. 133.Issue 9. P.1025-1031.
50. Lee P.I., Hu Y.L., Chen P.Y., Huang Y.C., Hsueh. P.R. Are Children less Susceptible to COVID-19? // J. Microbiol Immunol Infect. 2020. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102573/ (access date: 31.05.2020).
51. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia // N. Engl J. Med. 2020. V. 38213). P.1199-1207.
52. Li Y., Schneider A.M., Mehta A., Sade-Feldman M., Kays K. R. et al. et al. (2021). SARS-CoV-2 Viremia is Associated with Distinct Proteomic Pathways and Predicts COVID-19 Outcomes //medRxiv.2021.02.04. URL: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.24.21252357v (access date: 02.09.2021).

53. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2020. V. 18. P. 1636–1637. URL: https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(20)30401-8/pdf (access date: 26.06.2020).
54. Mao R., Qiu Y., He J-S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. V. 5(7). P. 667-678. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217643/ (access date: 27.06.2020).
55. Medi.ru. URL: MEDI.RU - справочник лекарств по ГРЛС МинЗдрава РФ - 2019 (дата обращения: 13.11.2021)
56. Morris S.B., Schwartz N.G., Patel P. et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection — United Kingdom and United States, March–August 2020. URL: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6940e1.htm (access date: 27.02.2021).
57. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19//https://www.who.int/news-room/commentaries/ detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19 (access date: 26.02.2021).
58. Nicastri E., Petrosillo N., Bartoli T.A. et al. National institute for the infectious diseases “L. Spallanzani”, IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management // Infect Dis Rep. 2020. №12.P.8543.
59. Ofosu A., Ramai D., Novikov A. et al. Portal Vein Thrombosis in a Patient With COVID-19 // Am. J. Gastroenterol. 2020. Vol. 115(9). P. 1545-1546. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694290 (access date: 22.02.2021).
60. Ouali S.E., Achkar J.P., Lashne B. et al. Gastrointestinal manifestations of COVID-19 // Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2020. URL: https://www.ccjm.org/content/early/2020/06/16/ccjm.87a.ccc049 (access date: 26.06.2020).
61. Pan L., Mu M., Ren H. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study // Am. J. Gastroenterol. 2020. V. 115 (5). P. 766-773. URL: https://journals.lww.com/ajg/FullText/2020/05000/Clinical_Characteristics_of_COVID_19._Patients_With.25.aspx (access date: 30.06.2020).
62. Poggiali E., Mateo Ramos P., Bastoni D. et al. Abdominal Pain: A Real Challenge in Novel COVID-19 Infection // Eur. J. Case Rep. Intern. Med. 2020. V. 7(4). P.001632. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7162568/ (access date: 20.06.2020).
63. Redd W.D., Zhou J.C., Hathorn K.E. et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoV-2 infection in the United States: a multicenter cohort study // Gastroenterology 2020. URL:

https://covidaba.com/wp-content/uploads/2020/05/Prevalence-and-Characteristics-of-Gastrointestinal-Symptoms-in-Patients-with-SARS-CoV-2-Infection-in-the-United-States-A-Multicenter-Cohort-Study.pdf. (access date: 14.11.2020).
64. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf (access date: 22.05.2020).
65. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E., Villamizar-Peña R., Holguin-Rivera Y. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis // Travel Med. Infect. Dis. 2020. V. 34. P.101623.
66. Saeed U., Sellevoll H.B., Young V.S. et al. Covid-19 may present with acute abdominal pain // British Journal of Surgery. 2020. V. 107 (7). P. e186–e187. URL: https://academic.oup.com/bjs/article/107/7/e186/6094066 (access date: 15.02.2021).
67. Schaefer E.A.K., Arvind A., Bloom P.P. et al. Interrelationship Between Coronavirus Infection and Liver Disease // Clinical Liver Disease. V.15(5). URL: https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cld.967 (access date: 28.06.2020).
68. Sellevoll H.B., Saeed U., Young V.S. et al. Acute abdomen as an early symptom of COVID-19. URL: https://www.ccjm.org/content/early/2020/06/16/ccjm.87a.ccc049 (access date: 26.02.2021).
69. Shi H., Han X., Jiang N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet Infect Dis. 2020. V. 20(4). P. 425-434. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159053/ (access date: 09.06.2020)
70. Singh B., Kaur P., Maroules M. Splanchnic vein thrombosis in COVID-19: A review of literature. URL: https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658(20)30923-3/fulltext (access date: 28.02.2021).
71. Singh A.K., Singh R., Joshi S.R., Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. Diabetes Metab Syndr. 2021;15(4):102146. doi:10.1016/j.dsx.2021.05.019. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8137376/ (дата обращения - 31.10.2021)
72. Son M.B.F. COVID-19: Мультисистемный воспалительный синдром. URL: https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930566-3 (access date: 27.02.2021).
73. Spinelli F.R., Conti F., Gadina M. HiJAKing SARS-CoV-2? The potential role of JAK inhibitors in the management of COVID-19 // Science Immunology. 2020. V. 5. Issue 47, eabc5367. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385052/ (access date: 20.12.2020).
74. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Update of the international multi-

disciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013, 188 (6): 733–748.
75. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S. et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread // Virol. J. 2005. N 2. P. 69. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1232869/ (access date: 19.05.2020).
76. Wang D., Hu B., Hu Ch., Zhu F., Liu Xing et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020. V. 323 (11). P. 1061-1069.
77. Wang M., Cao R., Zhang L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro // *Cell. Res. 2020.* V. 30(3). P. 269–271
78. World Health Organization. URL: https://www.who.int/ (access date: 09.11.2020)
79. Xie J., Tong Zh., Guan X., Du B., Qiu H., Slutsky A.S. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China // Intensive Care Med. 2020. V. 46. P. 837-840.
80. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // Lancet Respir. Med. 2020. V. 8(4). P. 420-422.
81. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Boone C.E., De Conde A.S. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms // Int. Forum Allergy Rhinol. 2020. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32279441/ (access date: 27.05.2020).
82. Yee K.M. Acute abdominal symptoms may indicate COVID-19. URL: https://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=ser&sub=def&pag=dis&ItemID=129502 (access date: 08.06.2020).
83. Yichen L., Jie L., Jia K., Na J., Lixin Z. et al. Adverse Outcomes Associated With Corticosteroid Use in Critical COVID-19: A Retrospective Multicenter Cohort Study // Frontiers in Medicine. 2021. V. 8. P.103. URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.604263/full (access date: 03.09.2021).
84. Zhai L., Wang W., Wu L. et al. COVID-19 with abdominal symptoms and acute abdominal pain: a guide to identification for general practice // British Journal of General Practice. 2020. V. 70 (696). P. 358-359. URL: https://bjgp.org/content/70/696/358 (access date: 28.02.2021).
85. Zhang H., Kang Z., Gong H. et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes // bioRxiv. 2020. URL: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927806v1.full (access date: 08.06.2020)
86. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.Y., Yang Y.B. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // Allergy. 2020. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32077115/ (access date: 16.05.2020).

87. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y. Et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet. 2020. V. 395. P. 1054–1062.
88. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia *// Transl Pediatr*. 2020. V. 9 (1). P. 1–60.

АНТИБИОТИКИ В ЛЕЧЕНИИ COVID-19

Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, г. Махачкала

Антибиотики не должны использоваться в качестве средств профилактики или лечения COVID-19 [1]. Показанием для назначения антибактериальных препаратов является наслоение бактериальной инфекции, чаще всего в виде бактериальной пневмонии [2, 3].

Для лечения бактериальной пневмонии до идентификации микробного возбудителя проводится эмпирическая антибактериальная терапия двумя препаратами, из представленных ниже в любой комбинации: амоксициллин/клавулановая кислота, цефалоспорины 3 или 5 поколений, макролиды, респираторные фторхинолоны (табл.2). При этом антибактериальные препараты вводятся внутривенно, в крайнем случае – перорально. **В/мышечно не вводить!!!**

В режиме эмпирической терапии могут быть рекомендованы [3]

- ❑ Цефтриаксон, или цефотаксим + амоксициллин/клавулановая кислота.
- ❑ Амоксициллин/клавулановая кислота+азитромицин.
- ❑ Цефтриаксон, или цефотаксим, или цефтаролина фосамил + азитромицин.
- ❑ Амоксициллин/клавулановая кислота, или азитромицин + левофлоксацин, или моксифлоксацин.
- ❑ Цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролина фосамил + левофлоксацин, или моксифлоксацин.

После идентификации возбудителя необходимо модифицировать антибактериальную терапию (табл.2). Применение некоторых комбинаций препаратов могут вызывать развитие побочных действий. Так нефротоксичными и ототоксичными являются следующие комбинации антибиотиков: цефалоспорины+аминогликозиды, аминогликозиды+гликопептиды, цефалоспорины+фторхинолоны. С целью профилактики побочных действий этих комбинаций необходимо следить за проявлениями ототоксичности (шум в ушах, головокружение и снижение слуха) и нефротоксичности (мониторинг состояния почек, определение креатинина крови). Макролиды и респираторные фторхинолоны способны удлинять интервал QT, поэтому при применении этих препаратов необходим ЭКГ-мониторинг. Не желательными комбинациями являются

также макролиды+линкозамиды (клиндамицин), из-за антагонизма при совместном их применении [3].

Рекомендованные комбинации антибактериальных препаратов в лечении бактериальной пневмонии после идентификации возбудителя [4]

- Цефтриаксон, цефотаксим + амоксициллин/клавулановая кислота.
- Ингибиторзащищенные бета-лактамы (ИГЗБ), *или* цефалоспорины 3-5 поколений, *или* карбапенемы + макролиды, *или* респираторные фторхинолоны, *или* амикацин, *или* клиндамицин.
- Макролиды + цефалоспорины 3-5 поколений, *или* респираторные фторхинолоны.
- Цефтаролина фосамил, *или* линезолид, или ванкомицин + азитромицин, *или* макролиды, *или* респираторные фторхинолоны.
- Амикацин + ИГЗБ, *или* ванкомицин, *или* респираторные фторхинолоны, *или* цефалоспорины 3-5 поколений.
- Ванкомицин + карбапенемы, *или* цефепим, *или* клиндамицин.
- Ванкомицин, *или* линезолид + респираторные фторхинолоны, *или* макролиды, *или* ИГЗБ.
- Клиндамицин + амикацин.
- Карбапенемы + клиндамицин, *или* линезолид, *или* ванкомицин, *или* макролиды, *или* амикацин.
- Амикацин + клиндамицин + респираторные фторхинолоны.
- Цефтриаксон, *или* цефотаксим, *или* цефтаролина фосамил + респираторные фторхинолоны + макролиды.
- Карбапенемы + клиндамицин + линезолид, *или* ванкомицин.
- ИГБЛ + клиндамицин + линезолид, *или* ванкомицин.
- ИГБЛ, *или* цефалоспорины, *или* карбапенемы + амикацин + макролиды, *или* респираторные фторхинолоны.

Рекомендованные комбинации антибактериальных препаратов у пациентов с факторами риска инфицирования Pseudomonas aeruginosa [2, 4]

- Пиперациллин/тазобактам, *или* карбапенемы + респираторные фторхинолоны, или макролиды, или амикацин.
- Карбапенемы, *или* ИГЗБ + линезолид, *или,* ванкомицин, *или* телаванцин
- Цефалоспорины 3-4 поколений, *или* карбапенемы, *или* пиперациллин/тазобактам + амикацин, *или* респираторные фторхинолоны + ванкомицин, *или* линезолид.
- Пиперациллин/тазобактам, *или* цефепим, *или* меропенем, *или* имипенем/циластатин + амикацин+ респираторные фторхинолоны.

Примерный алгоритм антибактериальной терапии пневмонии [3]

Азитромицин+ цефалоспорины 3 поколения.

↓

не эффективно

↓

ИГЗБ + респираторные фторхинолоны.

↓

не эффективно

↓

Ванкомицин, *или* телеванцин, *или* карбапенемы + амикацин, *или* амикацин + линезолид, *или* клиндамицин+амикацин.

Таблица 1

Антибактериальная терапия пневмоний у пациентов с COVID-19 в зависимости от этиологического агента и клинической ситуации [2, 4]

Микроорганизм/клиническая ситуация	Рекомендуемые препараты
S. pneumoniae, чувствительный к пенициллину.	Амоксициллин/ клавулановая кислота, цефтаролина фосамид, макролиды, клиндамицин.
S. pneumoniae, резистентный к пенициллину.	Цефотаксим, цефтриаксон, цефтаролин фосамид, линезолид, респираторные фторхинолоны, ванкомицин.
S. aureus, чувствительный к метициллину.	Цефазолин, цефтаролина фосамид, клиндамицин.
S. aureus, резистентный к метициллину.	Ванкомицин, цефтаролина фосамид, амикацин, линезолид.
Пациенты с факторами риска инфицирования Pseudomonas aeruginosa.	Пиперациллин/тазобактам, карбапенемы, цефалоспорины IV поколения, респираторные фторхинолоны, аминогликозиды III поколения, ванкомицин.
Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией.	Аминогликозиды, цефалоспорины 3-го поколения, ингибиторзащищенные бета-лактамы, амоксициллин/клавулановая кислота в сочетании с метронидазолом, фторхинолоны, карбапенемы.
Беременные, роженицы, родильницы: ❑ Вторичная вирусно-бактериальная пневмония (наиболее вероятные возбудители: S. pneumoniae, S.aureus и Haemophilus influenza). ❑ Третичная бактериальная пневмония (наиболее вероятные возбудители: метициллинрезистентные штаммы S.aureus и Haemophilus influenza).	Цефалоспорины 3 поколения+макролид. Защищенный аминопенициллин+макролид. Цефалоспорины 4 поколения, макролиды, карбапенемы, ванкомицин, линезолид (в различных комбинациях).

Примечание: при беременности противопоказаны тетрациклины, фторхинолоны.

Таблица 2

Способы введения и дозы антибактериальных препаратов для лечения бактериальной пневмонии [1]

Препарат	Разовая доза/кратность /способ введения
Ингибиторзащищенные бета-лактамы	
Амоксициллин + клавулановая кислота.	1,2 г/каждые 6-8 часов (в/в); 1 г каждые 12 часов (п/о).
Цефоперазон, 1г/сульбактам, 1г.	2-4 г/каждые 12 часов / (в/в).
Цефепим, 1г/сульбактам, 1г (максиктам).	2 г/каждые 8-12 часов (в/в).
Пиперациллин 4г/тазобактам0,5г.	4,5 г/каждые 6-8 часов / (в/в).
Цефотакасим 1г/сульбактам натрия, 0,5г (кларуктам).	1-2 г/каждые 12 часов (в/в). Максимально до 12 г/сутки в три введения.
Цефалоспорины	
Цефотаксим (3 пок.).	1,0 - 2,0 г /каждые 6-8 часов / (в/в). Максимально до 12 г/сутки.
Цефтриаксон (3 пок.).	2 г / каждые 24 часа / (в/в). 2 г /каждые 12 часов / (в/в).
Цефдиторен (3 пок.), тб/200мг/400мг (спектрацеф).	200-400мг каждые 12 часов (п/о).
Цефепим (4пок.).	0,5-1-2 г / каждые 8 часов / (в/в).
Цефтаролина фосамид (5 пок.).	0,6 г / каждые 12 часов / (в/в).
Аминогликозиды	
Амикацин.	15 мг/кг/каждые 24 часа/(в/в).
Макролиды	
Азитромицин.	500 мг / каждые 24 часа / (в/в, п/о).
Ровамицин.	1,5-3 млн.МЕ/каждые 8-12 часов/(в/в). 3 млн МЕ каждые 8-12 часов (п/о).
Кларитромицин.	0,5 г / каждые 12 часов / (в/в, п/о).
Респираторные фторхинолоны	
Левофлоксацин.	500 мг/каждые 12 -24 часа/ (в/в). 500 мг/каждые 24 часа (п/о).
Моксифлоксацин.	400 мг/каждые 24 часа (в/в, п/о).
Оксазолидиноны	
Линезолид.	600 мг /каждые 12 часов/(в/в).
Карбапенемы	
Эртапенем.	1 г/каждые 24 часа/ (в/в).
Имипенем/Циластатин (Тиенам).	500-1000мг /(в расчете на имипенем)/каждые 6-8 часов/(в/в).
Меропенем.	0,5-1г/каждые 8 часов/(в/в).
Дорипенем.	0,5-1г/каждые 6-8 часов/(в/в).
Гликопептиды	
Ванкомицин.	15–20 мг/кг/ каждые 12 часов/(в/в).
Телаванцин.	10 мг/кг /каждые 24 часа / (в/в).
Линкозамиды	
Клиндамицин.	300 мг/каждые 12 часов (в/в). При тяжелых инфекциях до 1,2-2,7 г/сутки в 3-4 приема. Максимально 1,2 г в/в в течение 1часа

Литература

1. World Health Organization. URL: https://www.who.int/ (дата обращения: 04.06.2021).
2. Профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 14. 2021. 224 с. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf. (дата обращения 12.01.2022).
3. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н Тактика лечения пациентов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): нерешенные проблемы пульмонологии // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2021. №3. С. 42-54.
4. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Новая коронавирусная инфекция (Covid-19): нерешенные вопросы диагностики и лечения. Махачкала, 2021. 100 с.

ГРИБКОВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, г. Махачкала

Среди грибковых поражений легких у пациентов с COVID-19 выявляются: COVID-19 – инвазивный аспергиллез, COVID-19 – инвазивный кандидоз и мвукормикоз.

I. COVID-19 – инвазивный аспергиллез. У пациентов находящихся в ОРИТ частота его достигает 2,5-10%, при ИВЛ – 18-35%. Летальность у леченных достигает 16-25%, без лечения – 100%. *Факторами риска развития являются:* длительная иммунносупрессивная и кортикостероидная терапия, нахождение в ОРИТ (возникает в сроки 4-15 дней нахождения в ОРИТ), ИВЛ (возникает в сроки 3-8 дней начала ИВЛ и частота его при использовании ИВЛ доходит до 18-35%), ОРДС, лимфоцитопения $\leq 1{,}0 \times 10^9$/л, нейтропения $\leq 0{,}5 \times 10^9$/л, декомпенсированный сахарный диабет, ХОБЛ, злокачественные опухоли. Возбудителями являются: Aspergillus fumigatus, A. flavus и A.niger чувствительные in vitro к вориконазолу, изавуконазолу, каспофунгину и амфотерицину В, устойчивы к флуконазолу. Протекает в виде аспергиллез-индуцированной пневмонии, реже - язвенного трахеита, язвенного бронхита и гематогенной диссеминации с поражением ЦНС и других органов [1]. Заболевание надо исключить при неэффективности антибактериальной терапии, лихорадке более трех дней (или нового эпизода лихорадки после нормализации температуры более двух дней), нарастании ДН, появлении кровохарканья, болей в груди, шума трения плевры [1].

Методы инструментально-лабораторной диагностики:

- КТ/рентгенография (выявляются очаги консолидации или деструкции с одной или двух сторон).
- Бронхоскопия с забором бронхоальвеолярного лаважа.
- Получение трахеального аспирата при интубации.
- Исследование бронхоальвеолярного лаважа/трахеального аспирата на галактоманнан.
- Микроскопическое исследование бронхоальвеолярного лаважа/трахеального аспирата с окраской калькофлюором белым.
- Посев на среду Сабуро.

Лечение COVID-19 – инвазивного аспергиллеза

Препарами выбора для лечения являются вориконазол, или изавуконазол. При противопоказаниях к применению вориконазола/изавуконазола, или их отсутствии применяются альтернативные ЛС: амфотерицин В (липосомальный, или липидный комплекс), или каспофунгин.

1. Вориконазол, тб/50мг/200мг; фл/лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий/200мг.

   Применяется:

   - В/в капельно со скоростью 3мг/кг/час в течение 1-3 часов в 1-й день насыщающая доза - по 6 мг/кг 2 р/сутки, со 2-го дня – по 3-4 мг/кг 2 р/сутки.
   - Внутрь 1-й день насыщающая доза по 400 мг 2 р/сутки, со 2-го дня поддерживающая доза – по 200мг 2 р/сутки

   После стабилизации состояния пациента возможно п/о применение препарата. Длительность лечения зависит от клинического эффекта и результатов микологического анализа (в среднем 4-6 недель).

   Противопоказано применение со следующими препаратами: рифампицин, терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин, сиролимус.

   Применять с осторожностью у пациентов с риском развития аритмий: препарат удлиняет интервала QT на ЭКГ, что может сопровождаться аритмиями.

2. Изавуконазол, капс/100мг, фл/лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий/100мг/200мг.

   Применяется в/в капельно в течение не менее 1 часа в 1-2-й дни насыщающая доза - по 200мг 3р/сутки, затем по 200мг 1 р/сутки. После стабилизации состояния пациента возможно п/о применение препарата. Длительность лечения зависит от клинического эффекта и результатов микологического анализа (в среднем 4-6 недель).

   Противопоказано применение со следующими препаратами: рифампицин, рифабутин, карбамазепин, барбитураты длительного действия, фенитоин, экстракт зверобоя продырявленного или умеренных индукторов CYP3A4/5,

таких как эфавиренз, нафциллин и этравирин; пациенты с наследственным синдромом укороченного интервала QT.

3. Амфотерицин В [липосомальный], фл/порошок для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузий/50мг.

Способ приготовления: во флакон добавляют воду для инъекций для получения концентрата, содержащего 4 мг/мл амфотерицина В липосомального. После этого встряхивают и разводят на 5% р-ре глюкозы *(р*екомендуемая концентрация - 0,2 до 2 мг/мл). Вводится в/в капельно в дозе 3 мг/кг 1 р/сутки

Противопоказания к применению: наличие аллергии на арахис и сою (амбизом содержит соевое масло).

С осторожностью - сахарный диабет; одновременный прием препаратов, обладающих нефротоксическим действием; нарушение функции почек; одновременный прием препаратов, которые могут снижать уровень калия; одновременный прием других противогрибковых препаратов; беременность; период грудного вскармливания [10].

4. Амфотерицин В [липидный комплекс], концентрат для приготовления раствора для инфузий; фл/5мл/10мл/20мл; 1мл/5мг.

Способ приготовления и введения: Флакон тщательно встряхнуть до исчезновения осадка и добавить к 5% раствору декстрозы для внутривенного применения. Рекомендуемая концентрация активного вещества составляет 1мг/мл. Вводят в/в капельно в дозе 5 мг/кг 1 р/сутки в течение 30–60 мин (при возникновении побочных реакций время инфузии должно быть увеличено до 90–120 мин).

Противопоказания: тяжелые нарушения функции печени и почек; заболевания кроветворной системы (анемия, агранулоцитоз); сахарный диабет.

С осторожностью: беременность. Применение препарата в период беременности возможно только в случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода [2].

5. Каспофунгин, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, фл/70мг/50мг.

Для разведения не используются растворители, содержащие декстрозу. Вводится в/в капельно в 1-й день нагрузочная доза - 70 мг 1 р/сутки, со 2-го дня - 50 мг 1 р/сутки (вводится в течение не менее 1 часа). Перед разведением флакон с каспофунгином доводят комнатной температуры и добавляют 10,8 мл растворителя (стерильная вода для инъекций, 0,9% раствор натрия хлорида для инфузий). При этом концентрация препарата в растворе составит 7 мг/мл (для флакона 70 мг) или 5 мг/мл (для флакон 50 мг). Для приготовления конечного инфузионного раствора полученный препарат разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инфузий.

Продолжительность лечения зависит от клинической и микробиологической эффективности препарата. При этом пациенты должны получать препарат не менее 14 дней и терапию каспофунгином следует продолжать не

менее 7 суток после исчезновения клинических проявлений, как грибковой инфекции, так и нейтропении.

Противопоказания к применению: редкие наследственные заболевания непереносимости фруктозы или сахарозо-изомальтазная недостаточность (препарат содержит сахарозу), не должен назначаться женщинам во время беременности (кроме случаев, когда назначение препарата является жизненно необходимым).

С осторожностью: одновременное применение с циклоспорином, пациенты с печеночной недостаточностью средней степени (от 7 до 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) [3].

II. COVID-19 – инвазивный кандидоз. У пациентов находящихся в ОРИТ частота его достигает 0,7-5%. Летальность без лечения составляет 100%, у леченных – 50%. *Факторами риска развития являются:* длительное использование антибактериальных ЛС, центрального венозного катетера, тяжелое течение болезни, применение ИВЛ, применение ГКС и иммуносупрессоров, полное парентеральное питание, гемодиализ. *Возбудителями являются:* Candida albicans (обычно чувствителен к флуконазолу), C. parapsilosis, C. Auris (устойчив к флуконазолу и может быть устойчив к вориконазолу, амфотерицину В и эхинокандинам), C.glabrata и C. Krusei. Все указанные возбудители чувствительны in vitro к эхинокандинам (анидулафунгину, каспофунгину и микафунгину). Заболевание надо предполагать при: рефрактерном к антибиотикам повышению температуры тела > 38°С, синдроме полиорганной недостаточности, ДВС и септическом шоке. Протекает в виде кандидемии и острого диссеминированного кандидоза. *С целью лабораторного подтверждения проводятся:* исследование крови (посев) и других материалов на Candida spp. [1].

Лечение COVID-19 – инвазивный кандидоза

Препарами выбора для лечения являются эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин), кроме менингита и эндофтальмита. При чувствительности к возбудителю, стабильном состоянии пациента и для лечения кандидозного менингита и эндофтальмита, а также для де-эскалационной терапии после стабилизации больного на фоне применения эхинокандинов могут быть использованы: вориконазол и флуконазол. При неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов могут использоваться липосомальный амфотерицин В и липидный комплекс амфотерицин В. Продолжительность терапии – не менее двух недель после исчезновения клинических признаков COVID-19 инвазивного кандидоза и отрицательного посева крови [1].

У пациентов, находящихся в ОРИТ при резистентной к антибактериальным ЛС лихорадки, продолжительностью более 4 суток, в сочетании с наличием ≥2 факторов риска (длительное использование ЦВК, полное парентеральное питание, применение ГКС или других иммуносупрессоров), а также при клинических признаках септического шока надо проводить *эмпирическую антимикотическую терапию*. Препаратами выбора для эмпирической терапии COVID-19 инвазивного кандидоза являются эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин) в дозировках представленных ниже. Согласно Временных рекомендаций МЗ России при назначении эмпирической терапии следует заменить ЦВК (не по проводнику), а также посеять кровь (≥40 мл в сутки для взрослого пациента), материал из возможных локусов диссеминации и дистальный фрагмент ЦВК [9].

Рекомендуемые дозы и схемы введения препаратов, для лечения COVID-19 – инвазивного кандидоза:

1. *Анидулафунгин,* фл/лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий/100мг.
   Препарат следует восстанавливать водой для инъекций
   (во флакон добавляют 30 мл воды для инъекций и получают раствор, содержащий анидулафунгин в концентрации около 3,33 мг/мл, восстановление может занять около 5 минут) и затем разводить в 100мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 5% р-ра глюкозы.
   Вводится в/в, скорость инфузии не должна превышать 1,1 мг/мин. что эквивалентно 1,4 мл/мин для дозировки 100 мг.
   Противогрибковую терапию следует продолжать не менее 14 дней после исчезновения симптомов инфекции и эрадикации возбудителя [4].
2. *Каспофунгин,* используются те же дозы, что и при лечении COVID-19 – инвазивного аспергиллеза (см. выше)
3. *Микафунгин,* фл/лиофилизат для приготовления раствора для инфузий/50мг/100мг.
   Противопоказания: непереносимость галактозы недостаточность лактазы глюкозо-галактозная мальабсорбция.
   Вводится в/в в дозе 100-200мг 1 р/сутки
   Способ приготовления и введения: Снять пластиковый колпачок с флакона и ввести 5 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 5% р-ра глюкозы для инфузий. После полного растворения лиофилизата восстановленный р-р ввести во флакон с инфузионным р-ром (0,9% р-р натрия хлорида или 5% р-р глюкозы). Вводить в/в капельно в течение 1 часа [3].
4. Вориконазол, используются те же дозы, что и при лечении COVID-19 – инвазивного аспергиллеза (см. выше)
5. Флуконазол, капс/50мг/150мг, фл/р-р для инфузий 100мл/200мг.
   Противопоказания: одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более; удлинение

интервала QT на ЭКГ; одновременное применение с препаратами удлиняющими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4 (цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид, амиодарон, хинидин и др.).

В зависимости от тяжести заболевания начальная доза в первый день 400 или 800 мг, затем 200 или 400 мг один раз в сутки в/в или перорально [2].

6. Липосомальный амфотерицин В и липидный комплекс амфотерицин В. Используются те же дозы, что и при лечении COVID-19 – инвазивного аспергиллеза (см. выше).

III. Мукормикоз (известен как чёрный грибок, чёрная плесень, наванная так, из-за черных пятен, которыми покрываются отмершие ткани на теле больного). Вызывается разнообразными видами грибов семейства Мукоровые (Mucorales): Mucor, Rhizopus, Absidia и Mortierella. До 2021 года встечалось редко. Заболевания все чаще стали диагностировать у пациентов с COVID-19 получающих длительно в больших дозах ГКС и таргентную терапию с применением ингибиторов IL-6 и других препаратов. Явилась одним из частых осложнений COVID-19 в Индии, что связано с тем, что там очень много больных диабетом. *Факторы риска развития мукормикоза:* иммунодефицит (первичный, приобретенный); пациенты с плохо контролируемым диабетом (особенно при наличии кетоацидоза); повышение в организме человека концентрации свободного железа, пациенты, принимающие железосодержащие препараты; пациенты получающие большие дозы ГКС и препараты упреждающей противовоспалительной терапии (ингибиторы IL-6 и др.), развитие стероид-индуцированной гипергликемии и кетоацидоза.

Заболевание развивается через 10-14 дней после лечения от COVID-19 и сопровождается развитием в лимфатических узлах и слизистых гранулематозных процессов или язв, некрозов. *Формы заболевания:* кожная (волдыри и язвы на коже), ринофарегиальная (наиболее частыми признаками болезни являются инвазивные некротические поражения в носу и на нёбе, вызывающие боль, лихорадку, гнойные выделения из носа); офтальмологическая (развитие орбитального целлюлита с проптозом, офтальмоплегия, потерю зрения), легочная (развитием гранулематозного и деструктивного поражения легких, сопровождающаяся продуктивным кашлем, лихорадкой, одышкой и развитием ОРДС), церебральная (сопровождающаяся прогрессирующим распространением некроза к головному мозгу, что может вызвать симптомы полостного тромбоза синуса, приступы, афазии или гемиплегии), гастроэнтерологическая (геморрагические инфаркты в желудочно-кишечном тракте). [5, 6]. Дает высокую летальность (до 50-80%).

Лечение – в/в введение амфотерицина В (липосомальный или липидный комплекс) и хирургическое удаление некротической ткани.

При противопоказаниях к применению амфотерицина В – Изавуконазол.

Таблица

Препараты, использующиеся в лечении грибковых заболеваний легких

Препарат	Доза
Вориконазол, тб/50мг/200мг; фл/лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий/200мг.	В/в капельно со скоростью 3мг/кг/час в течение 1-3 часов, в 1-й день насыщающая доза - по 6 мг/кг 2 р/сутки, со 2-го дня – по 3-4 мг/кг 2 р/сутки. Внутрь 1-й день насыщающая доза по 400 мг 2 р/сутки, со 2-го дня поддерживающая доза – по 200мг 2 р/сутки. После стабилизации состояния пациента возможно п/о применение препарата. Длительность лечения зависит от клинического эффекта и результатов микологического анализа (в среднем 4-6 недель).
Противопоказано применение со следующими препаратами: рифампицин, терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин, сиролимус. *Применять с осторожностью у пациентов с риском развития аритмий:* препарат удлиняет интервала QT на ЭКГ, что может сопровождаться аритмиями.	
Изавуконазол, капс/100мг, фл/лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий/100мг/200мг.	Применяется в/в капельно в течение не менее 1 часа в 1-2-й дни насыщающая доза - по 200мг 3р/сутки, затем по 200мг 1 р/сутки. После стабилизации состояния пациента возможно п/о применение препарата. Длительность лечения зависит от клинического эффекта и результатов микологического анализа (в среднем 4-6 недель).
Противопоказано применение со следующими препаратами: рифампицин, рифабутин, карбамазепин, барбитураты длительного действия, фенитоин, экстракт зверобоя продырявленного или умеренных индукторов CYP3A4/5, таких как эфавиренз, нафциллин и этравирин; пациенты с наследственным синдромом укороченного интервала QT.	
Амфотерицин В [липосомальный], фл/порошок для приготовления концентрата/дисперсии для инфузий/50мг.	Способ приготовления: во флакон добавляют воду для инъекций для получения концентрата, содержащего 4 мг/мл амфотерицина В липосомального. После этого встряхивают и разводят на 5% р-ре глюкозы (рекомендуемая концентрация - 0,2 до 2 мг/мл). Вводится в/в капельно в дозе 3 мг/кг 1 р/сутки
Противопоказания: наличие аллергии на арахис и сою. *С осторожностью* - сахарный диабет; одновременный прием препаратов, обладающих нефротоксическим действием; нарушение функции почек; одновременный прием препаратов, которые могут снижать уровень калия; одновременный прием других противогрибковых препаратов; беременность; период грудного вскармливания [4].	
Амфотерицин В [липидный комплекс], концентрат для приготовления раствора для инфузий; фл/5мл/10мл/20мл; 1мл/5мг.	*Способ приготовления и введения:* Флакон тщательно встряхнуть до исчезновения осадка и добавить к 5% раствору декстрозы для внутривенного применения. Рекомендуемая концентрация активного вещества составляет 1мг/мл. Вводят в/в капельно в дозе 5 мг/кг 1 р/сутки в течение 30–60 мин.
Противопоказания: тяжелые нарушения функции печени и почек; заболевания кроветворной системы (анемия, агранулоцитоз); сахарный диабет. *С осторожностью:* беременность [4].	
Каспофунгин, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, фл/70мг/50мг.	Для разведения не используются растворители, содержащие декстрозу. Вводится в/в капельно в 1-й день нагрузочная доза - 70 мг 1 р/сутки, со 2-го дня - 50 мг 1 р/сутки (вводится в течение не менее 1 часа). Перед разведением флакон с

	каспофунгином доводят до комнатной температуры и добавляют 10,8 мл растворителя (стерильная вода для инъекций, 0,9% раствор натрия хлорида для инфузий). При этом концентрация препарата в растворе составит 7 мг/мл (для флакона 70 мг) или 5 мг/мл (для флакон 50 мг). Для приготовления конечного инфузионного раствора полученный препарат разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инфузий. Пациенты должны получать препарат не менее 14 дней и терапию каспофунгином следует продолжать не менее 7 суток после исчезновения клинических проявлений, как грибковой инфекции, так и нейтропении.
Противопоказания к применению: редкие наследственные заболевания непереносимости фруктозы или сахарозо-изомальтазная недостаточность (препарат содержит сахарозу), беременность (кроме случаев, когда назначение препарата является жизненно необходимым). *С осторожностью:* одновременное применение с циклоспорином, пациенты с печеночной недостаточностью (от 7 до 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) [5].	
Анидулафунгин, фл/лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий/100мг.	Препарат следует восстанавливать водой для инъекций (во флакон добавляют 30 мл воды для инъекций и получают раствор, содержащий анидулафунгин в концентрации около 3,33 мг/мл, восстановление может занять около 5 минут) и затем разводить в 100мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 5% р-ра глюкозы. Вводится в/в, скорость инфузии не должна превышать 1,1 мг/мин. что эквивалентно 1,4 мл/мин для дозировки 100 мг.
Микафунгин, фл/лиофилизат для приготовления раствора для инфузий/50мг/100мг. Вводится в/в в дозе 100-200мг 1 р/сутки.	*Способ приготовления и введения*: Снять пластиковый колпачок с флакона и ввести 5 мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 5% р-ра глюкозы для инфузий. После полного растворения лиофилизата восстановленный р-р ввести во флакон с инфузионным р-ром (0,9% р-р натрия хлорида или 5% р-р глюкозы). Вводить в/в капельно в течение 1 часа.
Противопоказания: непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция [5].	
Флуконазол, капс/50мг/150мг, фл/р-р для инфузий 100мл/200мг.	В зависимости от тяжести заболевания начальная доза в первый день 400 или 800 мг, затем 200 или 400 мг 1р/сутки в/в или перорально.
Противопоказания: одновременный прием терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более; удлинение интервала QT на ЭКГ; одновременное применение с препаратами удлиняющими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4 (цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид, амиодарон, хинидин и др.) [4].	

Литература

1. Профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 13.1. 2021. 235 с. URL: BMP-13.pdf (minzdrav.gov.ru) (дата обращения: 20.11.2021).
2. РЛС. URL: Справочник лекарств 2021 (rlsnet.ru) (дата обращения – 13.11.2021)

3. Medi.ru. URL: MEDI.RU - справочник лекарств по ГРЛС МинЗдрава РФ - 2019 (дата обращения: 13.11.2021)
4. Xie J., Tong Zh., Guan X., Du B., Qiu H., Slutsky A.S. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China // Intensive Care Med. 2020. V. 46. P. 837-840.
5. Мукоромикоз / Инфекционные болезни. Справочник MSD. Профессиональная версия. URL: https://www.msdmanuals.com/ru/профессиональный/инфекционные-болезни/грибы/мукоромикоз (дата обращения 11.11.2021 г).
6. Singh A.K., Singh R., Joshi S.R., Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. Diabetes Metab Syndr. 2021;15(4):102146. doi:10.1016/j.dsx.2021.05.019. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8137376/ (дата обращения - 31.10.2021)

ЯТРОГЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19: НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, г. Махачкала

Очень высок процент ятрогенных поражения, среди которых особо можно выделить следующие:

I. COVID-19 – инвазивный аспергиллез (см. выше).
II. COVID-19 – инвазивный кандидоз (см. выше).
III. Мукормикоз (см. выше).
IV. Лекарственно-индуцированная язва желудка и язвенные кровотечения. С целью профилактики развития лекарственно-индуцированных язв и кровотечений, пациентам, принимающим ульцерогенные препараты (кортикостероиды и другие) необходимо принимать антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы, или H_2-блокаторы) и/или гастроцитопротекторы (вентер, де-нол, ребамипид) в зависимости от клинической ситуации [1, 2, 3]. При развитии кровотечений – остановка согласно стандартам остановки желудочных кровотечений.
V. **Желудочно-кишечные кровотечение индуцированные антикоагулянтами.** С целью профилактики развития кровотечений, пациентам принимающим антикоагулянты необходимо принимать антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы, или H_2-блокаторы) и/или гастроцитопротекторы (вентер, де-нол, ребамипид) в зависимости от клинической ситуации [1, 2, 3]. При развитии кровотечений – остановка согласно стандартам остановки желудочных кровотечений.

VI. **Гепарин-индуцированная тромбоцитопения.** У пациентов с тромбоцитопенией, в том числе гепарин-индуцированной рекомендовано применение фондапаринукса натрия [2, 3].

VII. **Стероид-индуцированная гипергликемия.** Определиться с целесообразностью применения ГКС, при необходимости их применения скорретировать минимально оптимальную дозу. Провести коррекцию гипергликемии с применением противодиабетических лекарственных средств.

VIII. **Лекарственно-индуцированный гепатит.** С целью своевременного лечения поражения печени (вирусного, лекарственно-индуцированного) пациентам с высокими показателями печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), и щелочной фосфатазы рекомендовано применение гепатопротекторов (адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, ремаксол) [2, 3].

IX. **Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника.** С целью профилактики антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника, пациентам получающим антибиотики необходимо назначать пре-/пробиотики [1, 2, 3, 4, 5]. При развитии дисбиоза кишечника на фоне проводимой антибактериальной терапии и неэффективности пре-/пробиотиков рекомендовано назначение рифаксимина в дозе 600-800 мг/сутки [2, 3, 4].

X. **Антибиотик-ассоциированный псевдомембранозный колит.** При появлении на фоне антибактериальной терапии выраженного вздутия живота, выраженной диареи, усилении болей в животе и/или появлении ректального кровотечения рекомендовано рассмотреть возможность диагностики инфекции Clostridioides difficile, с соответствующим лечением метронидазолом или пероральным ванкомицином [2, 3, 4, 5].

Литература

1. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Поражение органов пищеварения у пациентов с COVID-19 // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2020. № 4. С. 63-73.
2. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н Тактика лечения пациентов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): нерешенные проблемы пульмонологии // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2021. №3. С. 42-54.
3. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Протокол лечения пациентов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) осложненной вирусной интерстициальной и бактериальной пневмонией. Махачкала, 2021. 19 с.
4. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. с соавт. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. №7. С. 4-51.

5. Профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 13.1. 2021. 235 с. URL: BMP-13.pdf (minzdrav.gov.ru) (дата обращения: 20.11.2021).

ОСНОВНЫЕ ТЕЗИСЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, г. Махачкала

Тезис 1. **Не назначать для лечения COVID-19 антибактериальные препараты.** COVID-19 вызывается вирусом SARS-CoV-2. Антибиотики на вирусы не действуют [6, 11].

Тезис 2. Витамины и микроэлементы (D, C, цинк и др.) не эффективны при COVID-19 [28]. **Аскорбиновая кислота увеличивает риск тромбозов.**

Тезис 3. **Показанием для назначения антибиотиков является присоединение** бактериальной инфекции, преимущественно в виде **бактериальной пневмонии** или сепсиса [4, 6].

Тезис 4. Диагностическими проявлениями бактериальной пневмонии являются: появление гнойной мокроты, лейкоцитоз>12×10^9/л (не путать с кортикостероидным лейкоцитозом), повышение палочкоядерных нейтрофилов более 10%, повышение прокальцитонина >0,5 нг/мл [4, 6].

Тезис 5. **Пациенты с COVID-19 должны обязательно получать этиотропную (противовирусную) терапию.** Доказано, что высокая вирусная нагрузка коррелирует с показателями маркеров гипервоспаления (увеличением СРБ, Д-димера, ферритина, нейтропенией, лимфопенией, эозинопенией), цитокинов и хемокинов (IL-1, IL-6, IL-10, IL-15, CXCL10, CCL2 b и др.) [7, 20]. Чем больше уровень виремии, тем больше площадь поражения легочной паренхимы, что определяет целесообразность и обязательность проведения противовирусной терапии всем пациентам у которых идентифицирован SARS-COV-2. К препаратам этиотропной (противовирусной) терапии, рекомендованных к применению в России относятся: назальная форма ИФН α2b (гриппферон), умифеновир, фавипиравир, ремдесивир, синтетическая миРНК (Мир-19) и иммуноглобулин человека против COVID-19 [4].

Тезис 6. Не использовать в лечении пациентов с легкими формами заболевания глюкокортикостероиды (ГКС) [2]. Рутинное применение у пациентов с COVID-19 ГКС является фактором риска развития тяжелого течения COVID-19 и причиной высокой летальности [6, 8, 10, 11, 12, 29]. Пациенты, получающие ГКС при легких формах заболевания, начинают «штормить». Причины этого: ГКС вызывают выраженную иммуносупрессию, приводят к усиленной неконтролируемой репликации вируса и увеличению вирусной нагрузки, гиперкоагуляции крови и усилению тромботического процесса в сосудах [6, 29].

Тезис. 7. В то же время, ГКС являются препаратами первого выбора для лечения больных с вторичным синдромом активации макрофагов/гемофагоцитарным лимфогистоцитозом [4].

Тезис 8. **Назначение антикоагулянтов показано всем пациентам с COVID-19 поступающим в стационар независимо от тяжести течения болезни** [4].

Тезис 9. При легком течении заболевания могут быть использованы современные оральные антикоагулянты, или низкомолекулярные гепарины. У пациентов с тяжестью течения заболевания выше легкого используются парентеральные антикоагулянты. Из парентеральных гепаринов предпочтение надо отдать низкомолекулярным гепаринам [6].

Тезис 10. Тактика назначения антикоагулянтов:

- профилактические дозы применяются при отсутствии факторов риска тромбоза глубоких вен (ТГВ)/тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА);
- промежуточные дозы – при наличии факторов риска ТГВ/ТЭЛА;
- лечебные дозы – при фибрилляции предсердий, венозных тромбозах и ТЭЛА, протезированных клапанах сердца, остром коронарном синдроме, высоком уровне Д-димера и других прямых показаниях [4, 6, 11].

Тезис 11. После стационарного курса лечения пациенты с COVID-19 нуждаются в приеме оральных антикоагулянтов в профилактической дозе в течение 3-5 недель (в зависимости от клинической ситуации), в особенности в возраст старше 60 лет, наличии факторов риска ТГВ/ТЭЛА, активном злокачественном новообразовании, длительной иммобилизации. При наличии фибрилляции предсердий, венозных тромбозах, протезированных клапанах сердца, высоком уровне Д-димера и других прямых показаниях решается вопрос о применении промежуточных, или лечебных доз антикоагулянтов.

Тезис 12. У пациентов с легким течением заболевания достаточно ограничиться противовирусной и антикоагулянтной терапией.

Тезис 13. Пациентам с тяжестью течения заболевания выше легкого проводятся противовирусная, антикоагулянтная и упреждающая противовоспалительная терапия, т.е. терапия, направленная на профилактику развития «цитокинового шторма».

Тезис 14. С целью упреждающей противовоспалительной терапии применяются ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): ингибиторы IL-6 (олокизумаб, левилимаб, сарилумаб, тоцилизумаб), IL-17 (нетакимаб), IL-1β (канакинумаб) и IL-1α/β (анакинра) [4, 6, 11, 17, 26].

Тезис 15. В/в введение ГИБП проводится под прикрытием ГКС [4, 6].

Тезис 16. Пациенты, не получающие упреждающую противовоспалительную терапию, входят в группу риска по развитию «цитокинового шторма». **При этом попытки заменить таргентную терапию кортикостероидами являются необоснованными и опасными!** [6]

Тезис 17. Упреждающая противовоспалительная терапия проводится вплоть до исчезновения показателей активности воспаления (купирование лихорадки,

стабилизация показателей о/а крови, IL-6, Д-димера, ферритина, СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, тропонина I) [4, 6].

Тезис 18. У пациентов со среднетяжелым течением заболевания каждые 3 дня необходимо исследование крови до нормализации показателей лабораторных исследований (о/а крови, IL-6, D-димер, ферритин, фибриноген, СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, тропонин I), при тяжелом и крайне тяжелом течении – ежедневно.

Тезис 19. При наличии противопоказаний к применению ГИБП, вместо них можно применять ингибиторы янус-киназ [6, 21, 26, 28].

Тезис 20. При наличии противопоказаний к применению ГИПБ и ингибиторов янус-киназ применяются ГКС коротким курсом [4, 6].

Тезис 21. При наличии противопоказаний к применению ГКС у «штормящих» пациентов применяются только ГИБП [6, 17, 27].

Тезис 22. Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, должны наблюдаться на предмет возможного развития оппортунистических инфекций. При нарастании активности процесса и ДН на фоне активного лечения необходимо предположить развитие оппортунистической инфекции и провести следующие исследования:

- микробиологическое исследование мокроты, бронхоальвеолярного лаважа, или эндотрахеального аспирата на бактерии и грибы, а также ПЦР исследование на ДНК к микобактериям туберкулеза, пневмоцисте, аспергиллам, цитомегаловирусу;
- определение в крови и бронхоальвеолярном лаваже маннана и галактоманнана;
- исследование крови на IgA и IgM к грибам рода аспергиллы;
- ПЦР исследование крови на ДНК к пневмоцисте, аспергиллам, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна-Барра, вирусу простого герпеса 1 и 2 типов [1, 4].

Тезис 23. У пациентов с COVID-19 помимо легких поражаются и другие органы и системы организма, которые часто не диагностируется, т.к. основной акцент делается на пневмонии и его осложнениях. В то же время причиной смерти пациентов могут быть [1]:

- Тромбозы сосудов (артериальные/венозные): сердца, мозга, селезенки, почек, поджелудочной железы, мезентериальных, печеночной артерии и воротной вены, ТГВ, ТЭЛА и другие с соответствующей пораженному сосуду клинической картиной и осложнениями.
- COVID-ассоциированные поражения сердца (миокардит, кардиомиопатия, аритмии, сердечная недостаточность).
- Острое повреждение почек с развитием некроза канальцев почек и ОПН.
- Острое повреждение печени.
- Желудочные кровотечения у пациентов с COVID-ассоциированными, стрессорными и лекарственно-индуцированными язвами, в том числе и у пациентов находящихся на инвазивной ИВЛ.
- ДВС-синдром и кровотечения, связанные с применением лечебных доз антикоагулянтов.

Тезис 24. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) наравне с респираторным может служить начальными «входными воротами инфекции». При этом летальность у пациентов с COVID-19, протекающей с поражением пищеварительной системы в среднем, по данным разных авторов, составляет 8,5%. Диагноз COVID-19 должен быть исключен у всех пациентов, с абдоминальным болевым синдромом и гастроинтестинальными проявлениями [9, 15, 16, 18, 19, 21, 24].

Тезис 25. Очень высок процент ятрогенных поражений внутренних органов: лекарственно-индуцированная язва и желудочно-кишечные кровотечения, стероид-индуцированная гипергликемия, лекарственно-индуцированный гепатит, антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника, антибиотик-ассоциированный псевдомембранозный колит, гепарин-индуцированная тромбоцитопения и др.

Тезис 26. С целью профилактики развития лекарственно-индуцированных язв и желудочно-кишечных кровотечений, пациентам, принимающим ГКС и антикоагулянты необходимо принимать антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы, или H_2-блокаторы) и/или гастроцитопротекторы (вентер, де-нол, ребамипид) в зависимости от клинической ситуации [1].

Тезис 27. У пациентов с тромбоцитопенией, в том числе гепарин-индуцированной рекомендовано применение фондапаринукса натрия [4, 6].

Тезис 28. С целью профилактики стероид-индуцированной гипергликемии определить целесообразность применения ГКС, а при необходимости их применения определить минимально оптимальную дозу. Пациентам, получающим ГКС обязательно мониторировать уровень глюкозы в крови. При развитии гипергликемии применять противодиабетические лекарственные средства.

Тезис 29. С целью своевременного лечения поражения печени (вирусного, лекарственно-индуцированного) пациентам с высокими показателями АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы рекомендовано применение гепатопротекторов (адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, ремаксол) [1].

Тезис 30. С целью профилактики антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника, пациентам получающим антибиотики необходимо назначать пре-/пробиотики [1, 2, 4]. При развитии дисбиоза кишечника на фоне проводимой антибактериальной терапии и неэффективности пре-/пробиотиков рекомендовано назначение рифаксимина в дозе 600-800 мг/сутки [1, 2].

Тезис 31. При появлении на фоне антибактериальной терапии выраженного вздутия живота, диареи, усилении болей в животе и/или появлении ректального кровотечения рекомендовано рассмотреть возможность диагностики инфекции Clostridioides difficile, с соответствующим лечением метронидазолом или пероральным ванкомицином [1, 2, 4].

Ниже в табл.1 представлена тактика лечения в зависимости от тяжести течения COVID-19, в табл. 2 – рекомендуемые дозы препаратов этиотропной терапии COVID-19, в табл.3. – рекомендуемые дозы антикоагулянтов, в табл.4 – рекомендуемые дозы препаратов упреждающей противовоспалительной терапии.

Таблица 1

Тактика лечения в зависимости от тяжести течения COVID-19 [1, 4]

Тяжесть течения	Критерии активности воспаления	Предлагаемые схемы лечения
Легкое течение[2]	❑ Температура <38°С. ❑ SpO_2> 95%. ❑ КТ-0. ❑ СРБ, фибриноген, Д-димер, ферритин, аминотрансферазы (АЛТ, АСТ) и ЛДГ в норме.	*Противовирусная терапия:* [1] Умифеновир+ ИФН α2b, или Фавипиравир, или ремдесивир, или синтетическая миРНК. + *Современные оральные антикоагулянты или низкомолекулярные гепарины.*
Средне-тяжелое течение	❑ Вирусная интерстициальная пневмония (КТ 1-2) ❑ Температура <38°С. ❑ SpO_2> 95%. ❑ Одышка при физической нагрузке. ❑ СРБ до 5 норм. ❑ Количество лейкоцитов 3,5-4×10^9/л. ❑ Абс.к-во лимфоцитов– 1,5-2 ×10^9/л.	*Противовирусная терапия:* [1] Фавипиравир, или Ремдесивир, или синтетическая миРНК. + *Упреждающая противовоспалительная терапия:* ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, или тофацитиниб), п/к или в/в ингибиторы IL-6 (олокизумаб, или левилимаб), или п/к IL-17 (нетакимаб), или п/к IL1α/β (анакинра). + *Низкомолекулярные гепарины.*
Средне-тяжелое течение[3]	❑ Вирусная интерстициальная пневмония (КТ 1-2) ❑ Лихорадка >38°С в течение 3-5 дней. ❑ ЧДД >22/мин. ❑ SpO_2 = 94-95%. ❑ Одышка при физической нагрузке. ❑ СРБ 6-8 норм. ❑ Количество лейкоцитов – 3-3,5×10^9/л. ❑ Абс.к-во лимфоцитов– 1-1,5 ×10^9/л. ❑ Д-димер 1,5-2 нормы. ❑ Ферритин 1,5-3 нормы. ❑ АЛТ, АСТ и ЛДГ 1,5-2 нормы.	*Противовирусная терапия:* [1] Фавипиравир, или Ремдесивир, или синтетическая миРНК. + *Упреждающая противовоспалительная терапия:* в/в ингибиторы IL-6 (тоцилизумаб, или сарилумаб, или левилимаб, или олокизумаб), или п/к IL1α/β (анакинра). + *Низкомолекулярные гепарины.*

Тяжелое течение[3]	❑ Вирусная интерстициальная пневмония (КТ 1-4). ❑ Фебрильная лихорадка 5 и более дней или ее возобновление на 5-10 дни болезни. ❑ $SpO_2 \leq 93\%$. ❑ ЧДД >30/мин. ❑ Одышка в покое, прогрессирующая одышка ❑ СРБ ≥9 норм, или рост его в 3 раза на 3-5 дни заболевания. ❑ Количество лейкоцитов $<3\times10^9$/л. ❑ Абс.к-во лимфоцитов $<1\times10^9$/л. ❑ Фибриноген 4-6 г/л. ❑ Д-димер 3-4 нормы. ❑ Ферритин 4-6 норм. ❑ АЛТ, АСТ и ЛДГ 3-4 нормы. ❑ Снижение уровня сознания, ажитация. ❑ Нестабильная гемодинамика (АД сист. <90 или диаст. <60 мм.рт.ст.).	*Противовирусная терапия:*[1] Фавипиравир, или Ремдесивир. + *Упреждающая противовоспалительная терапия:* в/в ингибиторы IL-6 (тоцилизумаб, или сарилумаб, или левилимаб, или олокизумаб), или IL 1β (канакинумаб), или IL-1α/β (анакинра)[4,5] + *Низкомолекулярные гепарины.*
«Цитокиновый шторм»	❑ Вирусная интерстициальная пневмония. ❑ Стойкая фебрильная лихорадка. ❑ SpO_2 <90%. ❑ ОРДС. ❑ ОДН с необходимостью инвазивной ИВЛ. ❑ Полиорганная недостаточность. ❑ Цитопения (2-3 ростковая): анемия (Hb <90 г/л), лейкопения $<3*10^9$/л, нейтропения, лимфопения $<1x10^9$/л, эозинопения вплоть до анэозинофилии, тромбоцитопения $<100 x10^9$/л. ❑ СРБ≥10 норм. ❑ Д-димер> 4 норм. ❑ АЛТ, АСТ, ЛДГ>4 норм. ❑ Гипофибриногенемия <1,5 г/л. ❑ Гипертриглицеридемия. ❑ IL6>40 пк/мл. ❑ Ферритин 7 и более норм.	**I. Глюкокортикостероиды** Метилпреднизолон, или дексаметазон в/в (дозы см. табл.4). + **II. Ингибиторы IL-6**[5] Тоцилизумаб в/в капельно 4-8 мг/кг (не более 800мг), или Сарилумаб 200-400мг в/в капельно (1-2 шпр.-ручки). Перед введением препараты разводят на 100-200 мл 0,9% р-ра NaCl. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 часов. + **III. Низкомолекулярные гепарины в лечебной дозе**

Примечание: 1 - пациентам с высоким индексом коморбидности и высоким риском тяжелого течения заболевания может быть рекомендован иммуноглобулин человека против COVID-19; 2 - у пациентов с высоким индексом коморбидности могут быть рекомендованы дополнительно ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, или тофацитиниб), или однократно п/к ГИБП (нетакимаб, или левилимаб, или олокизумаб); 3 – при ДН и сохранении высокой лабораторной активности на фоне ГИБП могут быть рекомендованы коротким курсом ГКС (см. табл.4.); 4) при неэффективности монотерапии тоцилизумабом, сарилумабом, левилимабом через 12-24 часа возможна комбинированная терапия – дополнительно применение олокизумаба в рекомендуемых дозах; 5- при неэффективности монотерапии игибиторами IL-6 через 24-48 часов возможно в/в применение ингибиторов IL-1 анакинры или канакинумаба в рекомендуемых дозах (см. табл.4)

Таблица 2

Рекомендуемые дозы препаратов этиотропной терапии терапии COVID-19 [1, 4, 8, 10, 11, 17]

Препарат	Доза
Противовирусные препараты	
Фавипиравир (авифавир, коронавир, арепливир), тб/200 мг.; лиофилизат для приготовления р-ра для инфузий, фл/400мг/800мг. ##$###$$*$$$	Внутрь. При массе тела<75 кг в 1-й день – по 1600мг 2 раза в день, 2-10 дни – по 600мг 2 раза в день. При массе тела>75кг в 1-й день – по 1800мг 2 раза в день, 2-10 дни – по 800мг 2 раза в день. В/в капельно (в течение 2-х часов) на 200 мл физ.р-ра: в 1-й день – по 1600мг 2 раза, 2-10 дни – по 800мг 2 раза в день.
Ремдесивир, фл/лиофилизат, пор./100мг. ##*$&$$&&&	Растворяют в 100-250 мл 0,9 % р-ра NaCl. Вводят в 1-й день в/в в течение 30-120 мин 200 мг, со 2-го дня – по 100 мг 1 р/сутки. Курс лечения – не более 10 дней.
Синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) [двуцепочечная] (Мир-19), лиофилизат для приготовления раствора для ингаляций. #***##*$$@	Проводится небулизация (с использованием меш-небулайзера) два раза в день (с интервалом 7-8 часов) в разовой дозе 1,85мг (суточная доза - 3,7 мг). Курс лечения – 14 дней.
Рекомбинантный ИФН α2b (гриппферон, капли/спрей назальные 10 тыс. МЕ/1мл; 1 доза/500 МЕ).	По 3 капли/спрея в каждый носовой ход 5-6 раз в сутки в течение 7 дней.
Умифеновир, капс/100 мг/200мг.**	Внутрь по 200 мг 4 раза в день 7 дней.
Иммуноглобулин человека против COVID-19, р-р д/инфузий 100 мг/мл: фл/20мл/50мл/100мл. #*##$$&&	Внутривенно капельно однократно в дозе 1 мл/кг массы тела. Начальная скорость введения – от 0,01 до 0,02 мл/кг массы тела в минуту в течение 30 мин. При хорошей переносимости скорость введения можно постепенно увеличивать максимально до 0,12 мл/кг массы тела в минуту.

Примечание: * - противопоказан при беременности; ** - противопоказан в I триместре беременности; *** - противопоказан при тяжелом течение COVID-19; # - противопоказан в возрасте старше 60 лет; ## - противопоказан до 18 лет; ### - противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности; $ - противопоказан при СКФ<30мл/мин; $$ - противопоказан при грудном вскармливании; $$$ - с осторожностью при подагре; & - противопоказан при АЛТ>5 норм; && - противопоказан при аутоиммунных заболеваниях; &&& - противопоказано внутримышечное введение; @-с осторожностью - хронические заболевания печени и почек, эндокринные заболевания, тяжелые заболевания системы кроветворения, заболевания ЦНС, инфаркт миокарда, инсульт, миокардит, эндокардит, перикардит, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные заболевания, аллергические реакции.

Таблица 3

Рекомендуемые дозы антикоагулянтов [1, 4, 10, 11]

Препарат	Доза
Парентеральные антикоагулянты	
#Надропарин кальция (фраксипарин), шприцы 0,3мл/2850МЕ; 0,4 мл/3800МЕ; 0,6мл/5700МЕ; 0,8 мл/7600МЕ;1мл/9500 МЕ.	*Профилактическая доза:* 1 р/сутки. При весе <70 кг по 0,4мл, при весе>70 кг по 0,6 мл. *Промежуточная доза:* по 0,4-0,6 мл 2 р/сутки *Лечебная доза:* 86 МЕ/кг 2 р/сутки.
#Эноксапарин натрий (клексан, эниксум), шприцы по 0,4 мл/40мг; 0,6 мл/60 мг; 0,8 мл/80 мг; 1мл/100мг.	*Профилактическая доза:* по 0,4 мл 1 раз/сутки *Промежуточная доза:* по 0,4 мл 2 р/сутки п/кожно, возможно увеличение дозы до 0,5 мг/кг 2 р/сутки. *Лечебная доза:* по 1 мг/кг 2 р/сутки.
#Далтепарин натрия (фрагмин), шприцы по 0,2 мл/2500/5000МЕ; 0,3 мл/7500МЕ; 1мл/10000МЕ; 0,5мл/12500МЕ; 0,6мл/15000МЕ; 0,72мл/18000МЕ.	*Профилактическая доза:* 5000 анти-Ха МЕ 1 р/сутки. *Промежуточная доза:* по 5000 анти-Ха МЕ 2 р/сутки. *Лечебная доза:* по 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сутки
#Парнапарин натрия (флюксум), 1 шприц по 0,3 мл/3200 анти-Ха МЕ; 1 шприц по 0,4 мл/4250 анти-Ха МЕ; 1 шприц по 0,6 мл/6400 анти-Ха МЕ.	*Профилактическая доза:* по 0,3-0,4 мл 1 р/сутки. *Промежуточная доза:* по 0,3 мл 2 р/сутки. *Лечебная доза:* по 0,6 мл 2 р/сутки.
#Бемипарин натрия (цибор), 1 шприц по 0,2мл/2500 МЕ анти-Ха; 1 шприц по 0,3мл/3500 МЕ анти-Ха.	*Профилактическая доза:* по 0,2 мл 1 р/сутки. *Промежуточная доза:* по 0,3 мл 1 р/сутки.
#*Фондапаринукс натрия (арикстра), 1 шприц/0,5мл/2,5 мг; 0,4мл/5мг; 0,6мл/7,5мг; 0,8мл/10мг.	*Профилактическая доза:* по 2,5 мг 1 р/сутки *Лечебная доза:* вводится 1 р/сутки. При весе <50 кг – 5мг, при весе 50-100 кг – 7,5 мг, при весе > 100 кг – 10мг.
При отсутствии низкомолекулярных гепаринов - нефракционированный гепарин.	*Профилактическая доза:* по 5000ЕД 2-3 р/сутки п/кожно. *Промежуточная доза:* по 7500ЕД 2-3 р/сутки п/кожно. *Лечебная доза:* в/в болюсом 80ЕД/кг (максимально 5000ЕД) и инфузия с начальной скоростью 15-18ЕД/кг/ч (под контролем анти-Ха активности).
Современные оральные антикоагулянты**	
Апиксабан (эликвис), тб/2,5мг/5мг.	*Профилактическая доза:* по 2,5 мг 2 р/сутки *Лечебная доза:* первые 7 дней по 10 мг 2 р/сутки, затем по 5 мг 2 р/сутки.
Ривароксабан (ксарелто), тб/2,5мг/10мг/15мг/20мг.	*Профилактическая доза:* по 10 мг 1 р/сутки *Лечебная доза:* первые 3 недели по 15 мг 2 р/сутки, затем 20 мг/сутки.
Дабигартран (прадакса), капс/75мг/110 мг/150 мг.	*Профилактическая доза:* по 75мг или 110 мг 2 р/сутки. *Лечебная доза:* по 150 мг 2 р/сутки.
Противопоказания для антикоагулянтов: кровотечение, уровень тромбоцитов в крови $<25*10^9$/л, выраженная почечная недостаточность (для низкомолекулярных гепаринов и фондапаринукса натрия). Оральные антикоагулянты принимаются п/еды.	

Примечание: # - вводятся подкожно; * - не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению, ** - оральные антикоагулянты принимаются после еды.

Таблица 4

Рекомендуемые дозы препаратов упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19*

Ингибиторы янус-киназ [1, 4, 10, 11, 17, 26]	
Тофацитиниб (яквинус), тб/5мг/10мг.	По 10 мг 2 р/сутки в течение 7-14 дней.
Барицитиниб (олумиант), тб/4 мг	По 4 мг 1 р/сутки в течение 7-14 дней
Показания для ингибиторов янус-киназ. КТ 1-2, $SpO_2 \geq 97$ без одышки, СРБ =3-5 норм, лихорадка 37,5-37,9^{0}С в течение 3-5 дней, число лейкоцитов =3,5-4*10^9/л, абсолютное число лимфоцитов =1,5-2,0*10^9/л.	
Противопоказания для ингибиторов янус-киназ: гиперчувствительность к препаратам; сепсис, подтвержденный другими патогенами; лимфопения<0,5*10^{9}кл/л; нейтропения <1*10^9/л; гемоглобин<80г/л; клиренс креатинина<30 мл/мин; тяжелая печеночная недостаточность; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез); активный вирусный гепатит В, С и микст-формы; ТВГ/ТЭЛА в анамнезе; беременность; возраст до 18 лет. *С осторожностью* - прием ЦОГ-2 ингибиторов, возраст > 75 лет.	
Генно-инженерные биологические препараты [1, 4, 11, 17]	
Ингибиторы IL-6	
Тоцилизумаб, концентрат д/пригот. р-ра д/инфузий 400 мг/20 мл/фл. 1 или 4 шт.	Однократно 4-8 мг/кг (не более 800 мг) в/в капельно медленно (в течение не менее 1 часа) на 100-200 мл 0,9% раствора NaCl. При недостаточном эффекте (сохранении фебрильной лихорадки, отсутствии снижения СРБ при исключении инфекционных осложнений) повторить через 12 часов в той же дозе.
Сарилумаб, шприц-ручка/200 мг.	Однократно 200-400мг (1-2 шприц-ручки) п/к или в/в капельно в течение 60 минут (развести в 100-200 мл 0,9% раствора NaCl). При недостаточном эффекте повторить введение через 12 часов в той же дозе.
Олокизумаб (артлегиа), 1мл/160мг, 1флакон/0,4мл, или шприц-ручка-0,4мл.	0,4мл/64мг п/к однократно. В/в капельно 0,8мл/2 шприца/128мг на 100 мл 0,9% р-ра NaCl, при крайне тяжелом течении - 256 мг (1,6мл/4 шприца).
Левилимаб, /шприц 0,9 мл/162мг.	324 мг однократно п/к (2 шприца по 162 мг). В/в капельно в эскалационной дозе 648 мг (4 шприца по 162 мг) однократно на 100 мл 0,9% р-ра NaCl.
Ингибитор IL-17. Нетакимаб (эфлейра), р-р для п/к введения 1мл/60мг.	По 120 мг п/к однократно.
Ингибитор IL-1β. Канакинумаб (иларис), лиофилизат для п/к введения 1мл/150мг; 2мл/300мг.	В/в 4-8 мг/кг (разводят 150мг в 1мл, 300мг в 2 мл воды для инъекций и вводят во флакон с 250 мл 5% р-ра глюкозы). Допускается разовое в/в введение не более 300 мг.
Ингибитор IL-1α/β. Анакинра (кинерет), шприц 0,67мл/100мг.	Среднетяжелое течение: п/к 100 мг/сутки в течение 7-10 дней. Тяжелое/крайне тяжелое течение: в/в по 200мг 2 р/сутки (суммарная доза 400 мг/сутки) 1-3 дня, далее 100 мг 2 р/сутки на 4 день (суммарная доза 200 мг/сутки), далее 100 мг однократно на 5 день. При «цитокиновом шторме и неэффективности IL-6 применяется в/в по 200 мг 3 р/сутки (суммарная доза 600 мг/сутки) в течение 7 дней.

Противопоказания для применения ГИБП: гиперчувствительность к препарату; иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов; сепсис, подтвержденный другими патогенами; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез); вирусный гепатит В, С и микст-формы; высокий риск желудочно-кишечных перфораций; повышение АСТ или АСТ>5 норм; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью); почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ<30 мл/мин); нейтропения<$0,5*10^9$/л; тромбоцитопения<$50*10^9$/л; сопутствующие заболевания, связанные с неблагоприятным прогнозом.
Нежелательны при беременности и лактации (возможно в случае, если потенциальная польза превышает риск).
Побочные действия: инфекции (бактериальная пневмония, флегмона, инфекции, вызванные Herpes zoster, и др.), сыпь, крапивница, повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП).

Глюкокортикостероиды [1, 4, 8, 10, 11, 17, 23, 28]

Будесонид (пульмикорт), р-р для ингаляций/1мл/250мкг, 1мл/500мкг; ДПИ/100мкг/200мкг. Применяется по 800 мкг 2 р/сутки (длительность до 2-х недель). После ингаляции обязательно прополоскать рот теплой водой.
Показания: лечение пациентов с COVID-19 легкого течения в амбулаторных условиях, в качестве дополнительной терапии.

Метилпреднизолон, фл/250мг (62,5мг/мл), тб/4мг/16мг.
Дексаметазон, амп/1мл/4мг, тб/0,5мг.
Преднизолон, тб/5мг, амп/1мл/30мг.
Гидрокортизон фл/5мл/125мг.
ГКС с учетом их циркадных ритмов необходимо назначать в первой половине дня (лучше всего с 6 до 8 утра).
Не рекомендуется применять ГКС для лечения легких форм COVID-19 [4, 6, 8, 26].
Проведение таргентной терапии ГИБП рекомендовано под прикрытием ГКС.
У пациентов находящихся на кислороде при падении сатурации и высокой лабораторной активности, а также при противопоказаниях к применению ГИБП и ингибиторов янус-киназ могут быть использованы ГКС:

- Внутривенно метилпреднизолон по 60мг в/в 3-4 р/сутки, или дексаметазон в дозе 6-20мг/сутки в 1-2 введения.
- При противопоказаниях к назначению ГИБП метилпреднизолон применяется по 125 мг в/в 2 р/сутки, или по 250мг в/в 1 р/сутки; или дексаметазон в/в в дозе 6-20 мг/сутки в 1-2 введения.

При «цитокиновым шторме» применяются в/в метилпреднизолон по 1мг/кг каждые 12 часов (или по 125мг 2-4 р/сутки), или дексаметазон в дозе 6-20 мг/сутки в 1-2 введения. Максимальные дозы ГКС применяются в течение 3 суток. Начиная с 4-го дня (при купировании лихорадки и снижении лабораторной активности) рекомендовано ежедневное снижение суточной дозы препаратов на 25% до полной отмены.
Применять с осторожностью при: сахарном диабете, артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, ожирении, признаках активной бактериальной инфекции, тромботических нарушениях.

Примечание: * - если эффект от упреждающей противовоспалительной терапии не получен, необходимо предполагать другие причины ухудшения состояния (бактериальная пневмония, сепсис, оппортунистические инфекции и др.); ГИБП - генно-инженерные биологические препараты.

Литература

1. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Новая коронавирусная инфекция (Covid-19): нерешенные вопросы диагностики и лечения. Махачкала, 2021. 100 с.

2. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. с соавт. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. №7. С. 4-51.

3. Мукоромикоз / Инфекционные болезни. Справочник MSD. Профессиональная версия. URL: https://www.msdmanuals.com/ru/профессиональный/инфекционные-болезни/грибы/мукоромикоз (дата обращения: 11.11.2021).

4. Профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 14. 2021. 224 с. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf. (дата обращения 12.01.2022).

5. РЛС. URL: Справочник лекарств 2021 (rlsnet.ru) (дата обращения: 13.11.2021)

6. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н Тактика лечения пациентов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): нерешенные проблемы пульмонологии // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2021. №3. С. 42-54.

7. Bermejo-Martin J.F., González-Rivera M., Almansa R., Micheloud D., Domínguez-Gil M. et al. SARS-CoV-2-RNA Viremia Is Associated to Hypercytokinemia And Critical Illness In COVID-19 //medRxiv.2020. URL: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.25.20154252v3 (дата обращения: 07.09.2021).

8. Brogan G., Campbell N., Durie M., Nickson C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). https://litfl.com/coronavirus-disease-2019-covid-19/ (дата обращения: 20.12.2020).

9. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. 2020. V.395. P.507-513. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135076/ (дата обращения: 10.11.2020).

10. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Centers for Disease. Control and Prevention. URL: https://www.cdc.gov/ (дата обращения: 14.11.2020).

11. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. U.S. Food and Drug Administration. An official website of the United States government. URL: https://covid19treatmentguidelines.nih.gov (дата обращения: 20.12.2020).

12. Corticosteroids for COVID-19. Living Guidance. WHO, 2020. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1 (дата обращения: 07.02.2021).

13. GINA-2020. Interim guidance about COVID-19 and asthma. URL: https://ginasthma.org/ (дата обращения: 29.02.2020).].

14. GOLD-2021. 152 p. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf (дата обращения: 29.02.2020).

15. Guan W., Ni Z., Hu Yu et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. 2020. V.382. P.1708-1720. URL: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032 (дата обращения: 29.05.2020).

16. Hajifathalian K., Krisko T., Mehta A. et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of 2019 novel coronavirus disease in a large cohort of infected patients from New York: clinical implications // Gastroenterology. 2020. V. 159 (3). P.1137-1140.

17. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. URL: https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/ (дата обращения: 20.12.2020).

18. Jin X., Lian J., Hu J. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // Gut. 2020. V. 69. P.1002-1009.

19. Kui L., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // Chinese Medical Journal. 2020. V. 133 (9). P.1025-1031.

20. Li Y., Schneider A.M., Mehta A., Sade-Feldman M., Kays K. R. et al. et al. (2021). SARS-CoV-2 Viremia is Associated with Distinct Proteomic Pathways and Predicts COVID-19 Outcomes //medRxiv.2021.02.04. URL: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.24.21252357v (дата обращения: 02.09.2021).

21. Mao R., Qiu Y., He J-S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. V. 5(7). P. 667-678. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217643/ (дата обращения: 27.06.2020).

22. Medi.ru. URL: MEDI.RU - справочник лекарств по ГРЛС МинЗдрава РФ - 2019 (дата обращения: 13.11.2021)

23. Nicastri E., Petrosillo N., Bartoli T.A. et al. National institute for the infectious diseases “L. Spallanzani”, IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management // Infect Dis Rep. 2020. №12.P.8543.

24. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis // Travel Med. Infect. Dis. 2020. V. 34. P.101623. URL:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102608/ (дата обращения: 14.11.2020).

25. Singh A.K., Singh R., Joshi S.R., Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. Diabetes Metab Syndr. 2021;15(4):102146. doi:10.1016/j.dsx.2021.05.019. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8137376/ (дата обращения: 31.10.2021)

26. Spinelli F.R., Conti F., Gadina M. HiJAKing SARS-CoV-2? The potential role of JAK inhibitors in the management of COVID-19 // Science Immunology. 2020. V. 5. Issue 47, eabc5367. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385052/ (дата обращения: 20.12.2020).

27. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S. et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread // Virol. J. 2005. N 2. P. 69. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1232869/ (дата обращения: 19.05.2020).

28. World Health Organization. URL: https://www.who.int/ (дата обращения: 04.06.2021).

29. Yichen L., Jie L., Jia K., Na J., Lixin Z. et al. Adverse Outcomes Associated With Corticosteroid Use in Critical COVID-19: A Retrospective Multicenter Cohort Study // Frontiers in Medicine. 2021. V. 8. P.103. URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.604263/full (дата обращения: 03.09.2021).

УДК 616.248:616.43-085

РОЛЬ ПЕПТИДОВ В РЕГУЛЯЦИИ БРОНХОВ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

Согласно определению GINA (2018), бронхиальная астма (БА), это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей и наличием респираторных симптомов (свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди, кашель), которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [9]. При этом в литературе подробно описаны нейрогенные и иммунные механизмы развития БА, в то же время роль эндокринной системы в развитии этого заболевания изучена не достаточно.

Активное изучение роли эндокринной системы в развитии заболеваний легких, в том числе и бронхообструктивных, началось в конце XX века. Толчком для активного их изучения в пульмонологии явилось подтверждение рядом ученых влияния гастроинтестинальных пептидов, выявленных ранее в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) на бронхолегочную систему (БЛС) [1]. Позднее

эндокринные клетки, секретирующие аналогичные пептиды были обнаружены и в БЛС. Одними из первых были выявлены клетки Клара и Кульчицкого. К началу XXI века в БЛС было выявлено большое количество эндокринно-активных клеток, синтезирующих пептиды аналогичные гастроинтестинальным пептидам: семейство тахикининов, брадикинин, пептид родственный гену кальцитонина (ПРГК), бомбезины, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), пептид-гистидин-метионин (ПГМ), адреномедуллин, нейропептид «Y» и другие. Было установлено, что влияние пептидных субстанций на функционирование легких осуществляется посредством рецепторов, расположенных повсеместно в БЛС [12, 17, 25]. Их функциональная активность проявлялась при блокаде парасимпатической и симпатической нервных систем, в связи, с чем была выделена неадренергическая и нехолинергическая, т.е. пептидергическая система функционирования легких.

Позднее было доказано, что свойством секретировать пептиды обладают также некоторые иммуннокомпетентные клетки (тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и лимфоциты), а также нейроны [12]. Было обнаружено наличие рецепторов к нейропептидам на поверхности клеточных мембран иммуннокомпетентных клеток, а также нейронах [17]. Установлено, что нейропептиды воздействуя через различные типы рецепторов, могут приводить к различным фармакологическим эффектам, т.е. обладают разнонаправленной фармакологической активностью. Последнее явилось теоретическим обоснованием для более углубленного изучения про- и противовоспалительного влияния различных пептидных субстанций на БЛС в эксперименте на животных и у пациентов с БА. Было установлено, что провоспалительным действием на бронхи обладают: семейство тахикининов (субстанция Р, нейрокинины, хемокинин-1), брадикинин, ПРГК, эндотелин-1, бомбезины, гранины. К противовоспалительным пептидам, были отнесены: ВИП, нейропептид «Y», нейропептидный гипофизарный аденилатциклаза-активирующий полипептид-38 (НГААП-38), ПГМ, адреномедуллин, предсердный натрийуретический пептид (ПНП).

Провоспалительные пептиды и их роль в развитии воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей

Активное участие в развитии воспалительных процессов во многих органах, в том числе ЖКТ и БЛС играют тахикинины [25, 29, 30]. Они вырабатываются в центральной нервной системе и периферических тканях, в том числе и в БЛС. Синтезируются в БЛС эпителиальными клетками слизистой оболочки бронхов, эндотелиальными клетками, эндокринными и эндокринно-активными иммуннокомпетентными клетками собственной пластинки слизистой оболочки бронхов (тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, макрофаги), клетками гладкой мускулатуры бронхов, нейронами. Установлено, что БЛС пациентов БА более чувствительна к тахикининам, чем БЛС здоровых лиц [12].

Тахикинины воздействуют посредством нейрокининовых рецепторов: NK1 (субстанция Р), NK2 (нейрокинин-А, нейрокинин В) и NK3. Тахикинины имеют

важное значение в регуляции пептидергических механизмов астмы и являются на сегодняшний день наиболее изучаемыми нейропептидами в пульмонологии.

Аллергическая сенсибилизация дыхательных путей морских свинок приводит к индукции тахикининов (субстанции Р, нейрокинина А) и пептида родственного гену кальцитонина (ПРГК) сенсорными нейронами, что является одним из патогенетических механизмов развития воспаления в бронхах и бронхообструкции [29]. Посредством NK1-рецепторов тахикинины приводят к развитию мощного воспаления в слизистой оболочке бронхов вызывая вазодилатацию, увеличение сосудистой проницаемости, гиперсекрецию, стимуляцию тучных клеток, лимфоцитов, а также хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов, а посредством NK2 рецепторов вызывают бронхоспазм. Бронхиальная гиперреактивность (БГР) развивается вследствие выделения тахикининов из капсаицинчувствительных центростремительных нервов, осуществляющихся посредством NK1/NK2-рецепторов [29].

Наиболее изучена из семейства тахикининов субстанция Р, которая была открыта в 1931 году. Кодируется субстанция Р геном препротахикинина-А и экспрессируется преимущественно в чувствительных к капсаицину сенсорных нейронах. Рецепторы, посредством которых функционирует субстанция Р, были обнаружены в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов, гладких мышцах бронхов, рядом с кровеносными сосудами, в ганглиях и нервных пучках подслизистой оболочки. В подслизистых железах и альвеолярных перегородках они отсутствуют [17].

Активно синтезируется субстанция Р при различных иммунных воспалительных процессах в бронхах. Установлено, что содержание субстанции Р увеличивается в сыворотке крови, в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже, эндокринных и эндокринно-активных клетках БЛС и сенсорных нейронах больных БА [2, 12, 31]. Последнее предполагает непосредственное участие субстанции Р в развитии воспалительного процесса в бронхиальной стенке. Субстанция Р воздействуя на сосуды вызывает их дилатацию, воздействуя на бокаловидные клетки дыхательных путей и подслизистые вызывает гиперсекрецию и стимуляцию мукоциллиарного клиренса, воздействуя на гладкую мускулатуру бронхов вызывает бронхоспазм. Субстанция Р активирует воспаление бронхов посредством активации иммуннокомпетентных клеток (тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, макрофаги), хемотаксиса лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов, а также дегрануляции клеток-мишеней аллергии, преимущественно тучных клеток [2, 12, 25].

Активно изучаемый в последние годы нейрокинин-А является продуктом гена препротахинин-А. Также как и субстанция Р синтезируется иммунными, воспалительными, эндотелиальными и эпителиальными клетками, а также клетками гладких мышц бронхов при различных иммунных воспалительных процессах в бронхах. Участвует в активации иммуннокомпетентных клеток (тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, макрофаги), пролонгируя этим воспалительный процесс в бронхах [12]. Отмечается увеличение его содержание в сенсорных нейронах, а также в эндокринных и эндо-

кринно-активных клетках БЛС пациентов БА. Вызывает сокращение гладких мышц, главным образом в БЛС и ЖКТ [15, 25, 26].

У пациентов с астмой физического усилия собирали индуцированную физической нагрузкой мокроту в начале и через 30 минут после физической нагрузки. В индуцированной мокроте определяли секретируемый муцин 5АС, эйкозаноиды, цистеиниловые лейкотриены, 15S-гидроксиэтилисатетраеновую кислоту и тахикинины (нейрокинин-А, субстанция Р). При этом отмечалось двукратное увеличение в индуцированной мокроте пациентов БА физического усилия муцина 5АС, а также тахикининов: нейрокинина А и субстанции Р. Авторами предполагается, что высвобождение муцина 5АС после физической нагрузки может происходить через связанную с цистеиниловыми лейкотриенами активацию сенсорных нервов дыхательных путей, с выбросом тахикининов и развитием бронхообструкции. Патогенез индуцированной физической нагрузкой бронхообструкции включает в себя выброс медиаторов (в том числе тахикининов) в ответ на физическую нагрузку. Однако механизм, который препятствует обструкции воздушного потока во время физической нагрузки не полностью понят [13].

Доказано также бронхоконстриктивное действие нейрокинина-В. Получен этот пептид из гена препротахикина-В и воздействует посредством NK3-рецепторов. Нейрокинин-В и NK3-рецепторы преимущественно встречаются в центральной нервной системе, а также на периферии, главным образом в дыхательных путях и ЖКТ [25, 32].

Среди провоспалительных нейропептидов в последние годы активно изучается пептид семейств тахикининов - хемокинин-1, который как и субстанция Р взаимодействует посредством NK1 рецепторов. Синтезируется он преимущественно лейкоцитами, а также иммунокомпетентными клетками слизистой оболочки бронхов, в том числе макрофагами и вызывает у людей сокращение бронхов. Установлено, что у экспериментальных мышей он генерируется активированными аллергенами тучными клетками и способствует экспериментальному хроническому аллергическому воспалению дыхательных путей [21]. Индуцированное хемокинином-1 сокращение бронхов может быть в основном связано с рецепторами NK2 у людей и с рецепторами NK1 у морской свинки [11]. Хемокинин-1 в 800 раз мощнее влияет на бронхи людей, чем нейрокинин-А [12]. Установлено, что хемокинин-1 повышается у пациентов с БА и вызывает дегрануляцию тучных клеток, иммунный воспалительный процесс в слизистой оболочке бронхов и бронхоспазм [21].

Как видно, из представленных данных литературы, тахикинины рассматриваются как возможные посредники астмы, а антагонисты тахикининовых рецепторов могут рассматриваться как новый класс лекарственных средств в лечении пациентов БА [15, 25]. К примеру, установлено, что бронхоспазм, индуцированный ингаляцией нейрокинина-А у пациентов с БА, блокируется двойным антагонистом NK1/NK2 рецепторов тахикинина DNK333 [15] и антагонистом NK2-рецепторов тахикинина MEN11420 (nepadutant) [27]. Доказано, что двойные антагонисты NK1/NK2-рецепторов (DNK-333, AVE-5883 и

MEN11420) обладают свойством ослаблять бронхиальную гиперчувствительность (БГЧ) [4, 15, 27].

Антагонист NK2-рецепторов SR 48968 (саредутант) также предотвращает бронхоконстрикцию, вызванную нейрокинином-А у пациентов с БА [2]. Антагонист NK2-рецепторов SR 144190 селективно ингибирует связывание нейрокинина А с рецепторами NK2 у людей и разных видов животных. Он предотвращал БГЧ у морских свинок, вызываемую лимонной кислотой к ацетилхолину [8].

Антагонист NK3-рецепторов осанетант (SR142801) снижает уровень TNF-α и интерлейкина-6, а также активность матричной металлопротеиназы-9 в воспалении дыхательных путей, вызванных эндотоксином мыши. Отмечена высокая противовоспалительная активность при воспалении дыхательных путей комбинации антагониста рецептора NK1 SR140333 и NK2- SR48968 [32].

Бронхоконстриктивный эффект хемокинина-1 блокируется антагонистом NK2-рецептора SR 48968, в то время как антагонист NK1-рецептора SR 140333 лишь слабо снижал эффекты хемокинина-1 [12].

Тройной антагонист NK1/NK2/NK3-рецептора CS-003 снижал БГР и бронхоконстрикцию, вызванную нейрокинином-А у пациентов БА [26].

Представленные данные является убедительным доказательством ингибирования бронхоконстрикции селективными антагонистами рецепторов тахикинина у пациентов с БА, и открывают широкие перспективы их применения.

Изучена также роль нонапептида брадикинина в развитии воспаления. Установлено, что он является одним из медиаторов воспаления при БА. Содержание его увеличивается в бронхоальвеолярном лаваже пациентов с БА. Брадикинин влияет на сосудистый тонус и проницаемость, вызывает гиперсекрецию и сокращает гладкую мускулатуру бронхов посредством холинергических механизмов. Активируя фибробласты, принимает непосредственное участие в ремоделировании бронхов. Доказано, что антагонисты NK2 (SR48968) и NK3-рецепторов (SR142801 или SB223412) подавляют кашель, вызванный брадикинином у морских свинок [14].

К провоспалительным пептидам относится и ПРГК. Основными источниками ПРГК в дыхательных путях, как полагают, являются немиелинизированные и тонкомиелиновые сенсорные нервные волокна и нейроэндокринные клетки. Рецепторы ПРГК, также как и субстанции Р обнаружены в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов, рядом с кровеносными сосудами, а также в ганглиях и нервных пучках подслизистой оболочки [17]. В собственной пластике слизистой оболочки бронхов ПРГК локализуется преимущественно на CD3 + / CD4 + и CD68 + клетках [16]. В гладких мышцах бронхов в отличие от субстанции Р определяется очень мало рецепторов ПРГК, а в железах и альвеолярных перегородках рецепторы их отсутствуют [17].

Установлено, что содержание ПРГК увеличивается в бронхоальвеолярном лаваже, мокроте, пептидергических нервах и сенсорных нейронах нижних дыхательных путей пациентов БА [31]. ПРГК может способствовать поздним фазам астматических реакций после провокации респираторными аллергенами

[2]. Указанный пептид усиливает действие субстанции Р, вызывает мощную вазодилатацию, гиперсекрецию, отек СО бронхов и спазм гладкой мускулатуры бронхов, более выраженный, чем у субстанции Р. Кроме того, он способствует выбросу медиаторов воспаления, в том числе и гистамина из тучных клеток, что усиливает воспалительную реакцию бронхов и бронхоспазм. Установлено, что при этом спазм бронхов не блокируется антагонистами гистамина, ацетилхолина и лейкотриена [16].

Эндотелин-1, относится к пептидам, обладающим провоспалительным, профибротическим, бронхо- и вазоконстриктивным действиями. Играет важную роль в развитии воспаления дыхательных путей и их ремоделирования при астме [10].

Бомбезины синтезируются нервной системой, а также различными типами нейроэндокринных клеток, в том числе легочными. В легких бомбезины способствуют дифференцировке эпителиальных клеток и играют важную роль в модуляции физиологии дыхательных путей. Вызывают гиперсекрецию слизи и выраженную бронхообструкцию и являются одним из основных медиаторов воспаления у пациентов с БА. Бронхоспазм развивается вследствие прямого воздействия бомбезина на рецепторы гладкой мускулатуры бронхов. При этом на обструкцию бронхов, вызванную бомбезином, не влияют атропин, гексаметоний, пропранолол, трипролидин, метисергид, Ro 19-3704 [18].

В последние годы оживился интерес к гранинам, преимущественно хромогранину А и В. Исследование сывороточных гранинов сегодня используется для диагностики опухолей легких. Появились сообщения некоторых исследователей о повышении хромогранина А у больных с бронхообструктивными заболеваниями, в том числе и с БА. Изучена взаимосвязь между количеством сывороточного хромогранина А, курением, респираторными симптомами и показателями спирометрии. Проводились исследования у курильщиков с нормальной функцией легких и с обструкцией бронхов. При этом высокие цифры сывороточного хромогранина А выявлялись у курильщиков с обструкцией бронхов подтвержденных спирометрически, в отличие от курильщиков с нормальной спирограммой. При этом повышение хромогранина А коррелировало со степенью обструкции бронхов. Последнее, по мнению авторов, предполагает нейроэндокринную активацию при воспалительных и ремоделирующих процессах в легких [28].

Роль противовоспалительных пептидов в функционировании бронхолегочной системы

Среди противовоспалительных пептидов наиболее изучен ВИП, который вызывает вазодилатацию, обладает выраженным бронхорасширяющим действием, положительно влияет на бронхиальную секрецию и мукоциллиарный клиренс. Бронходилатационная активность последнего превышает в 100 раз активность изопротеренола. Доказано, что ВИП обладает мощным противовоспалительным эффектом и ингибирует миграцию эозинофилов [2, 6]. Выявляется в кишечнике, в центральной и периферической нервной системе, сердечно-

сосудистой, дыхательной, мочеполовой и иммунной системах, а также в щитовидной железе. Рецепторы ВИП выявлены в гладкой мускулатуре легочных сосудов, крупных бронхов, на поверхности эпителиальных и железистых клеток и практически отсутствуют в бронхах мелкого калибра. С последним связано отсутствие его влияния на их тонус. Присутствуют их рецепторы также в нервных волокнах нормальных легких [6, 23]

С целью определения ВИП в легких у пациентов БА, исследовалась легочная ткань, полученная при аутопсии и лобэктомии у 5 пациентов с БА и 9 - без БА. Проводилось иммунногистохимическое окрашивание ткани легкого на предмет выявления ВИП и гистологическое исследование не менее 80 участков ткани легкого каждого пациента. ВИП выявлялся в более чем в 92% участков из легких пациентов без БА. Ни в одном из 468 участков ткани легкого пациентов с БА он обнаружен не был. Отмечалось значительное уменьшение количества ВИП в нервах, в ткани из легких у всех пациентов БА. По мнению авторов у пациентов с БА происходит потеря ВИП из легочных нервных волокон. В то же время неясно, является ли эта потеря причиной или результатом БА [22].

Рядом авторов установлено, что IL-5, который является ключевым цитокином БА действует непосредственно на ноцицепторы дыхательных путей и вызывает высвобождение ВИП. ВИП в свою очередь стимулирует CD4+ лимфоциты, приводящие к Th2-ответу и аллергическому воспалению бронхов. Предполагается, что ноцицепторы усиливают патологические адаптивные иммунные ответы [30].

Установлено, что иммуннокомпетентные клетки участвующие в развитии воспаления в слизистой оболочке бронхов (эозинофилы, тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы) обладают способностью высвобождать пептидные вещества, которые блокируют секрецию ВИП [6]. Некоторые авторы предполагают, что у пациентов с БА активные пептидазы, высвобождаясь в БЛС, приводят к разрушению некоторых пептидов, в том числе и ВИП. Доказано также, что стойкая респираторно-синтициальная инфекция вызывает значительные изменения в пептидергической иннервации дыхательных путей, а именно у этой категории пациентов уменьшались ВИП-реактивные нервные волокна [31].

ВИП может рассматриваться как новый антиастматический препарат вследствие его бронходилатирующей активности, вазодилатации и иммуномодулирующего и противовоспалительного действий [3, 6]. При системном введении ВИП имеет и свои недостатки, такие как гипотония, снижение ЧСС. Были попытки использования ВИП в качестве лекарственного средства у пациентов БА, однако, единственный и серьезный его недостаток, сдерживающий его применение у этих пациентов, это очень короткий период его полувыведения после внутривенного введения [3]. Указанные эффекты пептида сводятся к минимуму при ингаляционном его введении. Разработка высокоактивных аналогов ВИП и систем их доставки в дыхательные пути является перспективным направлением фармакотерапии бронхообструктивных заболеваний, в том числе и БА. Подтверждением последнего является успешное применение ингаляционного введения порошкового производного ВИП - [Arg 15, 20, 21, Leu17] - VIP-GRR

(IK312532). Препарат показал свою высокую противовоспалительную эффективность на бронхи в эксперименте [23].

НГААП-38 также как и ВИП обладает противовоспалительным и бронходилатирующим эффектами. Эффекты его опосредуются тремя рецепторами, связанными с G-белком: PAC1R, VPAC1 и VPAC2, которые имеют сходство с ВИП. НГААП-38 и его рецепторы имеются в центральной нервной системе и в периферических органах, включая эндокринную систему (надпочечники, поджелудочная железа, яичники, яички), ЖКТ, БЛС, сердечно-сосудистую систему, мочевыделительную систему, а также иммуннокомпетентные клетки [7]. В БЛС он локализован в нервных волокнах иннервирующих легкие. НГААП высвобождается из периферических нервных окончаний при нейрогенном воспалении. Играет важную роль в функционировании легких. Является мощным бронходилататором и вызывает выраженную дилатацию легочных сосудов. Играет роль регулятора дыхания с катехоламинергической системой в продолговатом мозге [7]. Установлено, что НГААП-38 уменьшает высвобождение воспалительных нейропептидов из нервных окончаний. Агонисты НГААП-38 также могут рассматриваться как возможные лекарственные средства для лечения астмы.

Изучалось влияние ПГМ на БЛС. Оно напоминает действие ВИП. Однако бронходилатирующая активность его выше в несколько раз, чем у ВИП, вазодилатационная – несколько слабее. Более выражена у него и секреторная функция. Этот пептид также может рассматриваться как лекарственное средство для лечения БА.

Нейропептид "Y" был впервые выделен из гипоталамуса свиньи в 1982 году. Аномальная регуляция его связана с развитием широкого спектра заболеваний, включая ожирение, гипертонию, атеросклероз, эпилепсию, нарушения обмена веществ, многих раковых заболеваниях [34]. В конце XX века начал широко изучаться в пульмонологии. Синтезируется как в периферической, так и в центральной нервной системах. Содержание нейропептида «Y» увеличивается в пептидергических нервах нижних дыхательных путей и сенсорных нейронах. В гладкой мускулатуре бронхов количество их уменьшается. Влияние нейропептида "Y" тесно связано с симпатической нервной системой. У пациентов БА выявлялось увеличение в сыворотке крови адреналина, норадреналина и нейропептида "Y". По всей видимости, указанный пептид, имеющий нейрональное происхождение приводит к выбросу вазопрессоров, что сопровождается вазоконстрикцией и бронходилатацией. Он играет важную роль в регуляции кровотока в дыхательных путях, сокращении гладких мышц и модуляции иммунного ответа. Содержание его увеличивается в дыхательных путях пациентов БА. По мнению авторов нейропептид «Y» может участвовать в регуляции цитокинов и клеточной активности иммунных клеток при астме. В то же время, остается, не ясным является ли такое его увеличение защитным или компенсаторным механизмом [20]. Хотя некоторые авторы предполагают защитную роль пептида у пациентов БА. Снижение его количества способствует гиперсекреции слизи у пациентов БА. Содержание нейропептида «Y» увеличивается и в бронхоаль-

веолярном лаваже. Отмечалось увеличение содержания нейропептида «Y» в сыворотке крови у экспериментально аллергизированных мышей. У этих же мышей выявлялась воспалительная реакция дыхательных путей, что подтверждалось увеличением содержания в бронхоальвеолярном лаваже нейтрофилов и эозинофилов. Отмечалась прямая сильная корреляционная связь между содержанием нейропептида «Y» в сыворотке крови и увеличением в бронхоальвеолярном лаваже экспериментальных мышей нейтрофилов и эозинофилов. Повышение уровня нейропептида «Y» в периферической крови авторы связывают с усилением воспаления дыхательных путей у аллергизированных мышей [19].

В последние годы изучается роль ПНП. Рецепторы его обнаружены в легочной ткани, экспрессируются пневмоцитами II типа. Концентрация его в плазме крови увеличивается при тяжелых обострениях астмы. Внутривенное его введение экспериментальным животным значительно снижал спазм бронхов спровоцированный ингаляционным введением гистамина. Было доказано, что ПНП обладает мощным бронхорасширяющим действием. Недостатком этого пептида является короткий период полураспада, в связи, с чем рассматриваются возможности ингаляционного введения ПНП с целью бронходилатации и бронхопротекции [5, 33].

Адреномедуллин выделен в 1993 г. из клеток феохромоцитомы человека. Относится к семейству ПРГК и является эффективным вазоактивным пептидом. Выявляется в крови, сердце, кровеносных сосудах, легких, почках, эндокринных железах, спинномозговой жидкости. Основными свойствами его являются: вазодилатация, диуретический и натрийуретический эффекты, положительный инотропный эффект, ингибирование апоптоза эндотелиальных клеток, индукция ангиогенеза, ингибирование апоптоза кардиомиоцитов, подавление образования альдостерона, противовоспалительное действие и антиоксидантная активность. Физиологические эффекты адреномедуллина опосредованы участием рецепторов 1 типа - ПРГК. Количество пептида повышается во время приступа БА. Пептид также действует как бронходилататор. Изучалось влияние адреномедуллина на бронхоконстрикцию, индуцированную гистамином и/или ацетилхолином, у анестезированных морских свинок in vivo. При этом пептид ингибировал бронхоконстрикцию, вызванную ацетилхолином и индуцировал длительный бронходилатационный ответ [24].

Заключение

Как показывают приведенные данные литературы связь между нервной, эндокринной и иммунной системами осуществляется посредством нейропептидов [12]. Классическое определение нейропептидов в последние годы было изменено, поскольку они не производятся исключительно нейронами, а синтезируются также эндокринными и иммуннокомпетентными клетками. Они рассматриваются как нейроэндокринные иммунные модуляторы и играют важную роль в работе общей нейроиммунноэндокринной системы [25]. Таким образом, откры-

тия последних лет позволяют выделять нейроиммуноэндокринные механизмы развития БА, т.е. объединить нейрогенные, иммунные и эндокринные механизмы в одно целое.

Многие пептидные субстанции в экспериментах на животных доказали свое противовоспалительное и бронходилатационное действие. Это позволяет рассматривать их как возможные лекарственные средства для лечения БА. Ряд провоспалительных пептидов, приводят к активации воспалительного процесса в бронхах и бронхообструкции посредством воздействия через различные рецепторы. Поиск антагонистов, действующих на эти рецепторы, является новым направлением противовоспалительной и бронхорасширяющей терапии БА.

Известно, что многие противовоспалительные нейропептиды уменьшают воспалительную реакцию путем снижения воспалительных и регуляции противовоспалительных медиаторов. Рецепторы противовоспалительных нейропептидов также могут быть многообещающими мишенями в лечении БА [25].

Порой противоречивые, но обнадеживающие данные о возможности применения пептидов в качестве лекарственных препаратов в пульмонологии открывают широкие горизонты в лечении пациентов с бронхообструктивными заболеваниями легких, в том числе и БА.

Литература

1. Чамсутдинов Н.У. Оценка состояния иммунной и эндокринной систем желудочно-кишечного тракта у пациентов с бронхиальной астмой / Н.У. Чамсутдинов, Д.Н. Абдулманапова // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. - 2018. – №27(2). - С. 5-12.

Chamsutdinov N.U. Assessment of the immune and endocrine systems of the gastrointestinal tract in patients with bronchial asthma / N.U. Chamsutdinov, D.N. Abdulmanapova // Bulletin of the Dagestan State Medical Academy. - 2018. - №27(2). - P.5-12.

2. Atanasova K.R. Neuropeptides in asthma, chronic obstructive pulmonary disease and cystic fibrosis / K.R. Atanasova, L.R. Reznikov // Respiratory Research. - 2018. - Vol. 19. URL: https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-018-0846-4 (access date: 25.10.2018). doi: 10.1186/s12931-018-0846-4.

3. Athari S.S. Conjugated alpha-alumina nanoparticle with vasoactive intestinal peptide as a Nano-drug in treatment of allergic asthma in mice / S.S. Athari, Z. Pourpak, G. Folkerts [et al.] // European Journal of Pharmacology. – 2016. – Vol. 791. – P. 811-820. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.10.014.

4. Boot J.D. Effect of an NK1/NK2 receptor antagonist on airway responses and inflammation to allergen in asthma / J.D. Boot, S. de Haas, S. Tarasevych [et al.]. URL: https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200608-1186OC (access date: 18.10.2018). doi: 10.1164/rccm.200608-1186oc.

5. Calzetta L. Brain natriuretic peptide: Much more than a biomarker / L. Calzetta, A. Orlandi, C. Page. // International Journal of Cardiology. - 2016. - Vol. 221. - P.1031-1038. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.109.
6. Delgado M. Vasoactive intestinal peptide: a neuropeptide with pleiotropic immune functions / M. Delgado, D. Ganea // Amino Acids. – 2013. – Vol. 45, №1. - P. 25-39. doi: 10.1007/s00726-011-1184-8.
7. *Diané A. Multifaces of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP): From Neuroprotection and Energy Homeostasis to Respiratory and Cardiovascular Systems / A. Diané, G.W. Payne, S.L. Gray //* Journal of Metabolic Syndrome. – *2014. – Vol. 3(4). URL:* http://www.omicsonline.org/open-access/multifaces-of-pituitary-adenylate-cyclaseactivating-polypeptide-pacap-2167-0943.1000162.pdf (access date: 30.09.2018). doi: 10.4172/2167-0943.1000162.
8. Emonds-Alt X. Biochemical and pharmacological activities of SR 144190, a new potent non-peptide tachykinin NK2 receptor antagonist / X. Emonds-Alt, C. Advenier, C. Cognon [et al.]. URL: https://www.neuropeptidesjournal.com/article/S0143-4179(97)90039-1/pdf.(access date: 12.10.2018). doi: 10.1016/s0143-4179(97)90039-1.
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. 160 p. URL: http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/ (access date: 25.09.2018).
10. Goldie R.G. A possible mediator role for endothelin-1 in respiratory disease / R.G. Goldie, L.B. Fernandes. URL: http://www.biomedsearch.com/nih/possible-mediator-role-endothelin-1/10949880.html (access date: 11.10.2018).
11. Grassin-Delyle S. Expression and function of human hemokinin-1 in human and guinea pig airways / S. Grassin-Delyle, E. Naline, A. Buenestado [et al.] // Respiratory Research. – 2010. – Vol. **11, №1. URL:** http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-11-139 (access date: 01.10.2018). doi: 10.1186/1465-9921-11-139.
12. Groneberg D.A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases / D.A.Groneberg, D.Quarcoo, N.Frossard [et al.] URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2004.00665.x (access date: 29.10.2018). doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00665.x.
13. Hallstrand T.S. Role of MUC5AC in the pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction / T.S. Hallstrand, J.S. Debley, F.M. Farin [et. al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. - 2007. - Vol. 119, №5. - P. 1092-1098. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.005.
14. Hewitt M.M. Pharmacology of Bradykinin-Evoked Coughing in Guinea Pigs / M.M. Hewitt, G. Adams, S.B. Mazzone [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2016. - Vol.357, №3. - P. 620-628. doi: 10.1124/jpet.115.230383.
15. Joos G.F. Dual tachykinin NK1/NK2 antagonist DNK333 inhibits neurokinin A-induced bronchoconstr iction in asthma patients / G.F. Joos, W. Vincken, R. Louis

[et al.] URL: http://erj.ersjournals.com/content/23/1/76. (access date: 07.11.2018). doi: 10.1183/09031936.03.00101902.
16. Kay A.B. Airway expression of calcitonin gene-related peptide in T-cell peptide-induced late asthmatic reactions in atopics / A.B. Kay, F.R. Ali, L.G. Heaney [et al.] // Allergy. – 2007. – Vol. 62, №5. - P.495-503. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01342.x.
17. Komatsu T. Distribution of Substance P-Immunoreactive and Calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerves in normal human lungs / T. Komatsu, M. Yamamoto, K. Shimokata [et al.] URL: https://www.karger.com/Article/Abstract/235449 (access date: 06.11.2018). doi: 10.1159/000235449.
18. Lach E. Contractile effect of bombesin on Guinea pig lung in vitro: involvement of gastrin-releasing peptide-preferring receptors / E. Lach, E.B. Haddad, J.P. Gies. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381599 (access date: 17.10.2018). doi: 10.1152/ajplung.1993.264.1.l80.
19. Lu Y. An association between neuropeptide Y levels and leukocyte subsets in stress-exacerbated asthmatic mice / Y. Lu, R.C. Ho // Neuropeptides. – 2016. – Vol. 57. - P. 53-58. doi: 10.1016/j.npep.2015.11.091.
20. Makinde T.O. NPY and NPY receptors in airway structural and inflammatory cells in allergic asthma / T.O. Makinde, R. Steininger, D.K. Agrawal // Experimental and Molecular Pathology. – 2013. – Vol. 94, №1. - P. 45-50. doi: 10.1016/j.yexmp.2012.05.009.
21. Manorak W. Upregulation of mas-related G protein coupled receptor X2 in asthmatic lung mast cells and its activation by the novel neuropeptide hemokinin-1 / W. Manorak, C. Idahosa, K. Gupta [et al.] // Respiratory Research. - 2018. - Vol.19, №1. URL: http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-017-0698-3 (access date: 01.10.2018). doi: 10.1186/s12931-017-0698-3.
22. Ollerenshaw S. Absence of immunoreactive vasoactive intestinal polypeptide in tissue from the lungs of patients with asthma / S. Ollerenshaw, D. Jarvis, A. Woolcock [et al.]. URL: http://www.biomedsearch.com/nih/Absence-immunoreactive-vasoactive-intestinal-polypeptide/2610738.html (access date: 02.11.2018). doi: 10.1056/nejm198905113201904.
23. Onoue S. Chemical synthesis and formulation design of a PEGylated vasoactive intestinal peptide derivative with improved metabolic stability / S. *Onoue*, *T.* Matsu, M. Kato [et al.] // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2013. – Vol. 49, №3. – P. 382-389. doi: 10.1016/j.ejps.2013.04.009.
24. Patel P., Mishra A., Sheikh A.A. Adrenomedullin: A novel peptide hormone / P. Patel, A. Mishra, A.A. Sheikh // Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. - 2017. - Vol. 6 (6). - P. 2068-2073. URL: http://www.phytojournal.com/archives/2017/vol6issue6/PartAC/6-6-72-527.pdf (access date: 29.10.2018).

25. Pinter E. Neuropeptide receptors as potential drug targets in the treatment of inflammatory conditions / E. Pinter, G. Pozsgai, Z. Hajna [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. - 2014. - Vol. 77, №1. - P.5–20. doi: 10.1111/bcp.12097.
26. Schelfhout V. The triple neurokinin-receptor antagonist CS-003 inhibits neurokinin A-induced bronchoconstriction in patients with asthma. / V. Schelfhout, R. Louis, W. Lenz [et al.]. URL: https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/17699/2/The%20triple%20neurokinin-receptor%20antagonist%20CS-003%20inhibits%20neurokinin%20A-induced%20bronchoconstriction%20in%20patients.pdf (access date: 08.11.2018). doi: 10.1016/j.pupt.2005.10.007.
27. Schelfhout V. The effect of the tachykinin NK(2) receptor antagonist MEN11420 (nepadutant) on neurokinin A-induced bronchoconstriction in asthmatics / V. Schelfhout, V. Van De Velde, C. Maggi [et al.] // Therapeutic Advances in Respiratory Disease. - 2009. - Vol. 3. - P. 219-226. doi: 10.1177/1753465809349741.
28. Sorhaug S. Increased serum levels of chromogranin A in male smokers with airway obstruction / S. Sorhaug, A. Langhammer, H.L. Waldum [et al.]. URL: http://erj.ersjournals.com/content/28/3/542 (access date: 28.10.2018). doi: 10.1183/09031936.06.00092205.
29. Steinhoff M.S. Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease / M.S. Steinhoff, B. von Mentzer, P. Geppetti [et al.] // Physiological Reviews. - 2014. - Vol. 94, №1. - P. 265-301. doi: 10.1152/physrev.00031.2013.
30. Talbot S. Silencing nociceptor neurons reduces allergic airway inflammation / S. Talbot, R.E. Abdulnour, P.R. Burkett [et al.] // Neuron. - 2015. - Vol. 87, №2. - P. 341-354. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.007.
31. Tan Y.R. Pulmonary peptidergic innervation remodeling and development of airway hyperresponsiveness induced by RSV persistent infection / Y.R. Tan, T. Yang, S.P. Liu [et al.] // Peptides. - 2008. - Vol. 29, №1. - P. 47-56. doi: 10.1016/j.peptides.2007.10.020.
32. Veron M. Interactions of tachykinin receptor antagonists with lipopolysaccharide-induced airway inflammation in mice / M. Veron, I. Guenon, S. Nenan [et al.]. URL: http://booksc.org/book/9325352/b370ea (access date: 24.10.2018). doi: 10.1111/j.1440-1681.2004.04061.x.
33. Wang Q. Tracheal microenvironment, ANP metabolism and airway tone / Q. Wang, K. Jiang, W. Zhang. [et al.] // Journal Science Bulletin. 2016. – Vol. 61, №20. - P. 1551–1554. doi: 10.1007/s11434-016-1170-3.
34. Yi M. Promising Therapeutic Target for Metabolic Diseases: Neuropeptide Y Receptors in Humans / M. Yi, H. Li, Z. Wu [et al.] // Cellular Physiology and Biochemistry. – 2018. – Vol.45, №1. - P. 88-107. doi: 10.1159/000486225.

ПЕПТИДЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЛЕГКИХ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Ахмедова П.Н., Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

Роль эндокринной системы в регуляции органов и систем человека, в том числе легких и желудочно-кишечного тракта активно изучалась последние два столетия. Завеса тайны была приоткрыта в середине и во второй половине XX века, когда в слизистой оболочке (СО) ЖКТ человека были обнаружены эндокринные клетки. Было обнаружено, что каждая эндокринная клетка может продуцировать пептиды с разнонаправленной фармакологической активностью. В пульмонологии пептиды стали изучаться в конце XX столетия, когда были обнаружены влияния некоторых пептидов, идентифицированных в ЖКТ на бронхолегочный аппарат [5, 6, 7, 10, 11]. Впоследствии и в бронхолегочной системе было выявлено свыше 50 клеток с эндокринной активностью и более десяти пептидов, обнаруженных ранее в ЖКТ: вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), брадикинин, бомбезин, пептид гистидин – метионин (ПГП), кальцитонинпродуцирующий пептид (КПП), нейропептид "У", галанин, семейство тахикининов, из которых наиболее изучена субстанция Р и др. [3, 4]. Влияние пептидных субстанций на работу легких и ЖКТ осуществляется взаимодействием через рецепторы расположенных в них. Активность пептидов проявляется даже при блокаде парасимпатической и симпатической нервных систем, что позволяет выделить неадренергическую и нехолинергическую систему.

Немаловажную роль в функционировании бронхолегочной системы и ЖКТ отводят опиоидным пептидам. Известно несколько их видов. Это эндорфины, энкефалины и экзорфины. Первоначально считалось, что энкефалины и эндорфины сосредоточены в нервной системе и в структурах мозга. Позднее было установлено, что G-клетки, секретирующие гастрин в ЖКТ, способны продуцировать гамма-эндорфины. Установлено наличие энкефалинергических волокон также в составе блуждающего нерва. Отмечено также, что интерлейкин-1 из макрофагов индуцирует в В-лимфоцитах биосинтез В-эндорфина [2]. Установлено, что J-рецепторы, расположенные в альвеолах, могут связываться с циркулирующими в крови опиоидными пептидами. С J- рецепторами во многом связан бронхоконстриктивный эффект, который блокируется даголом. Энкефалины были обнаружены и в ЖКТ, в разветвлениях нервов желудка и кишечника. Обнаружение опиоидных пептидов в ЖКТ и бронхолегочной системе говорит об их активном участии в функционировании органов пищеварения и дыхания. Влияние их осуществляется как центральным, так и периферическим путем.

Следует отметить о новом направлении в медицине - нейроиммунноэндокринологии [4]. Нейроны, сохраняя специфические особенности регуляции, т.е. способность генерировать и распространять нервные импульсы, могут одновременно функционировать как эндокринные клетки, секретирующие пептидные нейрогормоны. Аналогичное можно сказать и о клетках иммунной системы, особенно о макрофагах, эозинофилах, лимфоцитах и тучных клетках. Участвуя в ре-

гуляции гомеостаза с помощью специфических иммунных механизмов, они одновременно проявляют способность секретировать пептиды, близкие по иммунореактивности и аминокислотному составу к нейроэндокринным пептидам [2]. Тучные клетки, макрофаги, эозинофилы и лимфоциты вырабатывают различные нейропептиды с гормональными свойствами - субстанцию Р, соматостатин, ВИП, нейропептид-гамма, адренокортикотропный гормон и др. Из лимфоцитов были выделены также В-эндорфины, которые влияют на взаимодействие макрофагов с лимфоцитами, лимфоцитов с антигенами и разных типов лимфоцитов друг с другом. Клеточные мембраны тучных клеток, макрофагов, эозинофилов и лимфоцитов, содержат рецепторы к гормонам, нейромедиаторам и нейропептидам, что обеспечивает тесное взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем [1].

Таким образом, в патогенезе заболеваний внутренних органов важную роль играют нарушения гуморальных механизмов, в том числе продукция местных гормонов – нейропептидов центральной нервной системы, пищеварительной и дыхательной систем. Учение о диффузной нейроэндокринной системе, в том числе пищеварительной и дыхательной эндокринных систем, предполагает участие иммунной и нейрогуморальной регуляции в генезе различных заболеваний бронхолегочной системы и ЖКТ.

Влияние пептидов на ЖКТ более изучено, чем на бронхолегочной аппарат, в связи, с чем в данной статье акцентируются влияния пептидов на бронхи. Итак, рассмотрим влияния некоторых пептидных субстанций вырабатывающихся нейроэндокринной системой ЖКТ, легких, а также эндокринно-активными клетками (лимфоцитами, эозинофилами, макрофагами, тучными клетками) на бронхолегочной аппарат.

Среди пептидов участвующих в функционировании бронхолегочного аппарата следует отметить семейство тахикининов, из которых наиболее изучена субстация Р. Субстанция Р вызывает вазодилатацию, бронхоконстрикцию, стимуляцию мукоциллиарного клиренса и воспалительные заболевания кишечника [9, 10, 11, 13]. Иммунные реакции повышают выработку вещества Р и нейрокинина А, которые вызывают бронхоконстрикцию, гиперсекрецию и вазодилатацию.

В регуляции бронхиальной астмы существенное значение имеет тахикинин. Тахикинин вызывает мощное воспаление в дыхательных путях, вазодилатацию, увеличение сосудистой проницаемости, бронхоконстрикцию, стимуляцию тучных клеток, лимфоцитов и хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов. Тахикинин сокращает гладкую мускулатуру через NK2 рецепторы и вызывает гиперсекрецию, плазменную транссудацию, хемотаксис и стимулирует воспалительные процессы через NK1-рецепторы. Недавние исследования показали, что антагонист NK2- рецепторов саредутант предупреждает бронхоконстрикцию. Повышенная реактивность дыхательных путей развивается вследствие выделения тахикинина из капсаицинчувствительных центростремительных нервов действующих через тахикинин NK1/NK2-рецепторов.

Субстанция Р и нейрокинин А обладают выраженным бронхоконстриктивным действием [9, 10, 11]. Содержание субстанции Р, увеличено у астматиков. Помимо воздействия на легкие он способен вызывать воспалительные заболевания кишечника.

ВИП вызывает вазодилатацию; мощную бронходилатацию, в 100 раз превышающую активность изопротеренола; активное влияние на мукоциллиарный клиренс и бронхиальную секрецию [9, 10, 11]. Рецепторы ВИП обнаружены в гладкой мускулатуре легочных сосудов, крупных бронхов, на поверхности эпителиальных и железистых клеток и практически отсутствуют в мелких бронхах, в связи, с чем не влияет на их тонус. Клетки, принимающие непосредственное участие в инициации иммунного воспаления в бронхах (эозинофилы, тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы) могут высвобождать различные пептидные вещества тормозящие секрецию ВИП. Предполагается, что у астматиков активные пептидазы высвобождаясь в структуры бронхолегочной системы, приводят к разрушению ВИП и ряда других пептидов.

Брадикинин повреждает эпителиальные клетки с вовлечением в процесс холинергических механизмов и вызывает бронхоконстрикцию. Брадикинин, как посредник воспаления играет непосредственную роль в развитии бронхиальной астмы и ремоделировании бронхов, воздействуя на фибробласты.

ПГМ близок по своему действию к ВИП, но является более активным бронхо- менее вазодилататором, чем ВИП. У него более выражена секреторная функция, чем у [9, 10, 11].

КПП потенцирует эффекты субстанции Р, стимулирует образование отека слизистой, увеличивает продукцию слизи, увеличивает выброс гистамина из тучных клеток. У него более выражено бронхоконстриктивное действие, чем у субстанции Р. Бронхоконстриктивное действие его не ингибируется антагонистами гистамина, ацетилхолина, лейкотриена. КПП вызывает вазодилатацию, гиперсекрецию и стимулирует образование отека слизистой дыхательных путей [9, 10, 11].

Нейропептид "Y". Функция его связана с симпатической нервной системой, высвобождением адреналина, что вызывает вазоконстрикцию [9, 10, 11].

Экспериментально доказано активное участие субстанции Р, ВИП, нейрокинина А, кальцитонина, пептид-гистидина, изолейцина, тирозина в снижении резистентности сосудов бронхиальной стенки и гиперемии сосудов.

В экспериментах на животных внутривенно введенный предсердный натрийуретический пептид, значительно уменьшал бронхоконстрикцию вызываемую ингаляционным введением гистамина. Выраженный Th-2 ответ, активация эозинофилов и эозинофильная инфильтрация дыхательных путей значительно уменьшалась в группах мышей, которым вводился препроэнкефалин. Проведенные исследования показали, что предсердный натрийуретический пептид, является эффективным бронхолитическим средством, однако он имеет короткий период полураспада.

Синтезируемый в эпителии дыхательных путей эндотелин-1 выполняет роль посредника в астме, воздействует через холинергическую систему и вызывает

бронхоконстрикцию, гиперсекрецию, вазодилатацию, плазменную транссудацию.

Адреномедуллин является эндогенным вазорелаксирующим пептидом и участвует в развитии бронхиальной астмы. Тахикинин, лейкотриены, эндотелин являются воспалительными посредниками астмы.

Разнонаправленная фармакологическая активность пептидов позволяет рассматривать их как возможные лекарственные средства для лечения астмы и заболеваний ЖКТ.

Учитывая то, что кроме иммунных и нейрогенных существуют еще пептидергические, в том числе и опиоидергические механизмы контроля БЛС и ЖКТ, считаем целесообразным апробацию препаратов пептидной природы в лечении как заболеваний ЖКТ, так и заболеваний БЛС. Использование пептидных субстанций в качестве лекарственных средств в лечении этих больных является патогенетически обоснованным.

Литература

1. Акмаев И.Г. Взаимодействие основных регулирующих систем нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений //Клин. мед.-1997.-N11.-С.8-13.
2. Игнатьева Г.А. Иммунная система и патология (лекция, главы 1-3) //Пат. физиология и экспериментальная терапия.-1997.-N4.-С.26-37; 1998.-N1.-С.35-42.
3. Мешкова М.Е. Характер изменения эндогенных регуляторных пептидов в легком: Автореф. дис. ... канд.мед.наук.-СПб.,1992.-19 с.
4. Крыжановский Г.Н. Нейроиммуннопатология //Вестник РАМН.-1999.-N4.-С.18-20.
5. Райхлин Н.Т. АПУД - система: структура, функция, патология //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии.-1997.-N3.-С.34-36.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунная система желудочно - кишечного тракта: особенности строения и функционирования в норме и при патологии //Иммунология.-1997.-N5.-С.4-7.
7. Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения: Пер. с англ.-М.-СПб., 2001.-275 с.
8. Чамсутдинов Н.У. Бронхиальная астма и желудочно-кишечный тракт. – М.: Медицина, 2005. - 250 с.
9. Чучалин А.Г. Новые подходы к теории и лечению бронхиальной астмы//Тер.архив.-1989.-N3.-с.3-8.
10. Barness P.J. Neuropeptides in the lung: localization, function, and pathophysiologic implications //J.Allergy Clin.Immunol.-1987.-Vol.79-S.285-295.
11. Barness P.J. Neuropeptides and asthma //Am.Rev.Respir.Dis.-1991.-V.143-P.28.
12. Groneberg DA, Fischer A. Endogenous opioids as mediators of asthma //Pulm. Pharmacol. Ther.-2001.-Vol.14.-N5.-P.383-389.

13. Harrison S, Geppetti P. Substance P//Int. J. Biochem. Cell Biol.-2001.-V.33.-N6.-P.555-576.
14. Chapman J.D. et al. Neuropeptides, an emerging Area of astma pharmacology//Triangle.-1988.-Vol.27.-N3.-P. 113-120.

ПАТОЛОГИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Чамсутдинов Н.У., Ахмедова П.Н., Абдулманапова Д.Н.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

Частое сочетание патологии гастродуденальной зоны с бронхиальной астмой нередко является предметов дискуссий практикующих врачей и ученых. Имеющаяся коморбидность выходит за пределы случайностей и требует аргументированных объяснений. Нередко у пациентов БА выявляют воспалительные и эрозивно-язвенные заболеваения гастродуоденальной зоны. Проведенные нами морфофункциональные исследования гастродуоденальной зоны у 177 пациентов с экзогенной формой БА выявили больных хронический гастрит и хронический дуоденит у 100% обследованных, у 32,6% - язвенную болезнь желудка (20,2%) и 12 п/к (12,2%), у 17,3% - эрозии гастродуоденальной зоны, у 50% - недостаточность привратника, у 45,9% - дуодено-гастральный рефлюкс (ДГР). С усилением тяжести течения БА нарастало как количество, так и тяжесть течения указанных заболеваний [4].

По данным литературы в качестве возможных механизмов развития гастритов и язвенной болезни у больных БА выделяют: ятрогенные поражения слизистой оболочки (СО) желудка (Ж) и двенадцатиперстной кишки некоторыми антиастматическими лекарственными средствами (глюкокортикоиды, ксантины, холинолитики, бета -2-агонисты и др.), гипоксию СО Ж и 12 п/к, повышение внутрибрюшинного давления (вследствие кашля и удлинения выдоха), приводящее к нарушению моторики желудка [2, 5, 7]. Выявляемую у больных БА гастродуоденальную патологию (гастриты, дуодениты, эрозивно-язвенные поражения) некоторые авторы связывают с адренергическим и холинергическим дисбалансом [2, 3]. Проведенные морфогистохимические исследования биопсийного материала гастродуоденальный зоны у этих пациентов выявили в 32,7% адренергические изменения (истощение запасов катехоламинов в адренергических волокнах желудка), у 50,9 - холинергические изменения и в 30,9% из них сочетались с нарушениями симпатикоадреналовой системы. Морфологические изменения СО Ж нарастали по мере прогрессирования бронхиальной обструкции и приобретали характер от поверхностно-выраженных до атрофических. По мнению авторов, выявленные нарушения являются последовательными фазами сдвигов в адренергическом и холинергическом обеспечении микроструктур СОЖ, обусловленных клинической картиной прогрессирующего течения БА [1].

Проведенные нами морфологические и иммунногистохимические исследования гастродуоденальной зоны у больных БА показали, что в СО Ж и 12 п/к этих

пациентов развиваются идентичные, как и в СО бронхов морфологические изменения, а именно - иммунное воспаление, протекающее по IgE- детерминированному типу. В составе клеточного инфильтрата СО Ж и 12 п/к выявлялись лимфоциты, эозинофилы, плазмаклетки, палочкоядерные лейкоциты. При этом превалировала лимфоцитарная инфильтрация. Иммуногистохимические исследования выявили в СО Ж и 12 п/к IgE- позитивные лимфоциты, эозинофилы и единичные тучные клетки.

Электронно-микроскопическое исследование СОЖ, проведенное нами у больных с тяжелым и со средней тяжестью течения БА выявили: отек СО, выраженную ишемию тканей, отслойку базальной мембраны, парциальные некрозы ядер клеток, лимфогистиоцитарную и плазмацитарную инфильтрацию стромы собственной пластинки СО, активацию макрофагов, дистрофические изменения вплоть до некротических в различных клетках биоптатов, ультраструктурные изменения плазматических клеток в виде внутриклеточного очагового отека и расширения цистерн гранулярной эндоплазматической сети. Выявленные воспалительные изменения в СО желудка сопровождались выраженными изменениями со стороны EC, D, и N типов эндокринных клеток. Эти изменения характеризовались процессами дегрануляции, дистрофии и отека. Указанные типы эндокринных клеток оказывают непосредственное влияние на функционирование желудочно-кишечного тракта посредством вырабатываемых ими биологически активных субстанций. Известно, что ЕС клетки вырабатывают серотонин, гистамин, катехоламины, мелатонин, тахикинины, субстанцию Р, мотилин, кальбиндин, панкреастатин, продинорфины, энкефалины, 5-гидрокситриптамин. Д-клетки вырабатывают соматостатин, секретоневрин, мет-5-энкефалин, гастрин. N клетки вырабатывают нейротензин.

Как известно при гуморальном типе аллергических реакций IgE и связанные с ними антигенпредставляющие клетки фиксируются на рецепторах клеток-мишеней аллергии (тучных клетках, базофилах, эозинофилах, макрофагах), что сопровождается их дегрануляцией и выделением медиаторов воспаления и пептидных субстанций, которые возможно и приводят к развитию воспалительного процесса в СОЖ и 12 п/к и миграции в очаг воспаления эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, Т- лимфоцитов. Последние также выделяют ряд медиаторов воспаления приводящих к хронизации процесса в СО. Скопление в СО эозинофилов является одним из признаков, подтверждающих аллергический характер обнаруженных изменений. Эозинофилы могут рассматриваться как маркеры аллергических заболеваний [6]. Эозинофилия, это защитная реакция слизистой на воспаление, но, в то же время, эозинофилы обладают и деструктивными свойствами [8]. Главный основной и катионный протеины эозинофилов оказывают мощное повреждающее действие на слизистые оболочки. Возможно одной из причин повреждения СО ЖКТ у больных БА является ее тканевая эозинофилия и деструкция СО эозинофильными протеинами. Не исключено, что в развитии воспалительных изменений в СОЖ у больных БА принимает участие и местная эндокринная система, о чем говорят выраженные изменения со стороны эндо-

кринных клеток, выявленные нами при электронно-микроскопическом исследовании СОЖ больных БА.

Приводя свои соображения по поводу возможных механизмов развития патологии гастродуоденальной зоны мы нисколько не принижаем значения тех факторов, которые описаны в литературе и в особенности возможных ятрогенных его поражений.

Выводы

1. У всех исследованных пациентов экзогенной формой бронхиальной астмы выявлены хр.гастриты, хр.дуодениты, у 32,6% - язвенная болезнь желудка (20,2%) и 12 п/к (12,2%), у 17,3% - эрозии гастродуоденальной зоны, у 50% - недостаточность привратника, у 45,9% - дуодено-гастральный рефлюкс (ДГР).

2. У больных экзогенной формой БА в СО гастродуоденальной зоны развивается хронический воспалительный процесс, протекающий, по всей видимости, по IgE- детерминированному типу иммунологических реакций. Выявленная патоморфологические изменения предполагают участие иммунных механизмов в развитии воспалительного процесса в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны у пациентов БА.

3. В слизистой оболочке желудка больных экзогенной формой БА выявляется напряженность и дисбаланс эндокринной системы. По всей видимости, пептидергические механизмы развития астмы являются причиной напряженности и дисбаланса местной в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны эндокринной системы. Известно, что пептидные вещества, вырабатываемые эндокринными клетками гастродуоденальной зоны и легких, обладают разнонаправленной фармакологической активностью на уровне обеих систем. Эндокринные нарушения, развивающиеся в слизистой гастродуоденальной зоны больных БА, могут, по всей видимости, явиться причиной патологических изменений в желудке, 12 п/кишке и бронхолегочной системе. Требуется дальнейшие научные исследования в этом направлении.

4. Выявленный высокий процент патологии гастродуоденальной зоны у больных БА требует пристального внимания клиницистов к этой проблеме, с целью раннего выявления, лечения и профилактики воспалительных и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у этой категории больных.

Литература

1. Бирг Н.А., Саперов В.Н. Особенности течения гастродуоденальных язв и ХНЗЛ при их сочетании//XIX Всесоюзный съезд терапевтов.-М.,1987.-Ч.1.-С.250-251.
2. Галанкин В.Н., Жиц М.З., Федотов В.К. Изменения гастродуоденальной системы при хронических неспецифических заболеваниях легких //Арх. патол.-1985.-N11.- С.84-89.

3. Краснова Л.В. Особенности патогенеза и лечения гастродуоденальных язв у больных обструктивными заболеваниями легких //Межвузовский научный сборник.- Саратов,1988.-С.68-69.
4. Чамсутдинов Н.У. Бронхиальная астма и желудочно-кишечный тракт. – М.: Медицина, 2005. - 250 с.
5. Чучалин А.Г. Диагностика и дифференциальная диагностика бронхиальной астмы //Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит (клинические рекомендации) /Под редакцией Чучалина А.Г. – М.: Изд-во «Атмосфера», 2002. – С.43-78.
6. Jang AS, Choi IS. Relationship between the perception of dyspnoea and airway inflammatory markers//Respir. Med.-2002.-V.96.-N3.-P.150-154.
7. Guss C, Schneider AT, Chiaramonte LT. Perforated gastric ulcer in an asthmatic treated with theophylline and steroids. Case report and literature review //Ann. Allergy.-1986.-Vol.56.-N3.-P.237-240.
8. Shahana S, Kampf C, Roomans GM. Effects of the cationic protein poly-L-arginine on airway epithelial cells in vitro//Mediators Inflamm.-2002.-V.11.-N3.-P.141-148.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНТИГИПОКСАНТА И АНТИОКСИДАНТА "ГИПОКСЕН" В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Шихнебиев Д.А., Шихнабиева Э.Д, Абуков Р.М.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

Проблема воспалительных заболеваний пародонта в настоящее время приобретает особую актуальность в связи с неуклонным ростом заболеваемости, устойчивой тенденцией к развитию тяжелых форм поражения пародонта во всех возрастных группах, сочетанием с патологией внутренних органов. Это ставит изучение патогенетических взаимосвязей воспалительных поражений пародонта и внутренних органов с разработкой комплексных подходов к их лечению в ряд наиболее актуальных медико-социальных проблем.

Следует отметить, что при развитии и длительном прогрессировании хронического генерализованного пародонтита (ХГП), особенно ассоциированного с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), создаются все предпосылки для гипоксии и нарушения трофики тканей пародонта. Это повышает риск потери относительно здоровых зубов и требует включения в комплексную терапию антигипоксантов и антиоксидантов, в число которых входит и отечественный препарат «Гипоксен» [1, 2, 3]. Исследования влияния гипоксена на моделированную гипоксию свидетельствуют о том, что в условиях кислородной недостаточности любого генеза препарат снижает потребность тканей в кислороде за счет более полного его усвоения.

Цель исследования: оценка эффективности отечественного антигипоксанта и антиоксиданта "Гипоксен" в комплексном лечении больных хроническим пародонтитом, ассоциированным с ХОБЛ.

Материал и методы

Всего исследовано 69 больных ХГП. 2/3 (42 чел.) из них составляли мужчины. Стоматологический статус больных исследовали в стоматологическом кабинете Республиканской стоматологической поликлиники. Все больные были также осмотрены на предмет наличия ХОБЛ. Больным проводилось клиническое и рентгенологическое исследование полости рта, а также клиническое, спирометрическое и рентгенологическое исследования органов дыхания.

При тщательном исследовании состояния органов дыхания из 69 больных ХГП у 49 (71,0%) (возраст 30-65 лет) было установлено наличие ХОБЛ в стадии ремиссии. Причём больные, имеющие хронические заболевания бронхолегочной системы, страдали пародонтитом разной степени выраженности: легкой степени – 8, средней степени – 12 и тяжелой степени – 8.

Всем больным с сочетанной патологией (ХГП + ХОБЛ) назначался гипоксен в таблетках (250 мг, по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2-2,5 недель) в комплексе с традиционным лечением.

22 больных ХГП (6 – легкой степени, 9 средней – степени и 7 –тяжелой степени) в сочетании с ХОБЛ в возрасте 35-67 лет с диагнозом служили контролем – получали только традиционное лечение: индивидуальный гигиенический режим полости рта, предусматривающий двукратную чистку зубов после еды (утром и вечером), с последующим контролем за степенью очищения зубов от зубного налета с помощью эритрозина красного; местная терапия включала устранение травмирующих факторов в полости рта: назубных отложений, дефектов пломб, неполноценных протезов; назначались также антибактериальные и противовоспалительные препараты (полоскание полости рта 0,02% раствором хлоргексидина биглюконата, аппликации отваром ромашки), применялись лечебные повязки с гепариновой мазью, проводился кюретаж пародонтальных карманов. Обследование больных проводили перед лечением, после окончания и через 1 мес. после курса терапии. При оценке клинической эффективности патогенетического лечения больных основной и контрольной групп применяли пародонтологические индексы (пародонтальный индекс (ПИ), определявшиеся в динамике.

Статистическая обработка полученных данных осуществлена на компьютере с использованием программы Biostat 10 с определением средней арифметической (M) и стандартного отклонения (σ). Статистически *достоверными* считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты лечения больных основной и контрольной групп до и после лечения представлены в таблице.

Таблица

Результаты лечения больных основной и контрольной групп до и после лечения

Параметры оценки эффективности лечения	Основная группа			Контрольная группа		
	До лечения	После лечения	Через месяц после лечения	До лечения	После лечения	Через месяц после лечения
ПИ	3,29±0,37	0,64±0,18	0,65±0,16	3,27±0,43	0,84±0,19	0,93±0,15
Глубина зубодесневого кармана	3,84±0,51	2,2±0,17	2,1±0,16	3,7±0,55	2,8±0,18	2,8±0,17

Больные 1-й группы, получившие гипоксен в комплексной терапии, уже после 7-й процедуры отмечали исчезновение гиперчувствительности десен, снижение кровоточивости десен, уплотнение и восстановление цвета десны. Пародонтальный индекс (ПИ) после проведенного лечения в основной группе снизился с 3,29±0,37 до 0,64±0,18 ($P<0,05$), в группе сравнения – с 3,27±0,43 до 0,84±0,19 ($P<0,05$). Глубина зубодесневого кармана к концу проведенного лечения сократилась у больных основной группы с 3,84±0,51 до 2,2±0,17 мм ($P<0,05$), а у больных группы сравнения – с 3,7±0,55 до 2,8±0,18 ($P>0,05$). Через 1 месяц после комплексного лечения пародонтита показатель индекса ПИ у больных 1-й группы составил 0,65±0,16, а 2-й группы – 0,93±0,15, глубина зубодесневого кармана – соответственно 2,1±0,16 и 2,8±0,17.

Заключение. На основании результатов исследования можно заключить следующее:

– ХГП довольно часто (у 70,0%) сопутствует ХОБЛ, что дополнительно усугубляет гипоксию и способствует нарушениям трофики тканей пародонта;

– включение гипоксена в комплексную терапию больных **ХГП при сочетании с ХОБЛ** дает более высокий клинический эффект, выражающийся в сравнительно быстром и отчетливом снижении интенсивности симптомов воспаления тканей пародонта, относительно группы больных, использовавших только традиционную терапию.

Литература

1. Дадаев М. Применение гипоксена в комплексной терапии при хроническом обструктивном бронхите // Врач. – 2014. – №8. – С. 42-43.

2. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия больных хронической обструктивной болезнью легких // Consilium Medicum. (Прил. Болезни органов дыхания). – 2011. – С. 7-12.
3. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Атмосфера. – 2002. – №1. – С. 24-25.

УДК 616.091.8.611.23

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ИНСЕКТИЦИДОВ.

Юлдашева М.Т.
Ферганского филиала Ташкентской медицинской академии,Узбекистан, Фергана

В последнее времяна основе анализа риска здоровью, гармонизации нормативов атмосферных загрязнений в большинстве ведущих стран мира и в международных организациях все большее внимание уделяется вопросам предотвращения вреда, наносимого здоровью человека и окружающей природной среде загрязнением атмосферного воздуха. При этом, воспалительные процессы в легких развиваются как и токсический синдром от воздейсвия органической пыли[1]. Серьезные повреждения легких наблюдаются при воздействии больших доз токсических веществ. Острые токсические поражения дыхательных путей (ОТПДП) могут быть вызваны ингаляцией различных газов, содержащих инсектициды, которые используются на объектах (садоводствах и овощеводствах) в открытых и закрытых условиях в дозах, превышающих предельно допустимые концентрации[3]. Как правило,раздражающие и аккумулируюшие токсические вещества оказывают кратковременное воздействие. При этом происходит массивное повреждение клеток воздухоносных путей и паренхимы легких[4]. К раздражающим веществам, действующим на дыхательную систему, относят те соединения, которые после аккумуляции инсектицидов вызывают аллергические реакции слизистых оболочек дыхательных путей [1].

Цель исследования: изучить морфофункциональные изменения слизистой оболочки трахеи и бронхов при аэрозольном воздействии инсектицидов в динамике.

Материал и методы

Экспериментальные исследования проводились на 54 крысах- самцах весом 180-220 граммов.

1.Объектом эксперимента служили 10 интактных крыс, которые находились на местах без использования инсектицидов,и 44 экспериментальных животных,

которые находились во время применения аэрозольной обработки в овощеводстве и садоводстве.

2.У интактных и экспериментальных животных изучали слизистые оболочки трахеи и бронхов общим гистологическим и гистохимическим методом. Методом выбора был гематоксилин – эозин и ШИК реакция.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты наших экспериментальних исследований, проводимых на 10 контрольных крысах, показали, что слизистые и подслизистые оболочки трахеи и бронхов были выстланы многорядным эпителием с тонкой базальной пластинкой. В начальном периоде (3-15 день после отравления) наблюдается выраженная аллергическая реакция в виде расширения мелких кровеносных сосудов, отёк эпителиальных клеток, увеличение бокаловидных клеток слизистой оболочки трахеи и бронхов. Выше-указанные патоморфологические изменения углубляются во втором -остром периоде (с 15-30 дни) в условиях загрязнения воздухапри применении инсектицидов в садоводствево фруктовых садах. В этом сроке в слизистых и подслизистых оболочках отмечались более глубокие патоморфологические изменения в виде гипертрофии слизистых оболочек, подэпителиальный отек и стаз мелких сосудов с инфильтрацией, сопровождающейся утолщением соединительных тканевых волокон, наряду с этим наблюдается увеличение размеров лимфоидных фолликулов, находящихся в подслизистой основе и усиление секреции бокаловидных клеток с увеличением их количества. В третьем периоде исследования (30-60дни) у экспериментальных животных в слизистой оболочке трахеи и бронхов (междолевой и сегментальной) выявлены серьезные изменения, особенно в междолевых и мелких бронхах. Все перечисленные патоморфологические изменения слизистых оболочек привели к атрофическому процессу.

Таким образом, по результатам полученных данных, патоморфологические изменения слизистой разделили на три периода: 1-й период -реактивные изменения (3-15 дни эксперимента) проявляются в виде аллергической реакции с сопровождением отека эпителиальных клеток и базальной мембраны, расширением мелких кровеносных сосудов. 2-й период -В этом периоде выявлены структурно- функциональные изменения (15-30 дни) слизистой оболочки трахеи и бронхову экспериментальных животных, подэпителиальный отек, местами встречаются отторжения эпителиальных пластов. Инфильтрация с выходом форменных элементов крови (лейкоцитов, лимфоцитов), увеличение количества бокаловидных клеток, которое сопровождается утолщением складок. 3-й период - Компенсаторно - приспособительная реакция слизистой оболочки-исследование на 30-60дни. В этом периоде в слизистых и подслизистых оболочках отмечалось уменьшение толщины слизистой оболочки, а также уменьшение количества бокаловидных клеток, гипоплазия эпителиальных клеток, которые приводят к атрофии слизистых оболочек междольковых бронхов.

Литература

1. Геренг Е.А. Структурно-функциональные изменения в слизистой оболочке бронхов при хронических воспалительных заболеваниях. Бюллетень со РАМН, № 5 (139), 2009.- с 35-39

2.Ищенко О.П.,Собко Е.А.Морфологические изменения слизистщй оболочки бронхов при различных формах тяжелой бронхиальной астмы. 2013, Бюллетень -№49, -с. 24-29

3.Оганесян Е.А. Пономаренко М.В. Морфологические изменения трахеи, бронхов и легких у мышей при длительном воздействии химических веществ, присутствующих в воздушной среде пилотируемых космических аппаратов. Российский медико- биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2013 № 3,с.54-59

4.Умбетова Л.Ж. Изменения слизистой оболочки при хронических заболеваниях органов дыхания у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха. ВестникКАЗНМУ, 2012 №2.- с.132-134.

МОРФОЛОГИЯ ЛИМФОИДНЫХ УЗЕЛКОВ И ЛИМФАТИЧЕСКОГО РУСЛА ТОНКОЙ КИШКИ У ЧЕЛОВЕКА В ОНТОГЕНЕЗЕ

Гусейнов Т.С., Гусейнова С.Т., Мамедов Ф.С.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

Весьма заметное место в общей иммунной системе слизистых оболочек (ОИССО) внутренних органов занимают лимфоидные образования тонкой и толстой кишки. Значение их и лимфатического русла возрастает при патологии в гастроэнтерологии.

Цель работы: описать макро- и микроскопическую анатомию лимфоидных узелков и их лимфатического русла.

Материал и методы

Изучение приведено на 15 органокомплексах анатомическими, гистологическими, цитологическими и морфометрическими методами.

Результаты исследования их обсуждение

Установлено, что при обобщении собственных результатов исследования о строении лимфатических капилляров и сосудов одиночных и групповых лимфоидных узелков тонкой кишки человека отмечаются их изменения в онтогенезе.

Изменения лимфатического русла лимфоидных узелков связаны с укрупнением и перемещениями последних от подслизистой основы к слизистой оболочке. Данные собственных исследований о размерах одиночных и групповых лимфоидных узелков тонкой кишки человека и их глубины залегания от ки-

шечных эпителиоцитов между лимфатическими капиллярами и краем узелков меняются с возрастом.

Следует указать, что с возрастомкак одиночные, так и групповые узелки увеличиваются и подвергаются обратному развитию в пожилом и старческом возрастах. На поверхность слизистой оболочки узелки выступают, как маленькие бугорки, особенно у детей и лиц юношеского и зрелого возрастов. Узелки локализованы как в подслизистой, так и в слизистой оболочке.

В онтогенезе у человека меняется макро- и микроскопическое строение стромы одиночных и групповых узелков и их соединительной ткани вместе с лимфатическим и кровеносным руслом и клеточным составом. Так, у плодов 4-5 месяцев у одиночных и групповых узелков форма округлая, овальная и веретенообразная. По периферии узелков границы их четко не отделяются от окружающей слизистой оболочки. Вокруг узелков много лимфоцитов в подслизистой основе и слизистой оболочке. В просвет тонкой кишки узелки не вдаются. На гистологических срезах узелков ретикулярные волокна разделены одинаково, как в центре, так и на периферии. Вокруг узелков имеются тонкие пучки коллагеновых волокон, а эластические волокна не обнаруживаются.

Одиночные лимфатические узелки появляются в стенке тонкой кишки у плода на 5 месяце в виде мелких скоплений формирующейся лимфоидной ткани. На 6 месяце узелки имеют округлую, овальную форму и довольно четкие контуры. Их плотность на 1 см² в тонкой кишке от 13-14 до 18-19 узелков.

Среди иммунных образований особое место занимают скопления лимфоидной ткани в стенках полых внутренних органов. Лимфоидные узелки, расположенные одиночно или группами, лимфоидные клетки, находящиеся в толще слизистой оболочки, даже внутри покровного эпителия, осуществляют иммунный контроль.

Углубленные исследования лимфоидных узелков и сосудистого тонкой кишки животных и человека в онтогенезе позволит ускорить решение важнейших медико-биологических проблем борьбы с сердечно-сосудистыми, иммунными и желудочно-кишечными заболеваниями, а также решения вопросов рационального питания. Принимая во внимание актуальность анатомии лимфоидных структур в пищеварительном и иммунном процессах, мы детально исследовали морфологию лимфоидных узелков тонкой кишки в онтогенезе человека.

Литература

1. Аминова. Г.Г. Современные данные о морфофункциональных особенностях лимфоидных фолликулов // Архив АГЭ, 1979, № 1, с. 60-68
2. Батуев К.М. О структуре агрегированных лимфатических фолликулов тонкой кишки человека// Вкл.: Мезенхимаи ее тканевые производные в эволюции и онтогенезе. Пермь, 1973, с. 126-127
3. Гусейнов Т.С. Эколого-анатомические аспекты лимфоидных органов тонкой кишки // Материалы научн. конф. Махачкала, 1997, т 25, с.29-30

4. Никитюк Б.А. Морфология к началу XXI века // Росс. Морф.ведомости, 1996, № 2, с. 5-6
5. Сапин М.Р. Иммунные структуры пищеварительной системы / М.: Медицина, 1987- 224 с.

АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН

Маммаев С.Н., Панахова Д.З., Чамсутдинов Н.У., Тайгибова А.Г., Надирова З.А.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

В большинстве стран мира сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной преждевременной смертности населения. Данные доклада Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Мировая статистика здравоохранения» свидетельствуют, что летальность от ССЗ среди населения Земли ежегодно достигает 17,9 млн человек, при этом 7,4 млн смертей происходят вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) [4].

К числу наиболее распространенных клинических форм ИБС относится стабильная стенокардия напряжения, которая долгое время может протекать без осложнений. Однако по данным некоторых исследований известно, что смертность от хронической ИБС (ХИБС) сопоставима со смертностью от острого инфаркта миокарда (ОИМ), что говорит об агрессивном характере этого заболевания [3].

Однако внутри популяции со стабильной стенокардией индивидуальный прогноз может варьировать значительно, по крайней мере, в 10 раз, в зависимости от исходных клинических, функциональных и анатомических факторов [6].

Цель исследования: изучить клиническое течение и исходы стабильной стенокардии напряжения у пациентов с ИБС, проживающих в Республике Дагестан, а также дать оценку эффективности лечения и комплаентности пациентов на амбулаторном этапе для оптимизации вторичной профилактики.

Материалы и методы

Было проведено ретроспективное, наблюдательное, когортное исследование 60 пациентов, госпитализированных в плановом порядке с 1.01.2015г. по 31.12.2017г. с диагнозом «ИБС. Стабильная стенокардия напряжения» в ГБУ РД «НКО «Дагестанский центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии» (ДЦК и ССХ). Больные получали лечение, назначенное лечащим врачом, в процессе исследования коррекции лечения со стороны исследователя не проводилось. На первом этапе исследования были собраны данные из историй болезни за период с 1.01.2015г. по 31.12.2017г. в архиве ДЦК и ССХ, которые были зарегистрированы в специально разработанную базу данных в формате Microsoft

Office Access. Одновременно были установлены статус жизни пациентов (жив/умер), регистрированы исходы заболевания, развившиеся за период наблюдения с момента выписки из стационара до момента установления телефонного контакта. Для уточнения клинического течения и исходов заболевания все пациенты, с которыми был установлен телефонный контакт и которые были живы, были приглашены в ДЦК и ССХ, где они проходили первичную госпитализацию, для повторного обследования, включающего сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, регистрацию стандартной ЭКГ в покое, ЭхоКГ (по показаниям), лабораторные анализы (общий и биохимический анализы крови, липидный профиль), оценку эффективности лечения и комплаентности пациентов на амбулаторном этапе по специально разработанной анкете.

Критерии включения больных в исследование:

1) Плановая госпитализация с диагнозом «ИБС. Стабильная стенокардия напряжения» за период с 1.01.2015г. по 31.12.2017г. в ДЦК и ССХ.
2) Проживание в Республике Дагестан.
3) Проведение КАГ во время первичной госпитализации.
4) Наличие в архиве больницы истории болезни, содержащей данные на момент первичной госпитализации больного.

Критерии исключения из исследования:

1) Отказ больного при установлении телефонного контакта от добровольного информированного согласия на участие в исследовании и от использования его персональных данных.
2) Диагноз «ИБС. Острый инфаркт миокарда/нестабильная стенокардия» при поступлении или давностью менее 1 месяца до первичной госпитализации.
3) Выполнение экстренной (в первые сутки после поступления) КАГ или ЧКВ при первичной госпитализации.
4) Проживание не в Республике Дагестан.
5) Отъезд больного за пределы Республики Дагестан.
6) Отсутствие данных КАГ при первичной госпитализации.
7) Отсутствие в архиве больницы истории болезни больного.

Статистический анализ данных проводился в программе «IBM SPSS Statistics», версия 26. В таблицах и рисунках полученные значения представлены в виде абсолютных значений, % от общего, среднего и его стандартного отклонения (M±SD) для показателей, распределённых нормально, медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1-Q_3) для показателей, распределённых отлично от нормального. В основе оценки достоверности различий лежала нулевая гипотеза. Критерием достоверности различий считалось значение $p < 0,05$. Для сравнения связанных выборок на 2 этапах исследования (первичная госпитализация и повторное обследование) использовались критерии: парный t-критерий Стьюдента для связанных выборок при нормальном распределении количественных данных, критерий Уилкоксона при распределении количественных данных отличном от нормального, критерий МакНемара для номинальных данных. Анализ выживаемости проводился с помощью построения кривых выживаемости по методу Каплана – Майера.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди 60 пациентов, включённых в исследование, было 43 мужчины (71,7%) и 17 женщин (28,3%). Из обследованных 55 пациентов (91,7%) остались живы на момент повторного обследования, а 5 пациентов (8,3%) умерли. Среди умерших было 4 мужчин (6,7%) и 1 женщина (1,7%). Средний возраст мужчин на момент первичной госпитализации составил 60,21±7,69 лет (95% ДИ: 57,84-62,58 лет), при повторном обследовании – 64,64±7,8 лет (95% ДИ: 62,11-67,17 лет), средний возраст женщин на момент первичной госпитализации – 61,41±9,27 лет (95% ДИ: 56,64-66,18 лет), при повторном обследовании – 65,69±9,78 лет (95% ДИ: 60,48-70,9 лет). Средний возраст умерших мужчин на момент смерти составил 63±7,26 лет (95% ДИ: 51,45-74,55 лет), возраст умершей женщины на момент смерти – 66 лет. Среди причин смерти у 2 пациентов (40% из умерших) фигурировала внезапная сердечная смерть как причина летального исхода, 2 пациентов (40% из умерших) умерли из-за сопутствующих онкологических заболеваний, и причину смерти 1 пациента (20% из умерших) установить не удалось.

Срок наблюдения за пациентами составил 4 года. В соответствии с проведенным анализом выживаемости, средний срок дожития составил 3,9±0,07 лет (95% ДИ: 3,77-4,03 года) – рисунок №1, или же 55,48±0,97 месяцев (95% ДИ: 53,57-57,38 месяцев) – рисунок №2. Медиана срока дожития, соответствующая предполагаемому сроку наступления смерти не менее, чем у 50% пациентов, составила 57 месяцев.

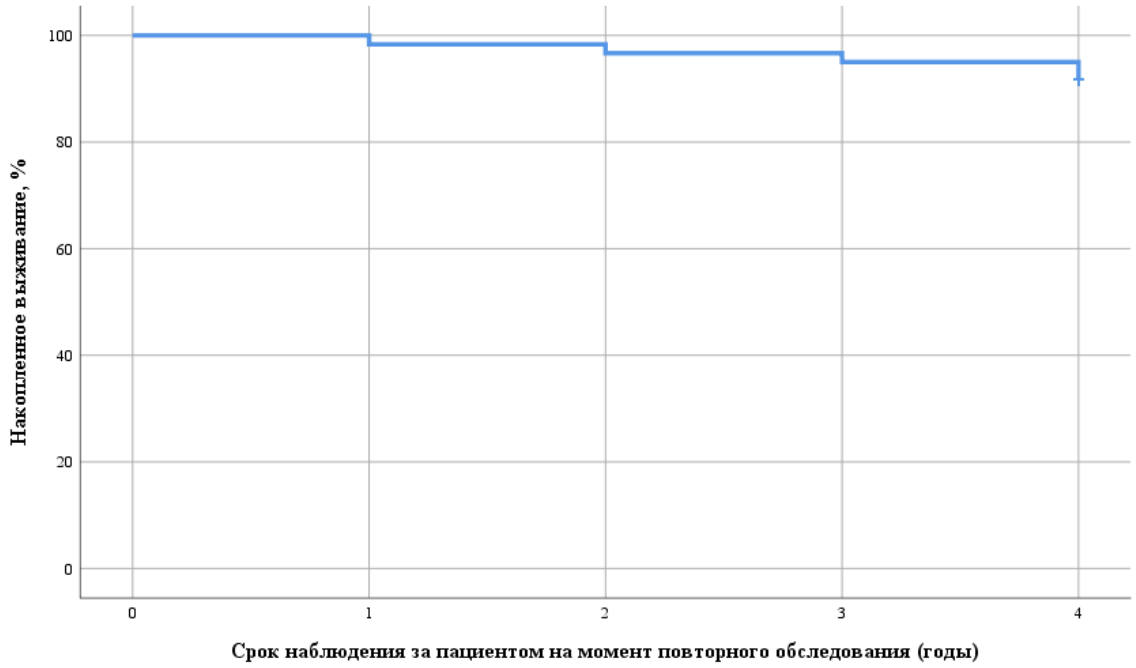


Рис. 1. Кривая Каплана-Майера, характеризующая выживаемость пациентов со стабильной ИБС (годы).

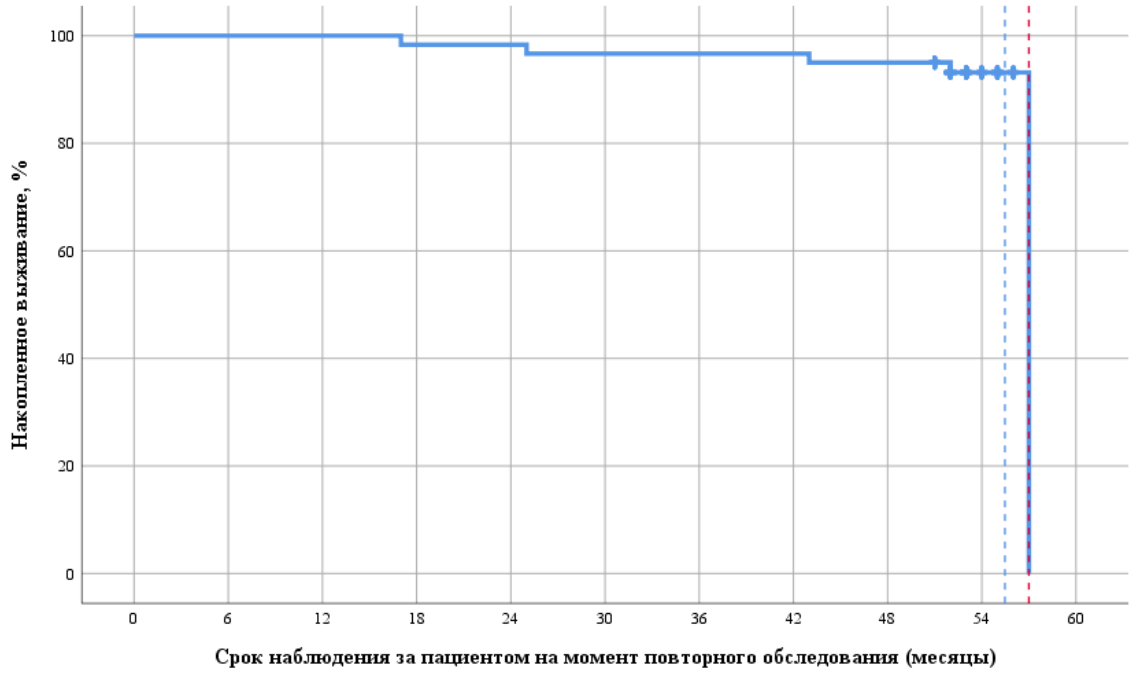


Рис. 2. Кривая Каплана-Мейера, характеризующая выживаемость пациентов со стабильной ИБС (месяцы).

На момент повторного обследования пациенты статистические значимо (p <0,001) чаще жаловались на перебои в работе сердца, частота жалоб поднялась с 23% до 56%. Так же пациенты статистически значимо (p <0,001) чаще жаловались на отёки ног к вечеру, частота жалоб поднялась с 7% до 51%.

За период наблюдения отмечалось статистически значимое снижение функционального класса (ФК) стенокардии напряжения (p=0,036). Снижение ФК отмечалось у 38,5% пациентов при повторном обследовании.

Частота встречаемости дислипидемии снизилась со 100% при первичной госпитализации до 83% при повторном обследовании, но различия частоты встречаемости были статистически незначимы (p=0,5). При этом среди показателей липидного профиля статистически значимые различия удалось получить только по уровню общего холестерина. Уровень общего холестерина поднялся с 4,9 ммоль/л [4,6-5,5 ммоль/л] при первичной госпитализации до 5,4 ммоль/л [4,8-6,1 ммоль/л] при повторном обследовании (p=0,045).

Всем пациентам при первичной госпитализации была проведена коронароангиография (КАГ), по результатам которой на момент первичной госпитализации у 3 пациентов (5%) был выявлен миокардиальный мостик.

До первичной госпитализации 5 пациентам (8,3%) была выполнена реваскуляризация миокарда методом транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП) со стентированием с установкой стентов с лекарственным покрытием всем этим пациентам. При этом рестеноз ранее установленного стента на момент первичной госпитализации был выявлен у 3 пациентов (60% из 5 пациентов с ТЛБАП со стентированием). Среди них рестеноз ПМЖВ отмечался у всех

3 пациентов (100%), рестеноз ОВ – у 1 пациента (33,3%), рестеноз ВТК – у 1 пациента (33,3%), рестеноз ствола ПКА – у 1 пациента (33,3%).

До первичной госпитализации 5 пациентам (8,3% от общего количества включённых в исследование пациентов) была выполнена реваскуляризация миокарда методом коронарного шунтирования. В связи с этим наряду с КАГ этим пациентам была также выполнена шунтография (ШГ). По результатам ШГ стеноза коронарных шунтов не было выявлено ни у одного из исследованных пациентов, но были выявлены случаи окклюзии шунтов. Так, у 3 пациентов (60% из 5 пациентов с коронарным шунтированием) была установлена окклюзия аорто-коронарных шунтов (АКШ) и у 1 пациента (20%) – окклюзия маммаро-коронарных шунтов (МКШ). При этом частота встречаемости различных локализаций окклюзии коронарных шунтов была одинакова при ШГ на момент первичной госпитализации – по 1 случаю (33,3%) окклюзии АКШ с ВТК, АКШ с ЗМЖВ ПКА, АКШ с ВТК-ЗБВ ОВ и МКШ с ДВ.

По результатам КАГ и ШГ реваскуляризация миокарда была показана при первичной госпитализации 43 пациентам (71,7%). При повторном обследовании реваскуляризация миокарда выполнена была за период наблюдения только 31 пациенту (55,4%). Различия статистически значимы (p=0,022). Среди них ТЛБАП со стентированием была выполнена 21 пациенту (37,5%), коронарное шунтирование – 12 пациентам (20%).

Гипертоническая болезнь (ГБ) в качестве сопутствующего заболевания за период наблюдения встречалась чаще, у 95% пациентов при повторном обследовании по сравнению с 83% пациентов на момент первичной госпитализации, но различия частоты встречаемости ГБ были статистически незначимы (p=0,063). При этом пациенты статистически значимо (p <0,001) чаще медикаментозно были адаптированы к целевым значения САД и ДАД на момент повторного обследования (рисунок № 3).

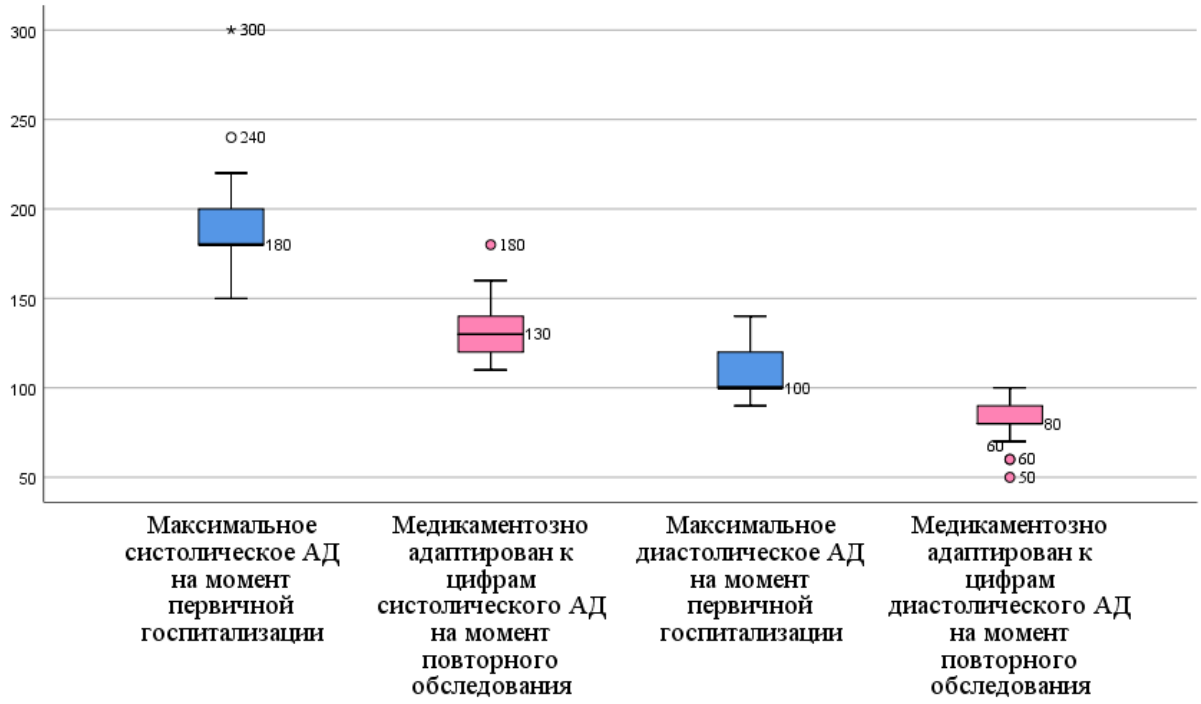


Рис.3. Сравнение изменений САД и ДАД на 2 этапах наблюдения

При анализе нарушений ритма сердца за период наблюдения отмечалось более частое развитие фибрилляции предсердий (ФП). При сравнении частоты встречаемости ФП было установлено статистически значимое увеличение частоты ФП – с 7% до 19% (p=0,016).

За период наблюдения отмечалось прогрессирование поражения почек. Уровень креатиниа поднялся с 76,5 мкмоль/л [65,3-85,8 мкмоль/л] при первичной госпитализации до 90,1 мкмоль/л [79,9-104,8 мкмоль/л] при повторном обследовании (p <0,001). Повышение уровня креатиниа отмечалось у 81,25% пациентов. Также отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитанному как по формуле Кокрофта-Голта, так и по формуле CKD-EPI. Уровень СКФ рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта снизился с 106,98±30,28 мл/мин при первичной госпитализации до 85,27±25,46 мл/мин при повторном обследовании (p <0,001). Уровень СКФ рассчитанный по формуле CKD-EPI снизился с 87,64±14,36 мл/мин/1,73м^2 при первичной госпитализации до 71,06±18,36 мл/мин/1,73м^2 при повторном обследовании (p <0,001). При сравнении частоты встречаемости хронической болезни почек (ХБП) различного генеза было установлено статистически значимое увеличение частоты ХБП – с 5% до 29% (p <0,001). К тому же отмечалось статистически значимое повышение стадии ХБП за период наблюдения (p=0,005). Повышение стадии ХБП отмечалось у 39,3% пациентов при повторном обследовании. При сравнении частоты встречаемости хронической почечной недостаточности (ХПН) было установлено статистически значимое увеличение частоты ХПН – с 32% до 63% (p=0,001).

Так же выявлено статистически значимое прогрессирование стадии ХСН за период наблюдения (p <0,001). У 54,5% пациентов наблюдалось увеличение стадии ХСН.

При анализе комплаентности пациентов на амбулаторном этапе была установлена крайне низкая приверженность пациентов рекомендованной медикаментозной терапии. Так при первичной госпитализации амбулаторный приём препарата из группы статинов был рекомендован 85% пациентов, однако фактически на момент повторного обследования какой-либо препарат из группы статинов принимали только 36% пациентов, и эти различия были статистически значимы (p <0,001). При анализе приверженности двойной антиагрегантной терапии за период наблюдения так же была установлена низкая комлаентность. Препарат ацетилсалициловой кислоты был рекомендован на дом 98% пациентов при первичной госпитализации, но на момент повторного обследования его принимали только 89% пациентов, однако эти различия были статистически незначимы (p=0,063). Клопидогрел при первичной госпитализации был рекомендован на дом 77% пациентов, но по факту его принимали только 13% на момент повторного обследования, и эти различия были статистически значимы (p <0,001). Отмечалась также низкая приверженность приёму какого-либо препарата из группы ингибиторов АПФ. При первичной госпитализации амбулатор-

ный приём препарата из группы ингибиторов АПФ был рекомендован 57% пациентов, но фактически принимали препарат только 36% пациентов, однако эти различия были статистически незначимы (p=0,064). При анкетировании на вопрос «Соблюдаете ли Вы рекомендации врачей?» ответ «да» дали только 35 (66%) пациентов.

За период наблюдения установлена положительная динамика развития стабильной ИБС. Наблюдался довольно низкий уровень смертности (только 5 пациентов из 60), что согласуется с данными литературы. Так, в соответствии с различными источниками литературы считается, что пациенты со стабильной стенокардией имеют относительно хороший прогноз. По данным клинических испытаний антиангинальной и профилактической терапии и/или реваскуляризации, частота ежегодной смертности составляет 1,2–2,4% в год, с ежегодным уровнем сердечной смерти 0,6–1,4% и нефатального ИМ между 0,6% в исследовании RITA-2 (Second Randomized Intervention Treatment of Angina) и 2,7% – в исследовании COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) [2, 5]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о высоком риске сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной стенокардией в отличие от данных более поздних клинических исследований: APSIS (The Angina Prognosis Study in Stockholm), IONA (Impact of nicorandil in angina study), ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS), INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study), TIBET (The Total Ischaemic Burden European Trial), в которых прогноз больных ХИБС оказался относительно благоприятным — ежегодная смертность составила 1–2% [7].

Также, в проведённом исследовании наблюдалось снижение функционального класса стенокардии напряжения, пациенты медикаментозно адаптировались до целевых уровней САД и ДАД, реже встречалась дислипидемия.

В то же время установлена негативная тенденция в показателях уровня общего холестерина, что было обусловлено крайне низкой приверженностью пациентов гиполипидемической терапии.

Наблюдавшееся в исследовании прогрессирование стадии ХСН можно объяснить влиянием более частого развития ФП у пациентов, ухудшением функции почек за период наблюдения, низкой комплаентностью приёма ингибиторов АПФ и антиагрегантной терапии, а также тем, что не всем пациентам, которым была показана реваскуляризация миокарда, она фактически была проведена. Эти результаты также согласуются с данными литературы. По результатам исследования «ПРОГНОЗ ИБС» у больных с подтвержденной ИБС наличие и количество сопутствующих заболеваний оказывали влияние на прогноз жизни, значимо ухудшая его. Наличие сочетания хронической обструктивной болезни лёгких/бронхиальной астмы и хронической болезни почек 3-5 стадий повышало риск при ИБС в 1,4 раза (p=0,06) [8]. По данным литературы низкая приверженность рекомендациям повышает риск развития сердечно - сосудистых

осложнений. Особо низкая приверженность терапии хронических заболеваний является главной причиной уменьшения выраженности терапевтического эффекта, существенно повышает вероятность развития осложнений основного заболевания, ведет к снижению качества жизни больных и увеличению затрат на лечение [1].

Выводы

1) Повышение комплаентности пациентов назначенной медикаментозной терапии, более активное проведение просветительской работы о необходимости реваскуляризации миокарда среди пациентов будет способствовать улучшению клинического течения и исходов стабильной ИБС;
2) В Республике Дагестан необходимо большее финансирование и выделение квот на реваскуляризацию миокарда для более эффективного лечения и вторичной профилактики осложнений ИБС.

Литература

1. Geest S. De, Sabaté E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action // European Journal of Cardiovascular Nursing. 2003. № 4 (2). С. 323–323.
2. Montalescot G. [и др.]. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // European Heart Journal. 2013. № 38 (34). С. 2949–3003.
3. Timmis A. D., Feder G., Hemingway H. Prognosis of stable angina pectoris: Why we need larger population studies with higher endpoint resolution // Heart. 2007. № 7 (93). С. 786–791.
4. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds) (дата обращения: 02.07.2021).
5. Кириченко А. А. Стабильная стенокардия напряжения: оценка прогноза и лечение // Российский медицинский журнал. 2014. № 2. С. 106–110.
6. Мамутов Р. Ш., Мамараджапова Д. А. Прогностическая значимость факторов риска и анамнестических данных на смертность больных стабильной стенокардии при 5 летнем проспективном наблюдении (фрагмент регистра ОКС/ОИМ) // Евразийский кардиологический журнал. 2017. № 25. С. 44–48.
7. Толпыгина С. Н. [и др.]. Опыт создания регистра для оценки исходов хронически протекающей ишемической болезни сердца: исследование « ПРОГНОЗ ИБС » // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. № 12 (1). С. 32–39.
8. Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю., Деев А. Д. Влияние сопутствующих заболеваний на отдалённый прогноз пациентов с хронической ишемической болезнью сердца по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС» // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. № 11 (6). С. 571–576.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ОБРАЩАЮЩИХСЯ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ

Шихнебиев Д.А., Рагимова Р.Ш., Абуков Р.М.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

Одним из средств, позволяющих получить информацию о запросах населения, является изучение общественного мнения. Знание общественного мнения, касающегося деятельности учреждений геронтологического профиля, несомненно, поможет выявить недостатки и упущения еще до того, когда могут возникнуть нарекания на объем, качество и своевременность требуемой профильной медицинской помощи со стороны социально активных пожилых людей.

Цель исследования: изучение мнение населения пожилого и старческого возраста о медико-социальных проблемах здоровья, а также удовлетворенности качеством медицинской помощи на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Материалы и методы

Мнение населения о медико-социальных проблемах здоровья, а также удовлетворенности качеством медицинской помощи изучено путем анкетирования 260 лиц пожилого и старческого возраста, проходивших обследование и лечение в городских поликлиниках (№5 и 6 г. Махачкала) в 2017-2019 гг. Из общего числа опрошенных большинство (55%) составили женщины, а на долю мужчин приходилось 45%. Для сбора материала была разработана специальная анкета «Анкета изучения мнения лиц пожилого и старческого возраста по вопросам организации и качества медицинской помощи», которая включала 66 вопросов.

Статистическая обработка полученных данных осуществлена на компьютере с использованием программы MSExcel с определением долевых значений.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ материала исследований показал, что большинство (53,1%) опрошенных оценивали свое здоровье как удовлетворительное. Респондентов, оценивающих свое здоровье как плохое, было больше (38,9%), чем оценивающих его как хорошее (8,0%).

При ухудшении здоровья предпочитают самостоятельно посетить поликлинику 53,4% респондентов, вызвать врача на дом – 46,6%.

Определенный представляет интерес, какие отклонения в состоянии здоровья отмечают у себя сами респонденты. Результаты опроса показали, что женщин чаще всего беспокоит нарушение сна (69,5 на 100 опрошенных), далее следуют – нарушение стула (76,8 на 100), боли в сердце (62,3 на 100), головные боли (57,4%), нарушение зрения (58,3 на 100). У мужчин эти же отклонения занимают первые пять мест, только на первое место вышли нарушения стула

(71,3 на 100). Заметные различия у мужчин и женщин отмечаются при нарушении сна (соответственно 83,4 и 69,5 на 100).

Большой интерес представлял вопрос, занимаются ли респонденты самолечением. Результаты опроса оказались довольно неожиданными. Выяснилось, что 58,7% мужчин и 64,0 женщин занимаются самолечением. Из мужчин 67,0% самостоятельно применяют лекарственные препараты, которые им когда-то помогали, среди женщин, пользующихся известными им лекарствами, оказалось 72,0%. Достаточно широко применяются респондентами и домашние средства, их используют 32,0% мужчин и 43,0% женщин. Часто лица пожилого и старческого возраста применяют также медикаменты и народные средства по совету родственников и знакомых, среди мужчин таких оказалось 28,6%, среди женщин – 31,2%. Таким образом, выясняется, что при достаточно частом посещении врачей респонденты нередко самостоятельно принимают решение о лечении теми или иными лекарственными средствами.

21,3% указали на то, что основным источником получения информации медицинского характера, сведений, касающихся методов лечения и прогноза их заболевания, является лечащий врач, тогда как 25,4% респондентов пользовались в основном сведениями, поступающими из газет, журналов, телепередач на медицинские темы. 10,8% опрошенных пожилого и старческого возраста регулярно читали научно-популярную медицину (журнал «Здоровье» и др.) 18,0% – получали удовлетворяющие их сведения медицинского характера от знакомых и родственников-немедиков и т. д. Эти данные свидетельствуют о том, что, плохо ориентируясь в большом потоке медицинской информации, не всегда получая авторитетное разъяснение у врача, пожилой пациент, нуждающийся в специальном гериатрическом лечении и часто в психотерапевтическом воздействии, во многих случаях бывает превратно осведомлен о прогнозе и методах лечения своего заболевания и зачастую теряет веру в исцеление.

Подавляющее большинство респондентов относится к льготным категориям пенсионеров. Почти все опрошенные состоят на диспансерном учете (91,2% мужчин и 93,0% женщин), большинство мужчин (71,8%) и женщин (68,8%) в соответствии со своими заболеваниями получают лекарства бесплатно.

Среди принявших участие в анкетировании при первых признаках болезни немедленно обращаются к врачу 42,9% опрошенных, 57,1% придерживаются позиции выжидания возможного улучшения.

При выяснении, кто же доставляет медикаменты пожилым и старым людям, оказалось, что сами себе покупают медикаменты в аптеках 75,2% мужчин и 72,9% женщин, также дети, родственники и соседи доставляют лекарства 63,1% мужчинам и 52,9% женщинам.

Изучение мнения населения старших возрастов о качестве медицинской помощи показало, что более 2/3 опрошенных все же довольно качеством медицинского обслуживания. Неудовлетворенность или полная удовлетворенность населения качеством медицинского обслуживания вызвана в значительной части случаев отсутствием возможности, в полном объеме получения медицинской помощи в данном лечебно-профилактическом учреждении.

На вопросы анкеты, характеризующие поведение врача на приеме, достоинства его подчеркнули 76,0% опрошенных, в том числе 10,0% – доброжелательность, 4,0% – тактичность, 12,5% – внимательное и вежливое отношение к больному и 56,0% – сочетание сразу нескольких положительных качеств. Недостатки врачей отметили 24,0% принявших участие в опросе, в том числе 4,0% – излишнюю поспешность в работе, 14,0% – недостаточное внимание к больному, 0,4% – нетактичное обращение и 5,6% – сочетание нескольких недостатков.

Качество и эффективность амбулаторно-поликлинической помощи в значительной степени зависит от деятельности лечебно-диагностических и вспомогательных кабинетов. По данным опроса работой лечебно-диагностических и вспомогательных кабинетов полностью удовлетворены 62,9% опрошенных, не совсем удовлетворены – 25,1%, не удовлетворены – 9,0%.

Заключение

С увеличением возраста резко обостряются физические, психические и социальные проблемы пожилых людей, им требуется многосторонний и интенсивный уход. Большинство лиц пожилого и старческого возрастов удовлетворены качеством оказания медицинской помощи в городских поликлиниках.

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КАРИЕСА У БЕРЕМЕННЫХ

Шихнабиева Э.Д., Сулейманова Н.Д.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала
Медицинский центр «Family», г. Махачкала

Беременность рассматривается как фактор риска кариеса зубов. При беременности усиливается выработка эстрогенов, прогестерона и простагландина, что нарушает кровоснабжение десны, влияет на клеточное звено иммунитета, препятствует синтезу коллагена и способствует изменению свойств поддесневой микрофлоры [1]. Из-за гормональной перестройки у беременных часто снижается функциональная активность слюнных желез, уменьшается слюноотделение, замедляется процесс реминерализации эмали [3]. Кроме того, у беременных выявляется временное ухудшение гигиены полости рта. Все эти изменения создают риск возникновения кариеса.

Вместе с тем, состояние стоматологического здоровья беременной женщины оказывает влияние на внутриутробное формирование и минерализацию эмали зубов у ребенка. Ведущая роль в возникновении кариеса раннего детского возраста придается фактору передачи кариесогенной микрофлоры от матери в первые годы после рождения, причем формирование микрофлоры ротовой полости младенца происходит поэтапно. Плод внутриутробно имеет практиче-

ски стерильную ротовую полость. После рождения контакт с окружающей средой запускает процесс заселения микробиоты [2]. В силу функциональной незрелости механизмов секреторного иммунитета колонизация ротовой полости бактериями у младенца происходит легче, чем у взрослых (более низкий уровень антител в слюне и наличие особой формы секреторного иммуноглобулина А, который может разрушаться ферментами ряда патогенов, увеличивает риск инфекционного процесса). Вышеизложенное свидетельствует о том, что лечение и профилактика кариеса у беременной является антенатальной профилактикой кариеса зубов.

Цель исследования: изучение частоты проявления кариеса зубов у беременных женщин.

Материал и методы

Состояние полости рта исследовано у 78 беременных женщин, обратившихся по направлению от гинеколога на осмотр в медицинский центр «Family» г. Махачкалы и подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Из них 26 женщин составили беременные в 1-ом триместре, 28 – во 2-ом триместре и 24 – в 3-ем триместре.

Интенсивность кариеса определялась при помощи индекса КПУ. Устанавливали интенсивность пораженных кариесом зубов, число запломбированных и удаленных зубов с помощью индекса КПУ согласно критериям ВОЗ. Степень интенсивности кариеса была охарактеризована в соответствии с рекомендациями ВОЗ: 0-1,5 – весьма низкая интенсивность; 1,6-6,2 – низкая; 6,3-12,7 – средняя; 12,8-16,2 – высокая; более 16,2 – очень высокая.

Наличие кариеса зубов у женщин исследовали в первый, второй и третий триместры беременности.

Статистическая обработка полученных данных осуществлена на компьютере с использованием программы MSExcel с определением долевых значений.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенная аналитика обращаемости беременных женщин в стоматологическую поликлинику показала, что из общего числа беременных врача-стоматолога посещала лишь 44,9%. Наиболее часто за помощью к врачу-стоматологу обращались беременные в возрасте до 20 лет на первоначальных сроках беременности – в 55,1%. С увеличением продолжительности беременности женщины в стоматологическую поликлинику обращались реже, а уже в последние 2 месяца до родов – крайне редко, только в результате острой боли.

Распространенность кариеса у беременных женщин достигала 100%. Распределение беременных в зависимости от величины индекса КПУ показало, что индекс КПУ в пределах 0-2 баллов имели 15,4% (n=12), 3-5 баллов – 17,9% (n=14), 6-12 баллов – 44,8% (n=33) и более 13 баллов – 24,5% (n=19) беременных. Индекс КПУ чаще колебался в спектре 5-13 баллов: в 1-ом триместре беременности – 46,2% (n=12), во 2-ом триместре беременности – 50,0% (n=14), в 3-ем триместре беременности – 58,3% (n=14).

Нуждаемость в терапевтическом лечении во всех трех триместрах беременности составляла 100%. В проведении профессиональной гигиены нуждались также все беременные (100%). Нуждаемость в протезировании зубочелюстной системы в 1-ом триместре беременности составляла 75,6%, во 2-ом триместре в протезировании – 91,0%, а в 3-ем триместре – 96,2%. Увеличение процента удаленных зубов у беременных указывает на необходимость усиления внимания к проблеме ранней диагностики, составлению индивидуального плана лечения и, что наиболее важно, своевременной профилактики патологии твердых тканей зубов и тканей пародонта у пациентов данной группы.

Заключение

Проведенное исследование позволило выявить основные проблемы стоматологического здоровья у беременных и определить основные направления в лечении и профилактике заболевания. Беременность вызывает в организме женщины процессы, которые способствуют снижению резистентности зубов к кариесу. Критическое повышение кариесогенной ситуации в оральной полости у беременных женщин происходит в третьем триместре беременности. Скорость прироста кариеса у беременных взаимосвязана с гигиеной полости рта, концентрацией общего и активного кальция в ротовой жидкости и в целом организме, полноценным и сбалансированным питанием.

Литература

1. Лукашевич И.К., Кирпичникова И.А., Горбунова И.Л. Клиническая оценка состояния органов и тканей полости рта у беременных // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Том 11, № 6 (66). – С.67-69.
2. Кисельникова Л.П., Вагеманс Н.В. Современные возможности профилактики кариеса зубов у детей раннего возраста // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 5. – С. 130-136.
3. Профилактика стоматологических заболеваний у беременных женщин и детей раннего возраста: методические рекомендации / под ред. Э.М. Кузьминой. М., 1999. – 36

УРОВЕНЬ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ГРАМОТНОСТИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Шихнабиева Э.Д., Сулейманова Н.Д.
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала
Медицинский центр «Family», г. Махачкала

Изучение стоматологического здоровья беременных женщин представляет большой интерес из-за особенностей их клиники и влияния на общее состояние организма [1]. Многие исследователи отмечают, что во время беременности увеличивается уровень интенсивности и распространенности кариеса зубов и заболеваний пародонта. Вместе с тем, уровень стоматологических знаний у беременных (осведомлённость о роли заболеваний полости рта для общего здоровья организма человека, о значении и методах профилактики развития стоматологических заболеваний и др.), как прежде остается невысоким, что связано с социальным и материальным уровнем, образованием, отсутствием мотивации к профилактике стоматологических заболеваний и гигиене полости рта и другими факторами [2, 3].

Цель исследования: оценка уровня стоматологической грамотности беременных женщин путем социологического опроса.

Материал и методы

В исследование было включено 78 беременных женщин, обратившихся в медицинский центр «Family» г. Махачкалы, у которых при стоматологическом обследовании были выявлены изменения в полости рта. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Источниками получения информации об уровне стоматологической грамотности были анкеты-опросники, которые включали 25 вопросов, касающихся мотивации к профилактике основных стоматологических заболеваний, оценки качества знаний по вопросам профилактики кариеса зубов и заболеваний пародонта, самооценки своих знаний по вопросам профилактики основных стоматологических заболеваний, о связи стоматологических заболеваниях с беременностью и др.

Статистическая обработка полученных данных осуществлена на компьютере с использованием программы MSExcel с определением долевых значений.

Результаты исследования и их обсуждение

При обработке анкет выяснено, что с начала беременности не менее 1 раза врача-стоматолога посещали 44,9% беременных. Санацию полости рта прошли 35,9% беременных. Выяснилось, что каждая вторая беременная (50%) не дает оценку имеющихся у него клинических проявлений, как заболевание десен, и потому не обращается к стоматологу.

Большинство женщин знает об основных правилах ухода за полостью рта, однако на практике им следуют только 60,3% опрошенных. Анализ ответов регулярности гигиенической процедуры чистки зубов показал, что только 14,1% индивидуальный уход за полостью рта осуществляли регулярно, 85,9% гигиенические процедуры проводили нерегулярно.

По совокупности в целом 75,6% беременных считают, что они выполняют все необходимые мероприятия по индивидуальной гигиене полости рта. Однако методом конкретизации в вопросах анкеты некоторых требований к уходу за полостью рта было выявлено значительное расхождение полученных результатов и данных собственной оценки опрошенными их знаний и действий. Так, анализ результатов кратности гигиенических процедур, выполняемых беременными, показал относительно неплохую информированность их о необходимости чистки зубов после каждого приема пищи (38,5%), но выполняют данное требование лишь 5,1% опрошенных.

Изучение уровня санитарно-гигиенических знаний беременных обнаружило недостаточную информированность женщин о средствах и методах гигиены полости рта – 43,6% беременных не имели представления. 18,0% опрошенных чистили зубы 2 раза в день, 76,9% – 1 раз в день и лишь 5,1% – после каждого приема пищи. Половина (50,0%) опрошенных меняли зубную щетку 1 раз в 3 месяца, 23,1% – 1 раз в месяц и 26,9% – раз в год и реже. Гигиенические зубные пасты использовали 38,5%, профилактические – 29,5%, противовоспалительные – 16,6% и отбеливающие – 15,4% респондентов. Подавляющему большинству женщин (78,2 %) не было известно о высоком риске кариеса раннего детского возраста в результате инфицирования кариесогенной флорой от матери и людей, ухаживающих за детьми. 16,7% беременных женщин не знали как правильно пользоваться зубной щеткой. При анализе блока вопросов анкеты, посвященных дополнительным средствам гигиены, выяснилось, что зубными эликсирами регулярно пользовались 10,3%, изредка – 41,0% и не пользовались – 49,6% опрошенных. Регулярно применяли зубные нити 15,4%, изредка – 23,1% и не применяли 61,5% женщин. Стоматологической жевательной резинкой регулярно пользовались 14,1% беременных, изредка – 10,2% и не пользовались – 75,7%. О том, что жевательная резинка является профилактическим средством, знали 47,4%, о том, что она стимулирует слюноотделение – 78,2% женщин.

Анализ результатов исследования также показал, что беременные женщины плохо информированы о дополнительных средствах гигиены полости рта. По-прежнему низким остается уровень знаний женщин о значении фтора в качестве профилактического компонента.

Отмечен чрезвычайно низкий уровень знаний будущих матерей по вопросам профилактики кариеса у ребенка – о возможности переноса патогенной микрофлоры от матери к новорожденному. О взаимосвязи состояния полости рта матери и ребенка были осведомлены лишь 24,4% женщин. При анкетировании обнаружено, что лишь половина (50%) беременных считают покраснение и

отек десен признаками воспаления, а более 2/3 женщин не знали, сколько зубной пасты необходимо использовать для чистки зубов ребенку 1,5-5 лет.

Заключение

На основании результатов исследования можно заключить, что в целом уровень знаний беременных женщин по вопросам профилактики основных стоматологических заболеваний является недостаточным, что обуславливает необходимость стоматологического просвещения и их мотивации к сохранению здоровья полости рта.

Литература

1. Зойиров Т.Э., Содикова Ш.А. Стоматологическое здоровье беременных женщин (обзор литературы) // Вестник науки и образования. – 2020. – № 22(100), Ч.3. – С. 44-52).
2. Ахмедова Н.Ш., Болтаев К.Ж., Эгамова С.К, Исматова М.Н. Комплексное изучение обмена некоторых микроэлементов у женщин фертильного возраста при анемии // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2015. – № 2. – С. 14-16.
3. Ikhtiyarova G.A., Ashurova N.G., Shodiev B.V. Microelement support in women with recurrent reproductive losses // Problems and solutions of advanced scientific research. – 2019. – P. 289-293.

СОДЕРЖАНИЕ

Ахмедова П.Н., Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ COVID-19**	5
Ахмедова П.Н., Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* **ПАРАДОКСЫ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**	9
Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У., Ахмедова П.Н. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* **КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ БРОНХОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ**	14
Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У., Ахмедова П.Н. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОСТИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**	22
Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У., Ахмедова П.Н. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, КОМОРБИДНОЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ**	28
Ахмедова П.Н., Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* **АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕФЛЮКС-ИНДУЦИРОВАННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**	43
Баранова А.В., Шангина О.А. *ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово* **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ИСХОДОМ В АБСЦЕСС ВЕРХНЕЙ ДОЛИ ЛЕГКОГО СПРАВА**	47
Бурлуцкая А.В., Писоцкая Ю.В., Устюжанина Д.В. *ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар* **ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ И ВОЗМОЖНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ**	52
Глуткина Н.В., Зинчук Вл.В. *Гродненский государственный медицинский университет, Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь* **СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С САРКОИДОЗОМ ЛЕГКИХ**	56

Гулый Е.С., Шангина О.А. *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово* **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**	59
Демидик С.Н., Алексо Е.Н., Рублевская М.В. *УО «Гродненский государственный медицинский университет», УЗ «Гродненский областной клинический центр «Фтизиатрия», Республика Беларусь, Гродно* **ЗНАЧЕНИЕ ВЫЯВЛЕНИЯ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ В ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ**	62
Каттаханова Р.Ю. *Ферганский филиал Ташкентской медицинской академии, Узбекистан, Фергана* **ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, СОЧЕТАННОЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ РИНОСИНУСИТАМИ У ДЕТЕЙ**	65
Леднева В.С., Ульянова Л.В., Корчагина Н.С., Коломацкая В.В. *ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж* **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ АМИНОГЛИКОЗИДОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ**	70
Леднева В.С., Ульянова Л.В., Корчагина Н.С., Леднев С.А., Коломацкая В.В. *ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж* **КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ КАК МЕТОД КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ**	74
Леднёва В.С., Ульянова Л.В., Корчагина Н.С., Мошурова Л.В., Коломацкая В.В. *ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж* **ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ ПАТОГЕНАМИ**	77
Магомедов А.З., Кудаев М.Т., Ахмедова Д.А., Атаева З.Н., Гусейнова Р.К., Османова А.В., Шамилова С.Г., Гаджиева Т.А. ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА СПИОЛТО РЕСПИМАТ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ**	81
Мошурова Л.В., Леднева В.С., Черкасова О.А., Титаренко В.А., Стахурлова С.Е. *ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж* **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ У РЕБЕНКА С КОКЛЮШЕМ НА ФОНЕ ОТЯГОЩЕННОГО АНАМНЕЗА**	83
Мошурова Л.В., Леднева В.С., Хорошилова А.Н., Черкасова О.А., Попова М.В. *ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж* **ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ НА ПРОГНОЗ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ**	86

Рахимова Г.Р., Шангина О.А. *ФГБОУ ВО КемГМУ Министерства Здравоохранения РФ, Кемерово* **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ. ТРУДНЫЙ ПУТЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ**	90
Саркарова М.Р., Чамсутдинов Н.У. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* **НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**	95
Тайгибова А.Г., Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н., *Надирова З.А.* *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* **ВОЗМОЖНОСТИ БРОНХОПРОВОКАЦИОННЫХ ТЕСТОВ В ДИАГНОСТИКЕ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**	97
Талыкова М. И., Крючкова А.В. *ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж* **ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И АНЕМИЕЙ**	100
А.В.Ткачев, Т.А.Задремайлова *Краевой клинический противотуберкулёзный диспансер, Ставрополь* **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА ТИОУРЕИДОИМИНОМЕТИЛПИРИДИНИЯ ПЕРХЛОРАТ В ОТДЕЛЕНИИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ**	104
Турдиев Ш.М. Ахмадалиев Р.У. *Ферганский филиал Ташкентской медицинской академии, Узбекистан, Фергана* **ПРОФИЛАКТИКА И ОРГАНИЗАЦИЯ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В УЗБЕКИСТАНЕ**	107
Ульянова Л.В., Леднева В.С. *ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж* **КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ**	110
Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* **ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19) В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**	115
Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* **COVID-19 И ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА**	121

Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* **ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ COVID-19**	137
Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, г. Махачкала* **МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМА У ПАЦИЕНТКИ С С COVID-19: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**	150
Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, г. Махачкала **АНТИБИОТИКИ В ЛЕЧЕНИИ COVID-19**	165
Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, г. Махачкала* **ГРИБКОВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**	169
Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, г. Махачкала* **ЯТРОГЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19: НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**	177
Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, г. Махачкала* **ОСНОВНЫЕ ТЕЗИСЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**	179
Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* **РОЛЬ ПЕПТИДОВ В РЕГУЛЯЦИИ БРОНХОВ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**	191
Ахмедова П.Н., Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* **ПЕПТИДЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЛЕГКИХ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**	204
Чамсутдинов Н.У., Ахмедова П.Н., Абдулманапова Д.Н. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* **ПАТОЛОГИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**	208
Шихнебиев Д.А., Шихнабиева Э.Д, Абуков Р.М. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНТИГИПОКСАНТА И АНТИОКСИДАНТА "ГИПОКСЕН" В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**	211

Юлдашева М.Т. *Ферганского филиала Ташкентской медицинской академии, Узбекистан, Фергана* **МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ИНСЕКТИЦИДОВ**	214
Гусейнов Т.С., Гусейнова С.Т., Мамедов Ф.С. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* **МОРФОЛОГИЯ ЛИМФОИДНЫХ УЗЕЛКОВ И ЛИМФАТИЧЕСКОГО РУСЛА ТОНКОЙ КИШКИ У ЧЕЛОВЕКА В ОНТОГЕНЕЗЕ**	216
Маммаев С.Н., Панахова Д.З., Чамсутдинов Н.У., Тайгибова А.Г., Надирова З.А. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* **АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН**	218
Шихнебиев Д.А., Рагимова Р.Ш., Абуков Р.М. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* **МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ОБРАЩАЮЩИХСЯ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ**	226
Шихнабиева Э.Д., Сулейманова Н.Д. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* *Медицинский центр «Family», г. Махачкала* **ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КАРИЕСА У БЕРЕМЕННЫХ**	228
Шихнабиева Э.Д., Сулейманова Н.Д. *ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала* *Медицинский центр «Family», г. Махачкала* **УРОВЕНЬ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ГРАМОТНОСТИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**	231

Актуальные вопросы современной пульмонологии. Пульмонология: вызовы времени

Материалы I Всероссийской и VI Республиканской научно-практической конференции с международным участием посвященной 90-летию ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Махачкала, 2022.

Научное издание

Компьютерная верстка и редактирование: проф. Чамсутдинов Н.У.

Сдано в набор 10.06.22г. Подписано в печать 14.06.22г.
Формат 60х84 1/8. Бумага офсетная. Печ. л. 30.
Тираж 200. Заказ № 116.

Издательско-полиграфический центр
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России,
Махачкала, ул. Ш. Алиева, 1.