

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

О болезни Оноре де Бальзака
COVID-19: место нутрицевтиков
в лечении и на этапе реабилитации
О последствиях черепно-мозговой
травмы
Молочнокислая кома у пациентов
с сахарным диабетом

Внематочная беременность: важность
своевременной диагностики
Дифференциальная диагностика
острых тонзиллитов у детей
Гипогликемия как барьер
в достижении гликемического
контроля



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
Леонид Иванович Дворецкий,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF
Leonid I. Dvoretzky, D. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)
Sechenov First Moscow State Medical University of the
Ministry of Health of the Russian Federation

Издатель ММА «МедиаМедика»
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83
Сайт: con-med.ru
E-mail: media@con-med.ru
Советник по управлению и развитию:
Т.Л. Скоробогат
Научный редактор: Д.А. Катаев
Менеджер по работе с ключевыми клиентами:
Н.А. Зуева
nelly@con-med.ru
Директор по рекламе:
Н.М. Сурова
Менеджеры по рекламе:
Направления
«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» —
Т.А. Романовская
Направления
«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» —
С.Ю. Шульгина
По вопросам рекламы:
Телефон: +7 (495) 926-29-83
Адрес редакции: 115054, Москва,
Жуков проезд, 19, эт.2, пом. XI

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).
Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.
Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»
Каталог «Почта России» ПН172.
Адрес типографии:
125130, г. Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6
Периодичность: 12 номеров в год.
Общий тираж: 30 тыс. экз.
Журнал распространяется бесплатно.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны
быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.
Информация на сайте con-med.ru
Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.
В статьях представлена точка зрения авторов, которая
может не совпадать с мнением редакции журнала.
Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только
с письменного разрешения редакции.
Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-
практического издания допускаются без размещения
знака информационной продукции.
Все права защищены. 2021 г.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Обзор и клинический случай

Кто Вы, доктор Бьяншон?
(о болезни Оноре де Бальзака)
Л.И. Дворецкий

6

HISTORY OF MEDICINE

Review and Clinical Case

Who are you, Doctor Bianchon? On Honoré de
Balzac's illness and death
L.I. Dvoretzky

6

ПЕДИАТРИЯ

Клинический случай

Острые тонзиллиты у детей: нюансы
дифференциальной диагностики
В.К. Таточенко

16

PEDIATRICS

Clinical Case

Acute tonsillitis in children: nuances in differential
diagnosis
V.K. Tatochenko

16

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Обзор

Нутрицевтики в профилактике, лечении
и на этапе реабилитации после новой
коронавирусной инфекции (COVID-19)
Д.И. Трухан, Е.Л. Давыдов, Н.А. Чусова

21

INTERNAL DISEASES

Review

Nutriceutics in prevention, treatment and at the
stage of rehabilitation after new coronavirus
infection (COVID-19)
D.I. Trukhan, E.L. Davydov, N.A. Chusova

21

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Клинический случай

Клинический случай молочнокислой комы
с летальным исходом у пациентки с сахарным
диабетом 2-го типа
О.Ю. Ибрагимова, Д.Ш. Авзалетдинова,
Т.В. Моругова, Е.Р. Власова, Н.Г. Харина,
З.Г. Гирфанова

35

ENDOCRINOLOGY

Clinical Case

The Clinical Case of Lactate-acidosis
with Fatal Outcome in a Patient with
2 Type Diabetes
O.Yu. Ibragimova, D.Sh. Avzaletdinova,
T.V. Morugova, E.R. Vlasova, N.G. Kharina,
Z.G. Girfanova

35

Обзор

Гипогликемия — барьер в достижении
гликемического контроля.
Значимость самоконтроля гликемии
И.В. Урлаева

40

Review

Hypoglycemia, an obstacle to achieving glycemic
control. Importance of blood glucose
self-monitoring
I.V. Urlova

40

НЕВРОЛОГИЯ

Лекция

Учение о последствиях черепно-мозговой
травмы. Часть III. Концептуальные подходы
к лечению последствий черепно-мозговой
травмы
Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, В.А. Охлопков

45

NEUROLOGY

Lecture

Theory about traumatic brain injury effects.
Part III. Conceptual approaches to treatment of
traumatic brain injury effects
L.B. Likhterman, A.D. Kravchuk,
V.A. Okhlopov

45

ГИНЕКОЛОГИЯ

Клинический случай

Внематочная беременность: сложности
своевременной диагностики
М.И. Агаева, З.А. Агаева

52

GYNECOLOGY

Clinical Case

Ectopic pregnancy: difficulties
of timely diagnosis
M.I. Agaeva, Z.A. Agaeva

52

СТОМАТОЛОГИЯ

Обзор

Медикаментозные средства в лечении
проявлений различных заболеваний
на слизистой полости рта
И.К. Луцкая

56

DENTISTRY

Review

Pharmaceuticals in treatment
of manifestations of various diseases on the
oral mucosa
I.K. Lutskaya

56

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Пациент 66 лет с жалобами на повышение
температуры, одышку при незначительной
нагрузке, непродуктивный кашель
Л.И. Дворецкий

63

CLINICAL CASE FOR SELF-MONITORING

Patient aged 66 complaining of fever, shortness
of breath on minimal exertion,
nonproductive cough
L.I. Dvoretzky

63

МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

Резюме актуальных статей

Актуальные статьи в профильных
зарубежных журналах

65

MED-LIBRARY

Abstract

Relevant articles published in the
specialized foreign journals

65

Ответ на клиническую задачу
«Пациент 66 лет с жалобами на повышение
температуры, одышку при незначительной
нагрузке, непродуктивный кашель»

72

Correct answer on clinical case "Patient
aged 66 complaining of fever, shortness
of breath on minimal exertion,
nonproductive cough"

72

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

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

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

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

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

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

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

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

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

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

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

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

ГИНЕКОЛОГИЯ

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

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

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

Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, Московский научно-практический центр дерматовенерологии
и косметологии Департамента здравоохранения
г. Москвы (Москва, Россия)

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

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

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

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

КАРДИОЛОГИЯ

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

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

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

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

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

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

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

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

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

НЕВРОЛОГИЯ

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

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

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

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

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

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

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

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

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Государственный научный центр социальной
и судебной психиатрии имени В.П. Сербского»
(Москва, Россия)

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

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

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

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

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

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

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

УРОЛОГИЯ

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

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

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

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

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

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

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

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Natalia B. Gubergits,
D. Sci. (Med.), Prof., multidisciplinary clinic «Into-Sana» (Odessa, Ukraine)

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

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

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

GYNECOLOGY

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

HEMOSTASIOLOGY

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

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

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

Irina M. Korsunskaya,
D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical center of dermatovenereology
and cosmetology (Moscow, Russia)

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

CARDIOLOGY

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

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

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

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

CLINICAL INVESTIGATIONS

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

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

ENDOCRINOLOGY

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

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

CLINICAL PHARMACOLOGY

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

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

NEUROLOGY

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

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

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

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

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

OTORHINOLARYNGOLOGY

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

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

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

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

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

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

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

PULMONOLOGY

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

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

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

UROLOGY

Vladimir V. Borisov
D. Sci. (Med.), Prof., Russian of society urology (Moscow, Russia)

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

Кто Вы, доктор Бьяншон? (о болезни Оноре де Бальзака)

Л.И. Дворецкий

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

Аннотация

В статье рассматриваются клинические проявления и течение заболевания знаменитого французского писателя Оноре Бальзака. Проводится анализ трактовки возможных причин и лечения заболевания. Обсуждаются различные диагностические гипотезы и причины смерти Бальзака, методы лечения его заболевания, использовавшиеся во французской медицине XIX в. Анализ истории болезни Бальзака позволяет воссоздать его клинический образ с позиций современной медицины. Особое внимание обращено на отношение Бальзака к врачам, изображенным на страницах его произведений, наделенных многими ценными человеческими качествами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, хронический бронхит, кровопускания, гангрена, Ж. Наккар.

Для цитирования: Дворецкий Л.И. Кто Вы, доктор Бьяншон? (о болезни Оноре де Бальзака). Клинический разбор в общей медицине. 2021; 7: 6–15. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00083

Who are you, Doctor Bianchon? On Honoré de Balzac's illness and death

Leonid I. Dvoretsky

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

Abstract

The paper explores clinical manifestations and the course of the disease in Honoré Balzac, the famous French writer. Interpretation of possible causes and the disease treatment is analyzed. The various diagnostic hypotheses, the cause of Balzac's death, and the treatment methods for his disorder, used in the 19th century French medicine, are discussed. The analysis of Balzac's medical history makes it possible to reconstitute the clinical features in terms of modern medicine. Particular attention is paid to the Balzac's attitude to the doctors, represented within the covers of his books, dowered with many valuable human qualities.

Key words: arterial hypertension, heart failure, chronic bronchitis, bloodletting, gangrene, Jean-Baptiste Naccard.

For citation: Dvoretsky L.I. Who are you, Doctor Bianchon? On Honoré de Balzac's illness and death. Clinical review for general practice. 2021; 7: 6–15. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00083

Бальзак был то святым, то каторжником, то честным, а то подкупленным судьей, министром, светским щеголем, куртизанкой, герцогиней и всегда – гением.

Андре Моруа

В августе 1850 г. в одном из парижских особняков на улице Фортюне (франц. fortune – счастливый; рис. 1) умирал один больной, для которого этот дом по трагическому стечению обстоятельств оказался отнюдь не самым счастливым. Его лечившие врачи исчерпали все возможности тогдашней медицины и не питали уже никаких надежд не только на выздоровление, но и на малейшее улучшение состояния пациента. Сознание его было сильно помутнено, но в редкие минуты просветления он призывал на помощь некоего доктора Бьяншона: «Позовите Бьяншона, только он может спасти меня», – твердил этот безнадежно больной человек.

Умирающим был Оноре де Бальзак, признанный литературный мэтр, создатель знаменитой «Человеческой комедии», воплотившей в себе все грани челове-

Рис. 1. Дом в Париже, где жил и умер Оноре де Бальзак. Улица Фортюне (ныне ул. Бальзака).

Fig. 1. House in Paris where Honoré de Balzac lived and died. Avenue Fortunée (now Rue Balzac).



ческих качеств, мыслей, страстей, поведения, взаимоотношений. Вот что писал сам писатель о своем замысле, осуществление которого в течение многих лет

стоило ему здоровья и жизни: «Мое произведение должно вобрать в себя все типы людей, все общественные положения, оно должно воплотить социальные сдвиги так, чтобы ни одна жизненная ситуация, ни одно лицо, ни один характер, мужской или женский, ни один образ, ни одна профессия, ни чьи-либо взгляды, ни одна французская провинция, ни что бы то ни было из детства, старости, зрелого возраста, из политики, права или военных дел не оказалось забытым».

А кто же был тот доктор Бьяншон, на которого умирающий возлагал такие надежды? Нет, этот доктор не входил в круг лечащих врачей Бальзака. Более того, он даже ни разу не осматривал больного, не назначал никакого лечения и вообще не общался с ним, как врач с пациентом. Так кем же тогда является доктор Орас Бьяншон? Чтобы ответить на этот вопрос и прояснить возможную связь между упомянутыми персонажами, нам потребуется анализ жизни и творчества великого романиста с позиций его психофизического состояния, взаимоотношений с современниками, влияния социально-политической ситуации, личной жизни, болезней и других факторов на состояние здоровья и творчество Бальзака.

Истоки психической нестабильности Бальзака возможно уходят в детские годы, которые прошли не в родительском доме, без материнского внимания и заботы. Недаром сам Бальзак позднее напишет, что «в детстве у меня не было матери». В то же время бесконечные требования матери послушания от сына, непомерная жесткость «во благо» воспитания отравляли детские годы Оноре, что тоже наложило свой отпечаток на его психическое состояние. Мать отличалась некоторыми психопатическими чертами, которые побудили детей, предположивших у нее душевное заболевание, обратиться за советом к врачу. «О нет, ответил врач – она не сумасшедшая. Она только злюка», – таков был врачебный вердикт. Писатель А. Моруа, автор замечательной книги об О. Бальзаке, приводит слова одного из его героев, относя их именно к самому писателю: «Каким физическим или духовным недостатком вызвал я холодность матери? Чему я обязан своим появлением на свет?».

Родившийся 20 мая 1799 г. в Туре, Оноре до четырех лет воспитывался кормилицей, которую сменила гувернантка, а затем путь молодого Бальзака лежал в частный пансион, Вандомский колледж, парижский пансион Лепитра, юридический факультет Сорбонны. Особенно врезались в память годы, проведенные в Вандомском колледже отцов-ораторианцев (религиозный орден, члены которого не принимают монашеский обет). Эти годы Бальзак вспоминал с неослабевающим ужасом. Полное отсутствие свободы, муштра, физические наказания нанесли ему непреодолимую душевную травму. Так, однажды юношу наказали «деревянными штанами», которые очень напоминали средневековые колодки, после чего у бедняги стали появляться признаки нервного расстройства. Очевидно, его состояние встревожило родителей, и они срочно забрали сына из

колледжа. Трудно сказать, какое психическое расстройство было в то время у Оноре и какой диагноз ему был поставлен. Но известно, что у Бальзака развилось сомнамбулическое состояние: он бродил по дому с отсутствующим взглядом, ничего не слыша вокруг, с трудом возвращался к реальности, замедленно отвечал на вопросы. В этот период, по воспоминаниям сестры, он был очень замкнутым, мало говорил. Возможно, состояние некоторой отрешенности, аутичности являлось проявлением тяжелого невроза, вызванного пребыванием в колледже. Однако суицидальная попытка юного Бальзака на мосту через Луару в 1814 г. свидетельствует о более тяжелом психическом расстройстве, возможно с признаками депрессии. Неизвестно, лечился ли Оноре в этот период, но нет сомнений в том, что он наблюдался врачами. Врачебное наблюдение за семьей Бальзаков проводил Жан-Батист Наккар, профессор, секретарь Королевского медицинского общества Франции, ставший впоследствии другом семьи и особенно самого писателя. Постепенно Оноре вышел из состояния подавленности и отрешенности, продолжил учебу в другом учебном заведении, которое окончил без особых успехов и начал работать на юридическом поприще.

Следует упомянуть, что травмы, полученные им в детстве и преследовавшие всю жизнь, отразились в поведении, последующих привязанностях, психическом состоянии и, конечно, на творчестве. Немалую травму испытал молодой писатель после гильотинирования дяди, брата отца, за убийство беременной крестьянки. После душевного потрясения Оноре Бальзак, будучи уже к тому времени известным писателем, решительно прибавил приставку «де» к своей фамилии, чтобы отмежеваться от нежелательного родства.

Отзвуки психической нестабильности О. Бальзака прозвучали позже. Так, в 1832 г. один из исследователей жизни Бальзака описывал некоторые поведенческие и психические нарушения у писателя: «У него развиваются словесные нарушения, зрительные и слуховые галлюцинации, которые уже невозможно было рассматривать только в контексте “художественных” фантазий. Кроме того, у Бальзака в это время определяют симптом парафазии, т.е. неправильного произнесения звуков или замены одних слов другими близкими по значению и звучанию. Писали и о кратковременной потере памяти. Александр Гумбольдт (“научный сплетник”, как его называли) попросил друга-психиатра познакомить его с одним из своих пациентов. На обеде наряду с пациентом оказался и Бальзак. Он производил достаточно странное впечатление одеянием и непонятной речью – как бы с полным ртом» (Г. Робб. Жизнь Бальзака. 2014).

Друг Бальзака, литератор Л. Гозлан, вспоминает неожиданный приход писателя к нему в ночное время с предложением отправиться на восток, где Великие Моголы, по его словам, открыли гору из золота. Он обещал другу гору бриллиантов. Получив отказ, повалился на пол и тотчас уснул на ковре. Утром к ночному происшествию не возвращался. По мнению некоторых исследо-

вателей, у Бальзака в 1832 и 1846 гг. наблюдались симптомы психического заболевания. И хотя определенный диагноз не ставился, специалисты приходят к выводу, что Оноре де Бальзак был акцентуированной личностью.

Между тем, обращала на себя внимание особенность «психического нездоровья» Бальзака, заключавшаяся, к счастью, в полной сохранности сознания, работы мысли, интеллекта. Как будто речь шла о своеобразном психическом заболевании, не затрагивающем личность в целом. Трудно представить себе пораженного недугом человека, блуждающего в тревожной задумчивости по городу и замку в Саше, сознающего свое нездоровье и продолжающего творить, не скрывая при этом свои беды и страдания. Все это является, пожалуй, непознанным человеческим и медицинским феноменом. В попытках разобраться в своем состоянии Бальзак дает почти профессиональное описание своих психологических проблем на страницах романа «Луи Ламбер», в котором у героя угадываются признаки собственного страдания писателя. Исследователи считают этот роман в значительной мере автобиографическим, а в самом Луи Ламбере узнают «alter ego» автора. Это является классическим примером создания клинического образа в литературе, служащего для читателя предметом анализа и выстраивания всевозможных ассоциаций с личностью автора.

В 1832 г. в жизнь Бальзака вошла незнакомка, пославшая ему 28 февраля письмо за подписью «Чужестранка». Автор письма восхваляла талант Бальзака: «Ваша душа прожила века, милостивый государь, а между тем меня уверили, что Вы ещё молоды, и мне захотелось познакомиться с Вами... Когда я читала Ваши произведения, сердце моё трепетало; Вы показываете истинное достоинство женщины, любовь для женщины – дар небес, божественная эманация; меня восхищает в Вас восхитительная тонкость души, она-то и позволила Вам угадать душу женщины». 7 ноября пришло второе письмо от Чужестранки, которая, по-прежнему, не открывала своего имени, но обещала писать регулярно и просила опубликовать в газете «Котидьен» (единственной французской газете, разрешенной в России) объявление, подтверждающее получение этого письма. Бальзак выполнил ее просьбу, после чего Чужестранка, наконец, раскрыла свое инкогнито. Это была 32-летняя польская помещица и русская подданная Эвелина Ганская (рис. 2), родившаяся в семье сенатора Адама Ржевуского и его жены Юстины Рдуловской. Первым мужем Эвелины был Вацлав Ганский (1782–1841), предводитель дворянства на Волыни и кавалер многих орденов, владелец усадьбы в селе Верховне.

Эпистолярный роман Бальзака и Ганской продолжался около 10 лет, хотя в октябре 1833 г. они впервые увиделись в швейцарском городе Невшателе. А во Франции в это время у Бальзака был еще один, более «плодотворный» роман с писательницей Maria Du Fresnay, который завершился рождением дочери Marie-Caroline Du Fresnay, прожившей без малого целый век.

Рис. 2. Ф.Г. Вальдмюллер. Портрет Эвелины Ганской. 1835 г.
Fig. 2. F.G. Waldmüller. Portrait of Ewelina Hanska. 1835.



В 1955 г. журналист и историк Roger Pierrot встретился с внуком Marie-Caroline Du Fresnay, получив доказательства родственной связи Бальзака и Marie-Caroline Du Fresnay (рис. 3) в виде статуэтки Жирардона и посвящения «Евгении Гранде», которые хранятся в настоящее время в парижском доме-музее Бальзака.

В 1841 г. Эвелина овдовела, но еще долго не могла выйти замуж за Бальзака, поскольку по законам Российской империи дать разрешение на вступление в брак с иностранным подданным и на вывоз за границу родового состояния мог дать только сам император. В сентябре 1847 г., несмотря на свою болезнь, Бальзак решил ехать в имение Ганской Верховню. Однако вскоре вернулся в Париж ни с чем – Ганская отказалась выйти за него замуж. Но романист был весьма настойчив и в сентябре 1848 г. вновь посетил Верховню. Теперь это был уже постаревший и больной человек. На этот раз Ганская, увидев беспомощность Бальзака, да и сама уставшая от одиночества, решила на брак. И вот 14 марта 1850 г. Бальзак, будучи уже тяжело больным, обвенчался с Эвелиной в костеле святой Варвары в Бердичеве. В тот же день Оноре написал своему близкому другу мадам Карро: «Только Вы должны узнать от меня о счастливой развязке великой и прекрасной драмы сердца, длившейся шестнадцать лет. Три дня тому назад я женился на единственной женщине, которую любил, которую люблю ещё больше, чем прежде, и буду

Рис. 3. Marie-Caroline Du Fresnay (1834–1930), дочь Оноре Бальзака.
Fig. 3. Marie-Caroline Du Fresnay (1834–1930), Honoré Balzac's daughter.



любить до самой смерти». К сожалению, на совместную жизнь супругам было отведено лишь пять месяцев, которые превратились в некую пытку для ухаживающей за больным мужем Эвелины и мучения для несчастного Оноре.

Вернемся на десятилетие назад, чтобы попытаться понять причину и характер болезни, ставшей для Бальзака роковой и не позволившей вкусить в полной мере плоды долгожданного супружества. Образ жизни писателя не мог не привести к тяжелым нарушениям состояния его здоровья. Вот что пишет сам Бальзак из Италии своей сестре в 1833 г. по поводу своего времяпрепровождения: «Я снова начал трудовую жизнь. Ложусь в шесть, сразу после обеда. Потом животное переваривает пищу и спит до полуночи. Огюст приносит мне чашечку кофе, после которого голова работает бесперебойно до полудня. Бегу в типографию отнести рукопись и забрать гранки, чтобы заставить животное двигаться, а оно клюет носом на ходу. По двенадцать часов водишь черным по белому, сестричка, и за месяц такого существования набирается немало сделанной работы. Бедное перо! Ему бы надо быть алмазным, чтобы не снашиваться от таких трудов. Умножить славу хозяина по немецким рецептам, дать ему со всеми расквитаться, а потом в один прекрасный день доставить ему отдых на склоне холма – вот его задача». Потребле-

ние колоссального количества кофе, курение, изматывающий труд, недостаточное время для сна при наличии к тому же избыточного веса – все это предопределяло практически неизбежность развития сердечно-сосудистой патологии. Как высказывался известный русский патолог И.В. Давыдовский: «Сердечно-сосудистые заболевания не случайны для заболевшего... Они характеризуют человека как бесконечно деятельное существо».

Клинические события не заставили себя долго ждать. 26 июня 1836 г. «во время прогулки Бальзак почувствовал прилив крови к голове, шаткость походки, неустойчивость и головокружение. Он потерял сознание и упал. Обморок длился не долго, на следующий день он чувствовал лишь легкую слабость. Но после этого случая привычными стали жалобы на головные боли». Этот «обморок» без признаков стойких неврологических нарушений был ничем иным, как транзиторным нарушением мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертензии (гипертонический криз?). Дальнейшее течение заболевания подтверждало такое предположение. Риск повторных сердечно-сосудистых событий казался реальным и семейному врачу писателя Жану Батисту Наккару (1780–1854), по совету которого Бальзак писал, поставив ноги в горчичную ванну («профилактика» кровоизлияния в мозг!). По некоторым сведениям, в этом же году (1837) отмечаются клинические признаки хронического бронхита, не оставившие его до конца жизни.

В июле 1843 г. Бальзак прибывает на пароходе в Россию для встречи с овдовевшей к тому времени Эвелиной Ганской и останавливается в Санкт-Петербурге на Большой Миллионной (ныне улица Халтурина) в доме Титова. Официальные круги Петербурга оказали ему холодный прием, а встретившись с Ганской после восьми лет разлуки, Бальзак оказался в кругу польской знати, презрительно относившейся к русской культуре. Этим можно объяснить тот факт, что, пробыв в Петербурге около двух месяцев, Бальзак не встречался ни с кем из русских писателей. А те люди, с которыми он общался в светских салонах Петербурга, были далеки от постижения истинной сущности и значения личности французского романиста.

В Санкт-Петербурге его состояние ухудшается, а по возвращению во Францию Бальзаку становится совсем худо. Его осматривает доктор Наккар и почему-то ставит диагноз «воспаление мозга» (?). Дело в том, что Наккар считался специалистом по заболеваниям мозга, возможно, потому что в свое время написал книгу «Новая физиология мозга», которой увлекался сам Бальзак и которая посвящена учению Галля. Австрийский анатом и врач Франц Галль (1758–1828) основатель учения о френологии, согласно которому психические свойства человека (ум, память и др.) локализируются в определенных участках головного мозга, которым соответствуют «шишки» и другие рельефы на поверхности черепа. Ф. Галль положил начало теориям, в которых именно кора головного мозга, а не его желудочки стала

рассматриваться как субстрат психической деятельности человека. Более того, Ф. Галль пытался установить связь психических заболеваний с определенными участками мозга.

Трудно сказать, какие были основания для диагноза «воспаление мозга» у Бальзака. Более вероятно, что могли обсуждаться с современных позиций такие состояния, как «гипертоническая» энцефалопатия, гипоксическая энцефалопатия на фоне обострения хронического бронхита (хроническая обструктивная болезнь легких?), общемозговая симптоматика на фоне какой-то инфекции (?) и др. Можно предполагать, что Бальзак жаловался на сильные головные боли вследствие артериальной гипертензии, которые постоянно преследовали его и о которых постоянно упоминалось в биографических и патографических материалах. В комментариях к сборнику «Оноре Бальзак. Воспоминания современников» врачебная мысль идет еще дальше – высказываются диагностические концепции о наличии у Бальзака «хронического менингита» (?). В феврале 1844 г. у Бальзака возникает носовое кровотечение, длившееся около двенадцати часов, что, наиболее вероятно, было клиническим проявлением гипертонического криза. В этом же году развивается желчная колика с «разлитием желчи», что с большой долей вероятности позволяет предполагать наличие у писателя желчнокаменной болезни, осложнившейся механической желтухой вследствие закупорки камнем общего желчного протока. Впрочем, дальнейшее течение заболевания свидетельствовало о благополучном разрешении механической желтухи.

Спустя год, писатель начинает жаловаться на одышку и ощущение перебоев в области сердца, т.е. появляются клинические признаки сердечной патологии. Работоспособность Бальзака падает, не помогает даже любимый кофе. Изменения в состоянии здоровья поначалу заслоняются «пестротой» жизни, происходят медленно, но неумолимо. Как писал российский интернист Б.Е. Вотчал, «гипертоник на одышку, заметную даже для окружающих, не обращает внимания». Вес 1847 г. Бальзак чувствует себя особенно плохо: к одышке присоединилось ночное удушье, что вынуждает его спать полусидя, т.е. появляется симптом ортопноэ – столь характерный признак левожелудочковой сердечной недостаточности, развившейся у больного артериальной гипертензией. Один из биографов пишет, что в это время Бальзак становится неработоспособным, причем не из-за домашних хлопот, посетительниц, покупок и мечтаний о браке с Э. Ганской, а из-за своего тяжелого заболевания, с чем трудно не согласиться.

К тому же в это время заболевает и умирает его друг Фридерик Сулье, которого беспокоила одышка, отеки на ногах и у которого врачи диагностировали болезнь сердца, обозначенную ими как «гипертрофия сердца». Разумеется, Бальзаку приходит мысль о наличии и у него подобной болезни, тем более что одышка и перебои сердца у Бальзака усиливаются. Кроме того, писатель замечает, что ухудшение часто происходит после

обильной трапезы. О подобной связи писал кардиолог В.Е. Незлин: «Иногда, например, чрезмерно обильный ужин служит толчком к развитию сердечной недостаточности, в частности, таких осложнений, как острый отек легких и мерцание предсердий». Бальзак демонстрирует и еще один важный симптом – ему стало трудно подниматься по лестнице. Он пишет: «Я с трудом преодолеваю пятнадцать ступенек, ползу медленно, как улитка». Одышка при движениях «это вообще наиболее ценный... ранний симптом сердечной недостаточности» (Г.Ф. Ланг). Постепенно перебои сердца исчезли, ему, как будто, становится легче, и Бальзак отваживается на поездку в Россию. Однако конец 1848 г. и почти весь 1849 г. он был прикован к постели, приступы удушья участились и стали возникать при самой незначительной нагрузке. Во время пребывания на Украине его лечили два местных врача – отец и сын Кноте, ученики знаменитого клинициста И.П. Франка. Они поставили ему диагноз «гипертрофия сердца» и все мероприятия были направлены на то, чтобы «восстановить затрудненное кровообращение и очистить загустевшую кровь». Заметим, что подход к лечению мало чем отличался от современных принципов патогенетической терапии подобных больных – лечение сердечной недостаточности и профилактика тромбоэмболических осложнений. Правда, сущность «гипертрофии сердца» врачи понимали иначе и связывали болезнь с поражением клапанов сердца. Об этом можно судить по заключению французских эскулапов, убеждавших Бальзака лечиться семь или восемь месяцев, «чтобы клапаны сердца вновь обрели эластичность». Вероятно, при аускультации сердца писателя выслушивались некие шумы, которые уже тогда уверенно связывали только с органическим поражением клапанного аппарата сердца. В Верховне Бальзак перенес так называемую молдавскую лихорадку, характерную для этих мест, и проболел почти два месяца, что не могло не отразиться на состоянии сердечной деятельности. Состояние Бальзака усугублялось ежегодными обострениями хронического бронхита. Такое обострение настигло его и зимой 1849/1850 гг. Поразительно, что в таком состоянии Бальзак едет в Бердичев, где, наконец, венчается с Э. Ганской. По возвращении в Париж был немедленно вызван доктор Наккар, который с ужасом увидел, что «его пациент не в силах подняться по двадцати ступенькам, что его мучит удушье, что он не может стоять и все присаживается» (А. Моруа, 1993). И хотя в глубине души Наккар понимал, что нельзя прожить до старости, «когда еженощно сжигаешь свою жизнь», он собирает 30 мая 1850 г. консилиум, в котором принимают участие самые маститые парижские врачи того времени (рис. 4):

– П. Фуке (Pierre Éloi Fouquier, 1776–1850), профессор клинической медицины и хирург клиники Шарите, врач-консультант короля Луи-Филиппа.

– П. Рейе (Pierre François Olive Rayet, 1793–1867), член академии Медицины Франции, лейб-медик Карла X и короля Луи-Филиппа.

Рис. 4. Участники консилиума у постели О. Бальзака в мае 1850 г.
Fig. 4. Council participants at H. Balzac's bedside in May 1850.



П. Фукье



П. Рейе



Ф. Ру



П. Луи

– Ф. Ру (Philibert Joseph Roux, 1780–1854), профессор хирургической клиники госпиталя Hôtel-Dieu, преемник знаменитого Гийома Дюпоитрена, явившегося прототипом доктора Деплена в «Шагреневой коже». Ф. Ру был известен как весьма искусный хирург, который впервые произвел и описал операцию, известную под названием «стафилографии» (зашивание расщелин мягкого неба).

– П. Луи (Pierre-Charles-Alexandre Louis, 1787–1872), выдающийся французский клиницист и патолог, врач госпиталя Hôtel-Dieu, основатель «доказательной медицины».

Быть может, в какое-то другое время тщеславному Бальзаку польстило бы, что его лечат те же врачи, что и французских коронованных особ. Но теперь этот факт не имел для него существенного значения.

Собравшиеся у постели больного врачевные знаменитости пришли к следующему заключению: «Застарелый сердечный недуг, столь часто усугублявшийся работой ночами, и, употреблением, вернее, злоупотреблением кофе,... – этот недуг принял теперь новый, необратимый характер». Было решено прибегнуть к традиционному методу лечения – «очищению крови» разными способами (кровопускания, пиявки, надрезы), а также слабительные, мочегонные, отвары пырея.

История кровопускания насчитывает несколько тысячелетий. Такой «лечебный метод» был известен в Древней Индии и Древнем Китае, его использовали знаменитые врачи античности Гиппократ и Гален, доктора средневекового Запада и Востока. В Европе вплоть до конца XIX века кровопускание было массовым терапевтическим и профилактическим средством. Гиппократ советовал кровопускание при простуде, ветрах, внезапной потере речи, гангрене, водянке с кашлем, трещинах в черепе, опухании яичек, боли и бурчании в животе. Гален добавлял к этому списку апоплексию и мигрень, а врачи Средневековья – эпидемические и ду-

шевные болезни. Для каждой болезни имелись свои «клинические рекомендации», касающиеся места и характера кровопускания, количества процедур и объема выпущенной крови. В XIX веке многие французские врачи оказались приверженцами пропагандируемых профессором Франсуа Бруссе кровопусканий в больших количествах при самых различных заболеваниях. Однако рекомендованные Ф. Бруссе кровопускания не всегда приводили к ожидаемым эффектам, а для многих больных оказывались фатальными. О Бруссе говорили, что он пролил больше французской крови, чем Бонапарт.

Подобное направление в медицине, получившее название «бруссеизм», оказало сильное влияние на медицинское образование и терапевтические подходы того времени. Естественно, что французские врачи, участвующие в лечении Бальзака, не могли не быть приверженцами метода, пропагандируемого их соотечественником. Авторитет Бруссе и его популярность в обществе были настолько непререкаемы, что он стал прототипом одного из литературных героев самого Оноре де Бальзака. В романе «Шагреневая кожа» внешний облик одного из трех докторов, участвующих в консилиуме у постели больного Рафаэля, списан с профессора Бруссе и носит созвучную фамилию Бриссе. Вот и герою романа Рафаэлю «...в результате консилиума доктора единогласно признают необходимым немедленно поставить на живот пиявки и приступить к лечению как физической, так и духовной сферы...». Эти строки невольно рожают мистические ассоциации с тем, что впоследствии случилось с Бальзаком. Писатель словно предвидел все то, что будет происходить с ним в последние дни его жизни, и выстроил некий алгоритм будущих действий для консилиума медиков, призванных заниматься его лечением.

Как пишет сестра писателя Лора Сюрваль: «Этим утром нашему бедному Оноре делали кровопускание.

После этого ему стало легче. Наш обожаемый доктор [Наккар] пришел взглянуть на него сегодня утром. И нашел кровь очень воспаленной, даже с желчью. Но выглядел он вполне удовлетворенным, и надежда, которую я читаю у него на лице, придает мне сил, смелости и терпения, которые, казалось, мне не свойственны». Об этом же пишет и своей дочери 7 июня обрадованная Эвелина Ганская: «Лечение, которое ему предписано, дало счастливые результаты. Прошел бронхит, глаза начинают видеть, нет обмороков, приступы удушья, которые почти не прекращались, стали реже». Бальзак 20 июня продиктовал жене письмо Теофилю Готье: «Сегодня я, наконец, избавился от бронхита и болей в печени. Таким образом, наблюдается улучшение. С завтрашнего дня начнется атака на действительно вызывающую озабоченность болезнь, гнездящуюся в сердце и легких. Меня обнадеживают по части выздоровления, но я все еще должен прикидываться мумией, лишенной возможности говорить и шевелиться, так продолжится не менее двух месяцев». Не исключено, что за «бронхит», нередко упоминавшимся современниками и самим писателем, принимались симптомы левожелудочковой сердечной недостаточности. В пользу такого предположения свидетельствует улучшение состояния больного именно после кровопусканий, о чем пишет и Э. Ганская, и сам писатель («избавился от бронхита и болей в печени», «бронхит прошел» и т.д.). Впрочем, нельзя исключить наличие у Бальзака коморбидности, т.е. сочетания артериальной гипертензии с хроническим бронхитом, а возможно даже хронической обструктивной болезнью легких (курение сигар) или «пиквикского синдрома» на фоне избыточной массы тела.

Вскоре после временного улучшения состояние вновь ухудшилось, о чем Эвелина сообщает сестре писателя Лоре Сюрвиль: «Вытяжной пластырь, на который я возлагала столько надежд, обострил его нервы до последней степени. Вчера у него даже была температура. Сегодня жар спал, его сменил полный упадок сил и сонливость... Боль в правом боку стала сильнее. Создается впечатление, что клизмы только обострили ее, муж по-настоящему страдает от нестерпимых мучений. Осмелюсь просить вас прийти после обеда, должно быть, ему совсем плохо, раз он сам попросил меня об этом...».

Девятого июля доктор Наккар диагностировал у больного перитонит и назначил пиявки на живот, о чем Лора Сюрвиль, доверявшая медикам гораздо меньше, чем ее невестка, писала матери 11 июля: «Доктор [Наккар] решительно поставил за три раза сто пиявок на живот страдающему водянкой человеку, утверждая, что эта болезнь, быть может, к лучшему и способна привести к чудесным результатам». Возникает вопрос, действительно ли диагностированный Наккаром «перитонит» был связан с воспалительным процессом в брюшной полости (острый холецистит на фоне желчнокаменной болезни, осложненный перитонитом?) или имеющиеся симптомы (боли из-за растяжения капсулы печени вследствие застоя в ней, жидкость в

брюшной полости – асцит) являлись проявлением правожелудочковой сердечной недостаточности, что в данной ситуации кажется более вероятным. Так или иначе, бедный Бальзак покорно соглашался на всякие процедуры, назначение лекарств, снова начинал надеяться и даже иронизировал над отечностью своих ног. Но, по видимому, лечащего врача Бальзака тоже мучили диагностические сомнения относительно механизма и причины так называемого перитонита. При очередном осмотре больного доктор Наккар трактует отек живота и конечностей как результат «белкового истощения» (очевидно, речь идет о гипопроотеинемическом отеке, чаще встречающегося при заболевании почек). Бальзаку делаются «пункции» мягких тканей живота, конечностей для удаления «отечной жидкости». Об этом сообщает в письме к матери Бальзака его племянница, Валентина Сюрвиль: «Дяде сделали несколько пункций, струилась вода: разве это брюшная водянка? Решительно мне кажется, что доктор ничего в этом не понимает». Сама Лора Сюрвиль, сестра писателя, добавила: «Я далека от того, чтобы считать, будто моему брату лучше. Он страшно опух, задыхается, у него совсем нет аппетита, он умирает от жажды. Господин Кордые сделал два укола в две припухлости, размером с голову. Оттуда вышел тазик воды, и вода все еще течет. Сегодня утром предприняли надрез на другой ноге, хотя вода и так сочится из ранки, которая образовалась вследствие паровых ванн и царапины о кровать. Очень боюсь, что дойдет и до пункции живота, а так как вода сочится, заговорят о брюшной водянке и т.п... На ковре стоит аппарат из каучука, вокруг – ночные горшки. Боже, как все это грустно... Если доктор не пишет тебе, то потому, что не потерял еще надежды. После пункции страдающим водянкой обычно становится легче, а затем можно поработать над тем, чтобы кровь не превратилась в воду. Как бы то ни было, случай моего брата не внушает докторам доверия: светила постановили, что у него болезнь сердца. Месяц спустя господин Леруае заявил, что речь идет только о водянке... но неизвестно, о какой. Бедные больные, до чего же ваша жизнь зависит от докторов!». Но не меньшего сочувствия заслуживали и сами доктора, чьи представления о таком заболевании, как у Бальзака, механизмах развития многих симптомов, а также о способах воздействия на эти симптомы казались несовершенными, не отвечающие современным представлениям. Ведь лечение было в основном симптоматическое, хотя назначение препаратов наперстянки и даже кровопускания можно отнести к патогенетическим методам лечения сердечной недостаточности. Анализ текста этого письма позволяет не только представить и оценить состояние писателя, но и понять трактовку отдельных симптомов врачами и их представление относительно сущности некоторых заболеваний, в частности сердечной патологии.

В начале июля 1850 г. произошло событие, которое ускорило наступление и без того приближающегося летального исхода. Подходя к своему «больничному ложу», Бальзак ударился левой ногой о ножку кровати,

после чего из мягких тканей его отеочной конечности стала сочиться жидкость, а вскоре рана нагноилась. В письме, продиктованном своему поверенному Огюсту Фессару, писатель сообщает: «Кресло, которое вам так хорошо известно, больше не для меня».

Я остаюсь в постели, сиделки помогают мне совершать телодвижения, необходимые для жизни, от которой у меня осталось только имя. Моя жена уже не справляется с тем, что взвалила на свои плечи. Наконец, страшные боли причиняет абсцесс на правой ноге. Все это я говорю для того, чтобы вы поняли, до чего дошли мои страдания. Полагаю, что все это цена, назначенная Небесами за безграничное счастье, которое дала мне моя женитьба».

Виктор Гюго, посетивший Бальзака перед смертью, приводит описание врачами ног больного, которые выглядели как «salty lard». Кожа нижних конечностей описывалась как красная, сухая, горячая (пылающая), что свидетельствовало о явных признаках инфекции мягких тканей, и вряд ли было допустимо производить пункцию. Тем не менее, поскольку «посттравматический дренаж» жидкости оказал определенный положительный эффект в отношении признаков сердечной недостаточности, было решено проводить пункции мягких тканей для удаления отеочной жидкости. Вначале проводимые процедуры позволяли удалить какое-то количество жидкости из тканей, но вскоре этот метод стал неэффективным. К тому же пункции способствовали рецидивированию абсцесса, который был вначале успешно излечен доктором Ру (один из четырех врачей, ранее участвующих в консилиуме). Неудивительно, что инфекционный процесс усугублялся и вскоре появились признаки гангрены. Начался тяжелый процесс разложения тканей, вызывающий ужасающий запах в комнате. Доктор Наккар прописал микстуру из белены и наперстянки (лечение сердечной недостаточности), посоветовал открыть окна и двери, расставить по «комнате умирающего» тарелки с карболкой.

Упоминание врача о «комнате умирающего» означало безнадежность ситуации. Бальзак задыхался, бредил и уже не знал точно, находится ли он в этом мире или присоединился к героям «Человеческой комедии», плодам его могучего воображения. Недаром во многих воспоминаниях современников отмечается, что Бальзак порой не в состоянии был провести четкую грань между реальностью и собственной фантазией вплоть до того, что начинал верить в подлинную жизнь своих персонажей. По прочтению романов Бальзака замечательный художник слова следующего поколения Ги де Мопассан напишет, что «...персонажи Бальзака, не существовавшие до него, казалось, вышли из его книг, чтобы вступить в жизнь». А Клеман де Рис не без основания скажет о Бальзаке, что он «был сыном своих произведений».

И вот в эти последние часы своей жизни, постепенно погружаясь в вечную ночь, он продолжает общаться со ставшими ему близкими персонажами, трансформируя в своем помутневшем сознании их литературный образ

в реальные личности и призывает на помощь доктора Бьяншона. Среди своих литературных героев особое внимание Бальзак уделяет Орасу Бьяншону, который впервые появляется на страницах романа «Отец Горио». Знакомство с Бьяншоном происходит в пансионе «Дом Воке», где молодой студент-медик нанимает комнату. Он изображается как компетентный и преданный своей профессии врач, заслуживающий подражания со стороны студентов-медиков и, в отличие от своих друзей, не способный заплатить любую цену за то, чтобы разбогатеть. Примечательна фраза, вложенная Бальзаком в уста Бьяншона, выделяющая его среди других врачей своим отношением к больному: «Врачи уже привычные видят только болезнь, а я, братец мой, пока еще вижу и больного». Невольно вспоминается хорошо известное медикам высказывание самого Гиппократ, что «нужно лечить не болезнь, а больного», озвученное впоследствии известным русским терапевтом Матвеем Мудровым (1776–1831). Вряд ли Бальзак был знаком с трудами М.Я. Мудрова, который, кстати, проходил обучение в Париже, но фраза Бьяншона вполне соответствовала и отражала принципы медицины, постулируемые задолго до «бальзаковской» медицинской эры. О. Бьяншон видит больного и сочувствует ему: «Лицо Ораса выдавало глубокую муку и скорбное сочувствие. Слишком недавно стал он врачом, чтобы оставаться равнодушным к мучениям больных и бесстрастно стоящих у смертного ложа; он не научился еще сдерживать слезы сострадания, которые застилают человеку глаза и не дают ему выбирать, как это должен делать полководец, благоприятный для победы момент, не слушая стонов умирающих». В повести «Побочная семья» обращает на себя внимание владение Бьяншоном навыками психолога, столь важной профессиональной черты врача. «Вы больны и должны мне позволить вылечить вас», – говорит Бьяншон графу де Гранвиллю, понимая его психологические проблемы и пытаясь вызвать к себе доверие у больного. Ведь, как говорил Гиппократ, пациент не станет доверять свою жизнь врачу, если он не уверен в нем самом и в его профессиональных качествах. Писатель подчеркивает проницательность Бьяншона при описании первых признаков заболевания отца Горио, возникшего в связи с нервным потрясением после общения с дочерьми и их непомерных требований. У рыдающего Горио возбуждение сменялось подавленностью, а затем он пожаловался: «Что-то мне давит лоб, это мигрень... Какая-то завеса закрывала мне глаза...». Вскоре появился Бьяншон и высказал предположение о возможности апоплексии, которую он пытался обосновать: «Нижняя часть его [отца Горио] лица довольно спокойна, а черты верхней, помимо его воли, дергаются кверху... Затем взгляни на его глаза: они точно посыпаны какой-то мельчайшей пылью... Эта особенность указывает на кровоизлияние в мозг». Одновременно Бьяншон пытается выяснить, что предшествовало изменению состояния больного и высказывает предположение о возможной роли стрессовой ситуации, послужившей провоцирующим факто-

ром в развитии нарушения мозгового кровообращения у отца Горио. Разумеется, рассуждения Бьяншона отражали представления самого Бальзака об огромной роли нервной системы в развитии и течении заболеваний, сформировавшиеся на основании наблюдений задолго до работ физиологов, в частности И.М. Сеченова, И.П. Павлова. «Я всегда посещаю семьи, удрученные смертью близких людей, чтобы узнать, не заболел ли кто от горя... Горе так же разрушает душу, как разрушает тело нестерпимая боль», – писал Бальзак в повести «Сельский врач».

Однако вместо Бьяншона, настойчиво призываемого Бальзаком, утром восемнадцатого августа появляется аббат Озур, которого пригласила Эвелина. Оноре уже с трудом разбирал слова священника, но взглядом благодарил его. После соборования он впал в глубокую дремоту, а вскоре погрузился в вечный сон. Художник Эжен Жиро выполнил пастелью его портрет на смертном одре. Но снять посмертную маску так и не смогли, поскольку ткани начали быстро разлагаться. Он довольствовался слепком руки. Непосредственной причиной смерти Бальзака считалась гангрена нижней конечности.

Анализируя историю болезни Бальзака и пытаясь воссоздать с позиций современной медицины его клинический образ, можно сделать некое заключение (эпикриз) о характере и течении заболевания писателя. Не вызывает сомнения, что Бальзак страдал артериальной гипертонией, протекавшей с характерными осложнениями. В пользу этого свидетельствуют постоянные головные боли, носовые кровотечения, транзиторные нарушения мозгового кровообращения, нарушения зрения. Среди факторов риска следует указать на постоянную работу писателя, ведущего изнурительный образ жизни, потребляющего колоссальные количества кофе и находящегося под постоянным «творческим аутопрессингом». Внешность Бальзака, описанная многими современниками, очень подходила для карикатур (рис. 5): «Он был плотный, полный, с квадратным туловищем и плечами, шея, грудь, плечи, бедра, конечности – мощные, щеки плотные, румяные». К тому же Бальзак был склонен к чревоугодию, обладал прекрасным аппетитом. Приводится одно из курьезных меню писателя: сотня остендских устриц, дюжина бараньих котлет, утенок с брюквой, пара жареных куропаток, рыба «sol» по нормандски. И все это уничтожалось с большим количеством вина, сладостей, фруктов! А еще Бальзак по праву может быть причислен к настоящим «кофеманам». Он употреблял огромные количества настоящего, крепкого кофе, что наряду с курением сигар, сидячим образом жизни внесло свой вклад в развитие его заболевания.

На фоне длительного течения артериальной гипертонии и отсутствия фармакологических препаратов для ее лечения постепенно развиваются признаки сердечной недостаточности, вначале левожелудочковой (одышка, кашель), а затем и правожелудочковой (отеки, асцит). Не исключено, что имели место нарушение

Рис. 5. Оноре Бальзак. Дружеский шарж Наккара. 1850 г.
Fig. 5. Honoré Balzac. Friendly caricature by Naccard. 1850.



ния ритма, поскольку наряду с одышкой писателя беспокоили перебои в сердце. Среди нарушений ритма наиболее частым у подобных больных является мерцательная аритмия, способствовавшая дополнительно развитию сердечной недостаточности.

В то время диагноз артериальной гипертонии по понятным причинам (отсутствие аппаратов, оценивающих показатели артериального давления) не фигурировал, а подменялся понятием «гипертрофия сердца», являвшейся последствием гипертонии и причиной развития сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца.

Выраженный отечный синдром у писателя осложнялся, как это часто наблюдается, ликвореей (истечением жидкости из отечных участков тела, чаще нижних конечностей), что, в свою очередь, приводит к развитию инфекционных осложнений. Поскольку в последних «листочках истории болезни» говорится о гангрене, явившейся, как считали, основной причиной смерти, то можно обсудить некоторые диагностические версии. Хотя мы не знаем точную локализацию и характер поражения (визуальная картина), очевидно развитие инфекции в месте пункции мягких тканей, о чем свидетельствуют указания на наличие абсцесса («страшные боли причиняет абсцесс на правой ноге»). Прогрессированию инфекционного процесса мягких тканей вплоть до развития гангрены могло способствовать ате-

росклеротическое поражение сосудов нижних конечностей. А если допустить вероятность наличия у писателя сахарного диабета, то поражение мягких тканей нижней конечности, обозначаемое как гангрена, можно трактовать и как «диабетическая стопа».

С учетом вышеизложенного, по нашему мнению, вполне допустима концепция метаболического синдрома (избыточная масса тела, артериальная гипертензия, а возможно и сахарный диабет). Разумеется, все наши предположения являются не более чем диагностическими версиями, не имеющими доказательств. Патологоанатомическое исследование не проводилось, а до появления термина «метаболический синдром» оставалось еще около 150 лет. И нам остается только строить догадки, какой диагноз поставил бы Бальзаку доктор Бьяншон, который еще не был знаком с «метаболическим синдромом».

При описании образа Бьяншона ощущается особое отношение Бальзака к врачам, изображенным на страницах его произведений и наделенных многими ценными человеческими качествами. «Врач – существо вдохновенное, обладающее особым даром, бог наделил его способностью проникать в сущность жизненной силы, как

пророкам он дал очи, чтобы прозревать будущее, поэту – способность воссоздавать природу, музыканту – располагать звуки гармоническим строем, прообраз которого, быть может, в мире ином!..». И все же доктор Бьяншон не воспринимается как собирательный образ. Писатель настолько сжился в своем творчестве с Орасом Бьяншоном, что тот стал не просто одним из персонажей его произведений, одним из многих представителей врачебного сословия, а вполне реальной личностью, наделенной всеми профессиональными и человеческими качествами образцового врача. Более того, он превратился для Бальзака в настоящего виртуального друга, к которому можно обратиться за врачебной помощью и который никогда ему не откажет. Именно поэтому больной писатель так ждал его в последние дни своей жизни и надеялся, что тот продлит ему жизнь хотя бы на шесть дней. Считал ли автор «Шагреневой кожи», что врач, как и шагреневая кожа, обладает властью удлинять или укорачивать его дни? «Всего на шесть – это немного... умолял он своего врача. – Я успею пересмотреть все свои 50 томов... Я могу в шесть дней дать бессмертную жизнь всему миру – тому миру, который создал». Но доктор Бьяншон так и не явился.

Литература / References

1. Моруа А. Прометей или жизнь Бальзака. Пер. с фр. Я. Лесюк, Н. Немчинова. М., 1986.
[Morua A. Prometei ili zhizn' Bal'zaka. Trans. from Fr. Ya. Lesiuk, N. Nemchinova. Moscow, 1986 (in Russian).]
2. Ларинский Н. Бесконечно деятельное существо... История болезни О. де Бальзака. 2012.
[Larinskii N. Beskonechno deiatel'noe sushchestvo... Istoriia bolezni O. de Bal'zaka. 2012 (in Russian).]
3. Лихтенштейн И. Неожиданный Оноре де Бальзак глазами врача. В кн.: Литература и медицина. Онтарио: Altaspera, 2015: 268–85.
[Likhtenshtein I. Neozhidannyi Onore de Bal'zak glazami vracha. In: Literatura i meditsina. Ontario: Altaspera, 2015: 268–85 (in Russian).]
4. Сорокина Е.Ю., Агафонова Н.Д. Медицинская тематика и терминология в художественных произведениях (на материале творчества Оноре де Бальзака). Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2016; 4: 75–8.
[Sorokina E.Yu., Agafonova N.D. Meditsinskaya tematika i terminologiya v khudozhestvennykh proizvedeniakh (na materiale tvorchestva Onore de Bal'zaka). Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk. 2016; 4: 75–8 (in Russian).]
5. Уссе А. Последние часы Бальзака. Перевод Ю. Зыбцева. В кн.: Бальзак в воспоминаниях современников. М.: Художественная литература, 1986.
[Usse A. Poslednie chasy Bal'zaka. Trans. Yu. Zybtsseva. In: Bal'zak v vospominaniakh sovremennikov. Moscow: Khudozhestvennaia literatura, 1986 (in Russian).]
6. Сюрьвил Л. Бальзак, его жизнь и произведения по его переписке. В кн.: Бальзак в воспоминаниях современников. Составление, вступ. статья И. Лилеевой. М.: Художественная литература, 1986.
[Siurvil' L. Bal'zak, ego zhizn' i proizvedeniia po ego perepiske. In: Bal'zak v vospominaniakh sovremennikov. Sostavlenie, vstup. stat'ia I. Lilevoi. Moscow: Khudozhestvennaia literatura, 1986 (in Russian).]
7. Наккар Ж.-Б. Заметки о последних днях Бальзака. В кн.: Бальзак в воспоминаниях современников. М.: Художественная литература, 1986.
[Nakkar Zh.-B. Zametki o poslednikh dnyakh Bal'zaka. In: Bal'zak v vospominaniakh sovremennikov. Moscow: Khudozhestvennaia literatura, 1986 (in Russian).]
8. Гюго В. Смерть Бальзака. В кн.: Бальзак в воспоминаниях современников. М.: Художественная литература, 1986.
[Giugo V. Smert' Bal'zaka. In: Bal'zak v vospominaniakh sovremennikov. Moscow: Khudozhestvennaia literatura, 1986 (in Russian).]
9. Octave Mirabeau. La mort de Balzac. Bibliotheque Charpentier. Fasquelle, 1907: 422–39.
10. Moulin T. Doctors in Balzac's work. Front Neurol Neurosci 2013; 31: 225–35.
11. Perciaccante A, Riva MA, Coralli A, Charlier P, Bianucci R. The Death of Balzac (1799–1850) and the Treatment of Heart Failure During the Nineteenth Century. J Cardiac Failure 2016; 22 (11): 930–3.
12. Fiese MJ. The use of Southey tubes in the treatment of edema. Stanford Med Bull 1946; 4 (2): 45–7.
13. Appelbaum Th. Balzac, témoin de la médecine du XIXe siècle. Essai de livre 2013. En coédition avec le Musée de la Médecine de l'université Libre de Bruxelles.
14. Робб Г. Жизнь Бальзака. М., 2014.
[Robb G. Zhizn' Bal'zaka. Moscow, 2014 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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

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

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.10.2021

Острые тонзиллиты у детей: нюансы дифференциальной диагностики

В.К. Таточенко

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия
tatovk@yandex.ru

Аннотация

На сегодняшний день острый тонзиллит остается самым распространенным заболеванием дыхательных путей у детей. Чаще всего заболевание отмечается у детей до 4 лет, и в этом возрасте имеет исключительно вирусную природу. У старших детей доля вирусных тонзиллитов составляет 60–80%. Однако, несмотря на эти данные, согласно результатам опроса врачей, родителей и аудита, частота назначения антибиотиков детям с острым тонзиллитом составляет 90–95%, т.е. большинство детей получают антибактериальную терапию напрасно. Важнейшей задачей практикующего оториноларинголога и педиатра становится проведение грамотной дифференциальной диагностики заболеваний глотки и миндалин. В статье рассмотрены редкие клинические случаи развития бокового глоточного абсцесса, аденовирусного тонзиллита, инфекционного мононуклеоза, синдрома Маршалла.

Ключевые слова: острый и хронический тонзиллит, стрептококк, антибактериальная терапия.

Для цитирования: Таточенко В.К. Острые тонзиллиты у детей: нюансы дифференциальной диагностики. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 7: 16–20. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00084

Acute tonsillitis in children: nuances in differential diagnosis

Vladimir K. Tatochenko

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia
tatovk@yandex.ru

Abstract

Currently, acute tonsillitis remains the most prevalent pediatric respiratory disease. The disease most often occurs in children up to 4 years of age, and in children of this age it is exclusively a viral disease; the viral tonsillitis contribution in older children is 60–80%. However, despite these figures, survey of physicians and parents, as well as audit indicate that the rate of prescribing antibiotics to children with acute tonsillitis is 90–95%, which means that the majority of children receive unnecessary antibiotic therapy. Appropriate differential diagnosis of the diseases, involving the pharynx and tonsils, is a top priority for practicing otolaryngologists and pediatricians. The paper reports rare clinical cases of parapharyngeal abscess, adenoviral tonsillitis, infectious mononucleosis, PFAPA syndrome.

Key words: acute and chronic tonsillitis, Streptococcus, antibiotic therapy.

For citation: Tatochenko V.K. Acute tonsillitis in children: nuances in differential diagnosis. Clinical review for general practice. 2021; 7: 16–20. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00084

Проблема острого тонзиллита у детей, который на сегодняшний день остается самым распространенным заболеванием дыхательных путей, сохраняет свою актуальность.

В зарубежной литературе нередко можно встретить термин «тонзиллофарингит», тогда как отечественные специалисты разделяют понятия «фарингит» и «тонзиллит». Так, для фарингита характерны першение, сухость, дискомфорт и боли в горле при глотании. При фарингоскопии обнаруживается гиперемия задней стенки глотки и небных дужек, воспаленные лимфоидные гранулы, но нет типичного для тонзиллита преимущественного воспаления небных миндалин. Острый фарингит – это заболевание вирусной природы, вызываемое риновирусами, коронавирусами, РС-вирусами, аденовирусами, гриппом и парагриппом, при котором поражается вся слизистая глотки, тогда как при тонзиллите преимущественно задействованы миндалины. Фарингит развивается при кори, краснухе, а также в результате неинфекционных воздействий: при затрудненном носовом дыхании, анемизации сосудосуживающими каплями, при постназальном синдроме.

Острый тонзиллит чаще всего отмечается у детей до 4 лет, и в этом возрасте имеет исключительно вирусную природу. У старших детей доля вирусных тонзиллитов составляет 60–80%. Причиной острого бактериального тонзиллита в 99% становится *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк серогруппы А, БГСА): острый стрептококковый тонзиллит встречается в 20–40% случаев. Однако, по данным опроса врачей, родителей и аудита, частота назначения антибиотиков детям с острым тонзиллитом составляет 90–95%, т.е. большинство детей зря получают антибактериальную терапию.

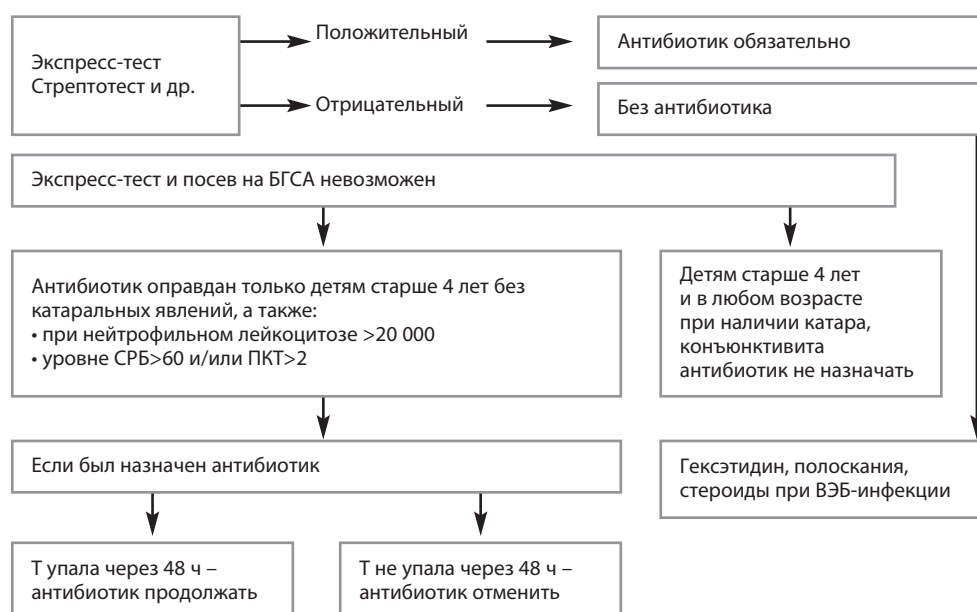
Клинические проявления вирусных и бактериальных тонзиллитов похожи по некоторым симптомам (см. таблицу): так, лихорадка и налеты встречаются при всех обозначенных заболеваниях и картина зева практически идентична, поэтому важно обращать внимание на наличие и сочетание других симптомов.

Как правило, оценка маркеров воспаления при остром тонзиллите не информативна, поскольку при упомянутых заболеваниях уровни лейкоцитов, С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина значимо не раз-

Дифференциальная диагностика БГСА и вирусных тонзиллитов <i>Differential diagnosis of GABHS tonsillitis and viral tonsillitis</i>			
	Вирусные (n=90)	Бактериальные (n=38)	Инфекционный мононуклеоз (n=53)
Лихорадка	93%	79%	83%
Налеты	80%	79%	92%
Ринофарингит	79%	5%	90%
Конъюнктивит	91%	10%	98%
Реакция лимфоузлов	28%	55%	87%
Гепатоспленомегалия	1%	–	70%
Сыпь	3%	–	17%
А.С. Дарманян, 2010.			

Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения острых тонзиллитов.

Fig. 1. Algorithm for diagnosis and treatment of acute tonsillitis.



Примечание. ПКТ – прокальцитонин, Т – температура.

личаются. Шкала МакАйзека, нередко используемая для клинической оценки фарингита, также характеризуется невысокой специфичностью: 8% при ≥ 2 баллах и 19% при ≥ 4 баллов. Сегодня популярностью пользуются экспресс-тесты для определения стрептококка группы А, которые можно проводить всем детям старше 4 лет с острым тонзиллитом, особенно больным без конъюнктивита и катаральных явлений, а также с петехиями на мягком небе.

Препаратом выбора терапии стрептококкового тонзиллита становится амоксициллин (50 мг/кг/сут в течение не менее 10 дней). Получавшим ранее антибиотикотерапию для подавления ко-резистентности флоры рта можно назначить амоксициллин/клавулановую кислоту (50 мг/кг/сут). Для повышения комплаентности можно использовать цефиксим (8 мг/кг/сут), цефуроксима аксетил (30 мг/кг/сут) курсом 5–7 дней. Макролиды не стоит назначать для лечения БГСА, поскольку в литературе описано развитие ревматизма после терапии. Макролиды используют только при ал-

лергии ко всем β -лактамам (джозамицин 40 мг/кг/сут 7-мидневым курсом).

В помощь практикующему врачу представим алгоритм диагностики и терапии острых тонзиллитов (рис. 1). Выбор схемы лечения основывается на результатах экспресс-теста, в случае невозможности его проведения антибактериальная терапия может быть использована только в определенной ситуации.

К местным осложнениям бактериального тонзиллита относят: перитонзиллярный абсцесс, проявляющийся повышением температуры тела, односторонними болями в горле и выпячиванием миндаины, мышечным спазмом, тризмом; заглоточный абсцесс (повышение температуры, затрудненное глотание, слюнотечение, спастическая кривошея, боль в горле или шее, глухость голоса, иногда – выпячивание задней стенки глотки); болезнь Лемьера (инфекция окологлоточного пространства с септическим тромбофлебитом внутренней яремной вены, начинается с тонзиллита, внезапного подъема температуры, мышечной кривошеи, характе-

ризуется метастатическим поражением легких с плевральным выпотом); синдром Гризеля, характеризующийся подвывихом сочленения позвонков С 1–2 у детей с врожденными дефектами вследствие воспалительного отека окружающих тканей при тонзиллите и острой респираторной вирусной инфекции (проявляется болезненностью при поворотах головы и сгибании шеи, мышечной кривошеей).

При абсцессах и флегмонах внутривенно вводят антибиотики – амоксициллин/клавулановую кислоту 100 мг/кг/сут или цефтриаксон (внутривенно, внутримышечно) 80 мг/кг/сут с клиндамицином 30 мг/кг/сут (или с метронидазолом, или с аминогликозидом). Показано, что такое лечение проходит успешно и без дренирования очага, но при неэффективности терапии или развитии дыхательных нарушений операция обязательна. При синдроме Лемьера вводят цефтриаксон 100 мг/кг/сут и метронидазол 40 мг/кг/сут (или клиндамицин 40 мг/кг/сут) или меропенем 60 мг/кг/сут внутривенно. Детям с синдромом Гризеля помимо лечения инфекции требуется ортопедическая помощь – иммобилизация шеи жестким воротником.

Клинический случай 1

На приеме девочка 12 лет. Беспокоит лихорадка 39 °С в течение 5 дней, боль в горле. Катаральных явлений нет. Подчелюстные лимфоузлы болезненны, увеличены до 2–3 см.

Общий анализ крови: лейкоциты – $12,2 \times 10^9/\text{л}$, СРБ – 146 мг/л, прокальцитонин – менее 0,5 нг/мл.

Стрептотест +++, в посеве обильный рост *Streptococcus pyogenes*.

На основании возраста, клинической картины, показателей анализа крови выставлен предположительный диагноз: стрептококковый тонзиллит.

Лечение: амоксициллин (50 мг/кг/сут, 10 дней), спрей гексэтидин.

Отмечено купирование лихорадки через 12 ч от старта терапии.

Клинический случай 2

На приеме ребенок в возрасте 2,5 года. Начало заболевания острое, жалобы на температуру 38,8 °С, боль в области левого уха. Получал симптоматическое лечение без отоскопии. На 3-й день состояние ухудшилось, на фоне высокой лихорадки появились боли в области шеи, отказ от еды, слюнотечение.

При поступлении: состояние тяжелое, частота дыхательных движений – 32 в минуту, частота сердечных сокращений – 135 уд/мин, боль в области шеи слева, боль при глотании, отек щеки, шейные лимфоузлы увеличены слева до 3 см. Зев гиперемирован, отечность и выбухание левой миндалины. По другим органам и системам без патологии.

Общий анализ крови: лейкоцитоз – $25 \times 10^9/\text{л}$.

Предварительный диагноз: паратонзиллярный абсцесс, назначена компьютерная томография (КТ) для уточнения диагноза.

После проведения КТ обнаружен боковоглоточный абсцесс.

Лечение: амоксициллин/клавулановая кислота 100 мг/кг/сут внутривенно. Проведено вскрытие абсцесса, получен гной 10 мл. Микробиологический посев: рост БГСА.

Результат терапии положительный, ребенок выздоровел.

Клинический случай 3

Ребенок в возрасте 1 года, жалобы на стойкую лихорадку 39–40 °С в течение 6 дней. Клинические проявления заглоточного абсцесса: запрокидывание головы, боль при глотании.

На вскрытии выбухающей задней стенки глотки гноя не обнаружено. Ребенок продолжал лихорадить.

КТ шеи: гипоехогенное линзообразное не накапливающее контраст скопление в заглоточной области.

При более детальном опросе родители вспомнили, что в первые дни болезни наблюдалась эфемерная сыпь, сухие, яркие губы.

Специалисты заподозрили неполный симптомокомплекс болезни Кавасаки. Диагноз был подтвержден выявлением коронарита на УЗИ и эффективностью терапии внутривенным иммуноглобулином.

Диагноз хронического тонзиллита оправдан в случае выявления трех из четырех симптомов:

1. Наличие гнойных фолликулов, детрита в ретротонзиллярных карманах вне обострения.
2. Рубцовое изменение миндалин, их сращение с дужками.
3. Стойкое увеличение регионарного лимфоузла вне обострения.
4. Частые ангины без определенной периодичности (как при синдроме Маршалла).

Тонзиллэктомия имеет преимущество перед выжидательной тактикой в ближайшей перспективе, однако долгосрочный ее эффект не доказан, повторные ангины нередко прекращаются в течение 1–2 лет. Операция редко улучшает течение болезней сердца, легких и пр. Показаниями к оперативному вмешательству становятся более 7 острых эпизодов за год, 5 эпизодов в год последние 2 года, но не ранее, чем через 6–12 мес консервативной терапии.

Клинический случай 4

Юноша 16 лет, ранее здоров, обратился к врачу с жалобами на рецидивирующий тонзиллит. Жалобы на лихорадку, боль в горле.

Из анамнеза: ранее перенес 3 эпизода острого тонзиллита в течение трех недель с жалобами на подъем температуры, налеты на миндалинах. Стрептотест отрицательный. Терапия амоксициллином, амоксициллин/клавулановой кислотой, цефтриаксоном со слабым эффектом, рецидивы возникали сразу по окончании терапии.

При поступлении: боли в области мягкого неба, яркая гиперемия зева, грязно-желтый налет на миндалинах,

на увуле и дужках полициклические язвочки 0,8×10 мм, по задней стенке глотки линейный дефект 5×15 мм с грязным налетом.

Анализ крови: лейкоциты – $20 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – 81%, СРБ – 117 г/л, прокальцитонин – менее 0,5 нг/мл.

Наличие язв и отсутствие эффекта от β -лактамов типично для инфицирования *Arcanobacterium haemolyticum*, который чувствителен к макролидам. Пациент получал азитромицин, после чего на 1-й день терапии снизилась температура, на 2-й день купировались болевые ощущения, на 5-й день зев полностью очистился.

Сходная клиническая картина встречается у больных анаэробной ангиной Плаут–Венсана, которая возникает у лиц с глубоким иммунодефицитом, вызывается *Fusobacterium necrophorum* и другими анаэробами полости рта, протекает с односторонней некротической язвой миндалины, иногда также слизистой рта. Типичен гнилостный запах. *Fusobacterium necrophorum* у лиц в возрасте 15–30 лет может вызывать сходные с БГСА симптомы, в том числе гнойные осложнения и синдром Лемьера (септический тромбоз шейных вен).

Для дифтерии зева (возбудитель – токсигенная дифтерийная палочка) характерны плотные налеты, их размер коррелирует с тяжестью, о которой судят по отеку шейной клетчатки. Летальность при этом заболевании 5% и выше. В схемы терапии входят антитоксическая (лошадиная) сыворотка или антитоксический иммуноглобулин и плазма, пенициллины или макролиды (7–14 дней).

Налеты на слизистой оболочке рта, в том числе на миндалинах, характерны и для кандидозного тонзиллита. Диагноз обычно ставят оториноларингологи при выявлении беловатых точечных налетов без проведения посева и часто в целях терапии назначают смазывание зева раствором Люголя. Однако это не рекомендуется делать. При наличии кандидозного тонзиллита следует назначать флуконазол или другой препарат этой группы.

Острый тонзиллит – это основной симптом инфекционного мононуклеоза, который вызывается вирусом Эпштейна–Барр. В раннем детстве инфекция протекает гладко, без осложнений. Болезнь характеризуется фебрильной температурой (3–4 дня), развитием тонзиллита с выпотом, назофарингита с носовым тембром речи, лимфаденитом, гепатоспленомегалией. К осложнениям болезни относят менингит, синдром Гийена–Барре, гемолитическую анемию, тромбоцитопению.

Клинический случай 5

Ребенок в возрасте 1,5 года. Жалобы на температуру $39,5^\circ\text{C}$ в течение четырех дней, значительное затруднение носового дыхания при отсутствии отделяемого из носовых ходов, снижение аппетита, вялость.

При осмотре на 5-й день болезни: высокая лихорадка, носового дыхания нет, гиперемия конъюнктив, гиперемия зева с налетами, подчелюстные и заднешейные лимфоузлы увеличены до 3–4 см, безболезненные.

Анализ крови: лейкоцитоз – $32,3 \times 10^9/\text{л}$, из них лимфоцитов – 58%, атипичных мононуклеаров – 14%. СБР – 9 мг/л, прокальцитонин – 0,22 нг/мл. Стрептотест отрицательный.

Предположительный диагноз: инфекционный мононуклеоз.

Специалистам удалось убедить родителей в бесполезности антибиотиков. По поводу продолжавшейся лихорадки (6 дней) был назначен преднизолон внутрь – 15 мг/сут с быстрой апирексией и уменьшением локальных симптомов. Выписан через 3 дня.

Обсуждение. Лечение инфекционного мононуклеоза, как правило, симптоматическое, при стойком фебрилитете назначают стероиды на 2–4 дня. Возможна суперинфекция или носительство БГСА, оправдывающие назначение антибиотиков. Ампи- и амоксициллин, реже другие антибиотики, могут вызвать обильную, хотя и безопасную сыпь на 5-е сутки терапии.

Аденовирусный тонзиллит, по-видимому, стал самой частой формой вирусного тонзиллита: так, доля заболевших растет каждые 4–5 лет. Болезнь протекает обычно с вовлечением конъюнктив (фарингоконъюнктивальная лихорадка), при некоторых вспышках конъюнктивит имеет пленчатый характер, диктующий необходимость проведения дифференциальной диагностики с дифтерией. Аденовирусный тонзиллит протекает тяжело: длительной (4–7 дней) высокой лихорадкой, ухудшением общего состояния, болями в горле, сопровождается высоким лейкоцитозом, повышением СРБ и прокальцитонина. Несмотря на тяжесть течения, болезнь практически не дает осложнений.

Клинический случай 6

Девочка, 11 лет, жалобы на лихорадку до 39°C в течение 5 дней, боль в горле. Проводимое лечение – амоксициллин/клавулановая кислота в течение 2 дней без эффекта.

При осмотре: заложенность носа, гиперемия конъюнктив, лимфоузлы слегка увеличены, чувствительны при пальпации. Зев гиперемирован, налеты на миндалинах, слизь на задней стенке глотки.

Анализ крови: лейкоциты – $18 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез – $13,5 \times 10^9/\text{л}$, СРБ – 270 мг/л.

Предположительный диагноз: аденовирусная инфекция. Специалистов смущали высокие цифры воспалительных маркеров.

При дальнейшем обследовании: стрептотест отрицательный, реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации: аденовирус +++, антистрептолизин-О – менее 25 МЕ/мл.

С учетом неэффективности амоксициллин отменен, назначены сосудосуживающие капли, жаропонижающие препараты, спрей гексэтидин, затем хлоргексидин/бензокаин с положительным эффектом.

Антибиотики не влияют на течение вирусных тонзиллитов, что может служить дополнительным дифференциально-диагностическим тестом. Терапия инфекционного мононуклеоза и аденовирусных тонзиллитов

без назначения антибиотиков не сопровождается ухудшением состояния, однако многие родители, как и педиатры, убеждены в необходимости назначения антибиотиков при вирусных тонзиллитах. Наш опыт показывает, что при правильном подходе большинство родителей соглашаются на лечение без антибиотиков.

Боль и неприятные ощущения в горле часто являются причиной отказа детей от еды и питья с риском развития эксикоза. Для купирования боли можно использовать нестероидные противовоспалительные препараты или системные стероиды, но чаще достаточно назначить топические препараты. Родители нередко используют согревающий, смягчающий, обезболивающий эффекты теплых сладких напитков (чай с медом, молоко с минеральной водой или содой) – эти методы рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения. Сходно действуют и многочисленные готовые средства. Однако важно помнить, что применение местных антисептиков не заменяет действие антибиотиков при БГСА-тонзиллите.

Синдром PFAPA (лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита, или синдром Маршалла) – аутовоспалительный синдром, при котором генетически отсутствует контроль за одним из провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли α , порин). Клиническую картину болезни составляют периодическая (каждые 3–4 нед) лихорадка до 39–40 °С, тонзиллит (в 78% с выпотом), в 69% – увеличение шейного лимфоузла до 4–6 см, в 30–50% – афты. Длительность эпизода – 3–5 дней. При синдроме Маршалла тонзиллит не купируется антибиотиками, иногда сопровождается арталгией (у 33%) и рвотой (15%). Несмотря на частые рецидивы, рост и развитие детей не нарушается. Тонзиллэктомия эф-

фективна в 77%, назначение стероидов хотя и купирует приступы, но не удлиняет интервалы между ними.

Клинический случай 7

Ребенок, 2 года 5 мес. Болен с 1 года 8 мес, за последние 9 мес родители отметили около 10 эпизодов подъема температуры до 39,5 °С в течение 4–5 дней.

При осмотре: налеты на миндалинах и афты на слизистой рта (более чем в половине атак), подчелюстные лимфоузлы увеличены до 5 см. Назначены жаропонижающие средства и антибиотики – без эффекта.

Анализ крови: лейкоциты – $26,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – 72%, палочкоядерные – 7%, СОЭ – 42, СРБ – 113 мг/л.

Через 3 ч после инъекции дексаметазона, 4 мг внутримышечно, снизилась температура и исчезли афты, на следующий день – чистые миндалины и нормальные лимфоузлы. Анализ крови после проведенной терапии: лейкоциты – $13,6 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – 42%, палочкоядерные – 0%, СОЭ – 42.

В заключение следует отметить, что глотка и миндалины – это самый частый плацдарм для инфекций. Бактериальные инфекции по частоте намного уступают вирусным, но представляют наибольшую опасность из-за возможных осложнений. Основной бактериальный возбудитель – БГАС – сохраняет чувствительность к пенициллинам и цефалоспорином при нарастающей резистентности к макролидам. Что касается вирусных фарингитов и тонзиллитов, редко дающих серьезные осложнения, то они нуждаются в местной терапии воспалительного и болевого синдромов, серьезно отягчающих течение инфекции, без неоправданного назначения антибактериальной терапии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Таточенко Владимир Кириллович – д-р мед. наук, проф., засл. деятель науки РФ, эксперт ВОЗ, советник директора ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». E-mail: tatovk@yandex.ru

Vladimir K. Tatochenko – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Children's Health. E-mail: tatovk@yandex.ru

Статья поступила в редакцию/The article received: 15.10.2021

Статья принята к печати/The article approved for publication: 21.10.2021



Нутрицевтики в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Д.И. Трухан¹, Е.Л. Давыдов², Н.А. Чусова³

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

² ФГБОУ ВО «Красноярский Государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Минздрава России, Красноярск, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

В представленном обзоре рассмотрены вопросы неспецифической профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с использованием витаминно-минеральных комплексов, пробиотиков и ребамипида. Приводятся данные о возможностях витаминов А, С, Е и микроэлементов селена и цинка в профилактике и в процессе лечения пациентов с инфекцией COVID-19. Обсуждается возможное применение витаминно-минеральных комплексов в реабилитационном периоде, при развитии постковидного синдрома.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19), профилактика, лечение, реабилитация, постковидный синдром, нутрицевтики, селен, цинк, витамин А, витамин С, витамин Е, пробиотики, ребамипид.

Для цитирования: Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А. Нутрицевтики в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Клинический разбор в общей медицине. 2021; 7: 21–34. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00085

Nutriceutics in prevention, treatment and at the stage of rehabilitation after new coronavirus infection (COVID-19)

Dmitry I. Trukhan¹, Evgeny L. Davydov², Natalia A. Chusova³

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

² Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

This review addresses the issues of non-specific prevention of new coronavirus infection (COVID-19) using vitamin and mineral complexes, probiotics and rebamipide. The data on the possibilities of vitamins A, C, E and microelements selenium and zinc in the prevention and treatment of patients with COVID-19 infection are presented. The possible use of vitamin and mineral complexes in the rehabilitation period, with the development of post-COVID syndrome, is discussed.

Key words: new coronavirus infection (COVID-19), prevention, treatment, rehabilitation, post-COVID-19 syndrome, nutraceuticals, selenium, zinc, vitamin A, vitamin C, vitamin E, probiotics, rebamipide.

For citation: Trukhan D.I., Davydov E.L., Chusova N.A. Nutriceutics in prevention, treatment and at the stage of rehabilitation after new coronavirus infection (COVID-19). Clinical review for general practice. 2021; 7: 21–34. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00085

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира [1]. Приобретенный за прошедший год мировой клинический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией позволяет отметить определенную позитивную роль нутрицевтиков (витаминно-минеральных комплексов) в профилактике, комплексной терапии инфекции COVID-19 и комплексе реабилитационных мероприятий.

Острые респираторные заболевания

Общеизвестно, что острые респираторные заболевания, в первую очередь острые респираторные вирусные инфекции, относятся к массовым заболеваниям, кото-

рыми, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно заболевает каждый третий-четвертый житель планеты. Острые респираторные инфекции являются плохо контролируемыми инфекциями и характеризуются умеренно выраженным постоянным ростом [2]. Известно около 300 возбудителей респираторных инфекций, более 200 из них – вирусы – представители 4 семейств РНК-содержащих вирусов (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, пикорнавирусы и коронавирусы) и 2 семейств ДНК-содержащих вирусов (аденовирусы и герпесвирусы) [3].

В марте 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии инфекции COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 [4]. Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы – интерстициальная вирусная пневмония, нередко приводящая к тяжелому

респираторному дистресс-синдрому и прогрессирующей дыхательной недостаточности [1, 4, 5]. Однако для этого заболевания характерны высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганному поражению. Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и дыхательной недостаточности, но и своевременное распознавание и лечение поражения других органов-мишеней [1].

Профилактика ОРВИ

Многообразие возбудителей ОРВИ делает практически невозможным проведение столь масштабных профилактических мероприятий, как это делается в отношении вируса гриппа. [6, 7].

Исключением является новая коронавирусная инфекция COVID-19, так в настоящее время в Российской Федерации для вакцинации против COVID-19 зарегистрированы следующие вакцины: комбинированные векторные вакцины («Гам-КОВИД-Вак» и «Гам-КОВИД-Вак-Лио»), вакцина на основе пептидных антигенов («ЭпиВакКорона»), вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная («КовиВак»), вакцина для профилактики COVID-19 («Спутник Лайт») [8].

Современный подход к неспецифической профилактике и лечению ОРВИ заключается в применении препаратов, повышающих защитные силы организма, способствующих созданию барьера на пути проникновения вируса [9, 10]. Традиционно с этой целью используются нутрицевтики (витаминно-минеральные комплексы и пробиотики), а также ряд других препаратов различных групп, обладающих иммуномодулирующими эффектами. Они проявляют неспецифическое действие при ОРВИ, что позволяет применять их против различных типов респираторных вирусов без точной лабораторной диагностики и расширяет клинические возможности [11].

Нутрицевтики в профилактике COVID-19

Актуальность применения нутрицевтиков в профилактике и даже в лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 демонстрирует проведенный литературный поиск в базе данных MEDLINE. На 18.07.2021 на запрос «nutrition covid-19» найдено 3088 источников, «diet covid-19» – 930, «nutrient covid-19» – 540, «nutraceuticals covid-19» – 440 источников.

Внедрение оптимального питания с добавлением питательных микроэлементов и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот является рентабельной и эффективной стратегией, помогающей снизить бремя инфекционных заболеваний во всем мире, включая новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) [12, 13].

Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA) оценило и считает шесть витаминов (А, С, D, В₆, В₉, В₁₂) и четыре минерала – цинк (Zn), селен (Se), железо (Fe) и медь (Cu) необходимыми для нормального функционирования иммунной системы и

роли этих питательных веществ в контексте пандемии COVID-19 [14, 15].

Ключевые диетические компоненты, такие как витамины С, D, E, Zn, Se и жирные кислоты омега-3, обладают хорошо зарекомендовавшим себя иммуномодулирующим действием, которое помогает при инфекционных заболеваниях [16–18] и могут иметь потенциальную терапевтическую эффективность в борьбе с угрозой пандемии SARS-CoV-2/COVID-19 [19].

К числу наиболее изученных в рамках стратегии улучшения иммунной системы для борьбы с болезнью COVID-19 относятся микроэлементы Zn и Se, витамины С и D [15, 20]. В нескольких клинических исследованиях подтвердили, что недостаточность Se, Zn и Cu изменяет иммунную систему и увеличивает уязвимость к вирусным инфекциям [21]. Достаточное количество Zn и Se необходимо для устойчивости к другим вирусным инфекциям, иммунной функции и уменьшения воспаления. В ряде исследований показаны прямые доказательства связи между Zn и Se с COVID-19 [22].

Низкий статус витаминов и микроэлементов, например, таких как витамин А или цинк, связан с повышенным риском инфицирования [23]. Госпитализированные пациенты с COVID-19 имеют недостаточность питания и дефицит витаминов С, D, В₁₂, Se, Zn, Fe, омега-3, а также средне- и длинноцепочечных жирных кислот [24].

Дефицит питательных микроэлементов, особенно витаминов А, В, С и D, Se, Zn и Fe, широко распространен среди уязвимых групп населения в целом и среди пациентов с COVID-19 в частности и может значительно повысить риск смерти [25]. За счет мощного иммуномодулирующего действия нутрицевтики способны изменить восприимчивость к инфекции COVID-19, прогрессирование симптомов, вероятность тяжелого заболевания и выживаемость [26].

Ряд нутрицевтиков обладает доказанной иммуностимулирующей, противовирусной, антиоксидантной и противовоспалительной способностью [27, 28]. Некоторые из них могут взаимодействовать с факторами транскрипции, такими как транскрипционные факторы NF-κB и Nrf-2, что связано с противовоспалительным и антиоксидантным действием соответственно [23].

В систематическом обзоре британских исследователей подчеркивается потенциально полезная роль витаминов от А до Е в борьбе с COVID-19 за счет антиоксидантных эффектов, иммуномодуляции, усиления естественных барьеров и локальной паракринной передачи сигналов [29]. Zn, Se и другие микроэлементы жизненно важны для запуска клеток Th1 и цитокинопосредованного иммунного ответа для существенного производства провоспалительных цитокинов. Противовирусная активность некоторых микроэлементов объясняется их ингибирующим действием на проникновение вирусов, репликацию и другие последующие процессы. Микроэлементы, обладающие антиоксидантной активностью, не только регулируют иммунные ответы хозяина, но также модифицируют вирусный геном [30].

В проведенном анализе диетических рекомендаций, представленных диетологами и специалистами в области здравоохранения в разных странах, отмечено, что добавление селена, цинка, витаминов С и D рассматривается как потенциально полезное для людей с респираторными вирусными инфекциями или находящихся в группе риска, или для тех, у кого обнаружен дефицит питательных веществ [31]. Не является исключением и отечественный сайт «Стопкоронавирус. РФ», на котором отмечается, что среди пожилых людей с сахарным диабетом (СД), ожирением, частыми простудами и хроническими болезнями легких, печени или злоупотребляющих алкоголем дефицит цинка и селена наблюдается у 60–80%, в этой связи рекомендуется для профилактики инфицирования и тяжелого течения COVID-19 принимать в течение 3 мес в умеренных дозах микроэлементы Zn (5–10 мг/сут) и Se (50 мкг) [32].

Витаминно-минеральные комплексы

По запросам по микроэлементам и витаминам в базе данных MEDLINE на 19.07.2021 получены следующие результаты: «zinc covid-19» – 363, «selenium covid-19» – 99, «ferrum/iron covid-19» – 213, «vitamin A covid-19» – 55, «vitamin C covid-19» – 223, «vitamin D covid-19» – 714, «vitamin E covid-19» – 27 источников.

Рассмотрим основные микроэлементы и витамины, в рамках их свойств, предполагающих их потенциальную связь с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Селен. Se замедляет процессы старения, обладает цитопротекторными свойствами, участвует в регуляции эластичности тканей, способствует повышению активности факторов неспецифической защиты организма и препятствует развитию вторичных инфекций у пациентов. Является существенной частью ферментной системы глутатионпероксидазы, влияет на активность фермента. Глутатионпероксидаза защищает внутриклеточные структуры от повреждающего действия свободных кислородных радикалов, которые образуются как при обмене веществ, так и под влиянием внешних факторов, в том числе ионизирующего излучения.

Se является важным микроэлементом, имеющим большое значение для здоровья человека и особенно для сбалансированного иммунного ответа. Риск смерти от тяжелого заболевания, такого как сепсис или поли-травма, обратно пропорционален статусу Se [33]. Se усиливает функцию цитотоксических эффекторных клеток. Кроме того, Se важен для поддержания созревания и функций Т-клеток, а также для производства антител, зависимых от Т-клеток [34].

Исследования на людях и животных показали, что статус Se является ключевым фактором, определяющим реакцию хозяина на вирусные инфекции. Предполагается, что Se влияет на реакцию хозяина на РНК-вирусы, а также на молекулярные механизмы, с помощью которых Se и селенопротеины модулируют взаимосвязанный окислительно-восстановительный гомеостаз, стрессовую реакцию и воспалительную реакцию. Таким образом, статус Se является важным фактором в

определении ответа хозяина на вирусные инфекции [35]. В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) статус Se предлагается рассматривать как один из нескольких факторов риска, которые могут повлиять на исход инфекции, вызванной SARS-CoV-2, особенно в тех группах населения, где потребление селена неоптимально или низко [35].

Окислительный стресс является характерной чертой заболевания COVID-19, которое связано с иммунопатологическим расстройством, наблюдаемым у людей с тяжелой формой COVID-19 [36]. Нарушение антиоксидантной защиты было продемонстрировано при тяжелом остром респираторном синдроме из-за инфекции SARS-CoV. Se играет важную роль в снижении активных форм кислорода, продуцируемых в ответ на различные вирусные инфекции [37].

Селенопротеиновые ферменты необходимы для борьбы с окислительным стрессом, вызванным чрезмерным образованием активных форм кислорода. Se также играет роль в ингибировании активации NF-κB, тем самым облегчая воспаление. Было также обнаружено, что при вирусных инфекциях селенопротеины ингибируют ответы интерферона I типа, модулируют пролиферацию Т-клеток и окислительный взрыв в макрофагах, а также ингибируют вирусные активаторы транскрипции. Потенциально кодируемые вирусами селенопротеины были идентифицированы с помощью компьютерного анализа в различных вирусных геномах, таких как вирус иммунодефицита (ВИЧ-1), вирус японского энцефалита (JEV) и вирус гепатита С [37]. Таким образом, адекватное потребление Se помогает предотвратить некоторые нарушения обмена веществ и обеспечивает защиту от вирусных инфекций [38].

Исследования, проведенные в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), показали наличие дефицита селена почти у половины пациентов с COVID-19 [34, 39].

Немецкие исследователи [33] указывают на диагностическую и прогностическую информативность определения содержания Se при COVID-19, на основании анализа образцов сыворотки (n=166) пациентов с COVID-19 (n=33) на общий Se с помощью рентгеновской флуоресценции и селенопротеин Р (SELENOP) с помощью ELISA. Оба биомаркера показали ожидаемую сильную корреляцию ($r=0,7758$, $p<0,001$), указывая на недостаточную доступность Se для оптимальной экспрессии селенопротеина. По сравнению со справочными данными из европейского поперечного анализа (EPIC, n=1915), пациенты показали выраженный дефицит общего сывороточного Se (среднее $\pm$ SD, $50,8\pm15,7$ против $84,4\pm23,4$ мкг/л) и SELENOP ($3,0\pm1,4$ против $4,3\pm1,0$ мг/л). Статус Se ниже 2,5-го перцентиля эталонной популяции, то есть [Se] $<45,7$ мкг/л и [SELENOP] $<2,56$ мг/л, присутствовал в 43,4% и 39,2% образцов COVID-19 соответственно. Статус Se был значительно выше в образцах от выживших пациентов с COVID-19 по сравнению с умершими (Se; $53,3\pm16,2$ против $40,8\pm8,1$ мкг/л, SELENOP; $3,3\pm1,3$ против $2,1\pm0,9$ мг/л).

Снижение уровня Se у пациентов с COVID-19 в сравнении со здоровыми людьми продемонстрировали иранские исследователи ($77,8 \pm 13,9$ мкг/л и $91,7 \pm 16,7$ мкг/л соответственно) [40]. Обнаружена значимая положительная линейная связь между частотой излечения китайских пациентов с COVID-19 и региональным селеновым статусом [41].

Хотя повышенная концентрация Se в крови может быть достигнута с помощью различных фармакологических препаратов, только одна химическая форма (селенит натрия) может обеспечить истинную защиту. Селенит натрия, но не селенат, может окислять тиоловые группы в дисульфидизомеразе вирусного белка, делая его неспособным проникнуть через мембрану здоровой клетки. Таким образом, селенит препятствует проникновению вирусов в здоровые клетки и снижает их инфекционность [42].

Цинк. Zn – микроэлемент который участвует в метаболизме и стабилизации клеточных мембран. Входит в состав основных ферментов, участвует в различных биохимических реакциях. Zn помогает регулировать транскрипцию генов, такую как репликация ДНК, транскрипция РНК, деление клеток и активация клеток в биологической системе человека. Впоследствии Zn вместе с естественными клетками-мусорщиками и нейтрофилами также участвует в развитии клеток, ответственных за регулирование неспецифического иммунитета. Более ранние исследования документально подтвердили, что дефицит Zn предрасполагает пациентов к вирусной инфекции, такой как простой герпес, простуда, гепатит С, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-1), ВИЧ из-за снижения противовирусного иммунитета [43].

Установлено, что добавки цинка существенно сокращают продолжительность симптомов ОРВИ [разница в процентах: -47% (95% доверительный интервал – ДИ от -73% до -21%; $p=0,0004$)]. В дозе элементарного цинка 50 мг в день отмечены положительные результаты в отношении уровня С-реактивного белка [44].

Zn обладает множеством прямых и косвенных противовирусных свойств, которые реализуются посредством различных механизмов. Введение добавки Zn может усилить противовирусный иммунитет, как врожденный, так и гуморальный, а также восстановить истощенную функцию иммунных клеток или улучшить нормальную функцию иммунных клеток, в частности у пациентов с ослабленным иммунитетом или пожилых пациентов. Zn также может действовать синергетически при совместном применении со стандартной противовирусной терапией, как было продемонстрировано на пациентах с гепатитом С, ВИЧ и SARS-CoV-1. Эффективность Zn против ряда видов вирусов в основном реализуется через физические процессы, такие как прикрепление вируса, инфицирование и снятие оболочки. Zn может также защищать или стабилизировать клеточную мембрану, что может способствовать блокированию проникновения вируса в клетку. С другой стороны, было продемонстрировано, что Zn может инги-

бировать вирусную репликацию путем изменения протеолитического процессинга полипротеинов репликазы и РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) в риновирусах, вирусах гепатита С и гриппа, а также снижать РНК-синтезирующую активность нидовирусов, к которому относится SARS-CoV-2. Таким образом, можно предполагать, что добавление Zn может иметь потенциальную пользу для профилактики и лечения COVID-19 [45].

Zn модулирует противовирусный и антибактериальный иммунитет, а также регулирует воспалительный ответ. Эксперименты *in vitro* демонстрируют, что Zn^{2+} обладает противовирусной активностью за счет ингибирования РНК-полимеразы SARS-CoV. Косвенные данные также указывают на то, что Zn^{2+} может снижать активность ангиотензинпревращающего фермента 2, который, как известно, является рецептором SARS-CoV-2 [46].

Повышение противовирусного иммунитета за счет Zn также может происходить за счет усиления выработки интерферона α и увеличения его противовирусной активности. Цинк обладает противовоспалительной активностью, подавляя передачу сигналов NF- κ B и модулируя функции регуляторных Т-клеток, которые могут ограничивать цитокиновый шторм при COVID-19. Улучшение статуса Zn может также снизить риск сочетанной бактериальной инфекции за счет улучшения мукоцилиарного клиренса и барьерной функции респираторного эпителия, а также прямого антибактериального действия против *Streptococcus pneumoniae* [46].

Zn – микроэлемент с мощными иммунорегуляторными и противовирусными свойствами, который используется при лечении коронавирусной болезни (COVID-19) [47]. Статус Zn также тесно связан с факторами риска тяжелой формы COVID-19, включая старение, иммунную недостаточность, ожирение, диабет и атеросклероз, поскольку они являются известными группами риска дефицита цинка [46, 48]. Современные пищевые привычки часто способствуют дефициту цинка. Таким образом, у многих пациентов с COVID-19, поступивших в больницы, часто диагностируется дефицит цинка [43].

Индийские исследователи провели сравнительный анализ уровня Zn у пациентов с COVID-19 и здоровыми людьми из контрольной группы. Пациенты с COVID-19 ($n=47$) показали значительно более низкие уровни Zn по сравнению со здоровым контролем ($n=45$): медиана 74,5 (межквартильный размах 53,4–94,6) мкг/дл против 105,8 (межквартильный размах 95,65–120,90) мкг/дл ($p<0,001$). Среди пациентов с COVID-19 у 27 (57,4%) был обнаружен дефицит Zn. Было обнаружено, что у этих пациентов выше частота осложнений ($p=0,009$), острого респираторного дистресс-синдрома – ОРДС (18,5% против 0%, $p=0,06$), терапии кортикостероидами ($p=0,02$), длительного пребывания в больнице ($p=0,05$) и повышенная смертность (18,5% против 0%, $p=0,06$). Отношение шансов (ОШ) развития осложнений составляло 5,54 для пациентов с дефицитом Zn. Таким обра-

зом, у пациентов с дефицитом Zn развилось больше осложнений, и этот дефицит был связан с более длительным пребыванием в больнице и повышенной смертностью [47]. Австралийские ученые также отметили, что госпитализированные пациенты с COVID-19 демонстрируют дефицит Zn [45].

Немецкие исследователи проверили гипотезу о том, что статус цинка дает прогностическую информацию. Zn в сыворотке определяли в образцах сыворотки (n=171), собранных последовательно у пациентов, переживших COVID-19 (n=29) или не выживших (n=6). Для сравнения использовались данные Европейского проспективного исследования рака и питания (EPIC). Концентрации Zn в образцах пациентов были низкими по сравнению со здоровыми субъектами (среднее $\pm$ стандартное отклонение; $717,4 \pm 246,2$ против $975,7 \pm 294,0$ мкг/л, $p < 0,0001$). Большинство образцов сыворотки, собранных в разные моменты времени у не выживших (25/34, т.е. 73,5%), и почти половина образцов, отобранных у выживших (56/137, т.е. 40,9%), были ниже порогового значения для дефицита цинка, т.е. ниже 638,7 мкг/л (2,5-й процентиль в когорте EPIC) [49].

Zn может обладать защитным действием в качестве профилактической и адъювантной терапии COVID-19 за счет уменьшения воспаления, улучшения мукоцилиарного клиренса, предотвращения вызванного искусственной вентиляцией повреждения легких, модуляции противовирусного и антибактериального иммунитета [46].

Zn обладает способностью повышать врожденный и адаптивный иммунитет в ходе вирусной инфекции [50], и добавление Zn может быть полезной стратегией для снижения глобального бремени инфекции среди пожилых людей и других групп риска [51].

В настоящее время Zn используется в некоторых клинических испытаниях против COVID-19 [52]. На начало 2021 г. проводятся 12 клинических испытаний, подчеркивающих актуальность цинка в качестве профилактического или вспомогательного средства для лечения COVID-19 и для других глобальных пандемий [53].

Целесообразно напомнить, что дополнительный прием Se и Zn ассоциирован и со снижением риска развития ряда онкологических заболеваний [54–56].

Витамины. Витамины (A, D, E и C) могут сдвигать провоспалительный Th17-опосредованный иммунный ответ, возникающий при аутоиммунных заболеваниях, в сторону регуляторного фенотипа Т-клеток. Возможная активность витаминов A, D, E и C в восстановлении нормальной функции противовирусной иммунной системы предполагает их потенциальную терапевтическую роль в рамках терапевтической стратегии против инфекции SARS-CoV-2 [57].

Витамин А. Витамин А относится к жирорастворимым витаминам. Оказывает многообразное влияние на жизнедеятельность организма. Играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах (вследствие большого количества ненасыщенных связей), участвует в синтезе мукополисахаридов, белков, липи-

дов. При кори связанный с ней дефицит витамина А увеличивает тяжесть заболевания, а своевременное введение добавок во время выздоровления снижает смертность и ускоряет выздоровление [58].

Витамин А может играть аналогичную роль в COVID-19. Во-первых, витамин А важен для поддержания врожденного и адаптивного иммунитета, способствуя избавлению от первичной инфекции, а также минимизируя риски вторичных инфекций. Во-вторых, витамин А играет уникальную роль в дыхательных путях, сводя к минимуму повреждающее воспаление, поддерживая восстановление респираторного эпителия и предотвращая фиброз. В-третьих, дефицит витамина А может развиваться во время COVID-19 из-за специфического воздействия на запасы легких и печени, вызванного воспалением и нарушением функции почек, что позволяет предположить, что для восстановления адекватного статуса могут потребоваться добавки. В-четвертых, добавка витамина А может противодействовать побочным эффектам SARS-CoV-2 на ангиотензиновую систему, а также сводить к минимуму побочные эффекты некоторых методов лечения COVID-19. Таким образом, оценка взаимодействия инфекции SARS-CoV-2 с метаболизмом витамина А может обеспечить более эффективную терапию COVID-19 [58].

Китайскими и японскими исследователями проведен биоинформатический анализ и вычислительные анализы с использованием метода сетевой фармакологии для изучения и раскрытия терапевтических целей и механизмов витамина А для лечения COVID-19. Полученные результаты показывают, что механизмы действия витамина А против SARS-CoV-2 включают усиление иммунореакции, ингибирование воспалительной реакции и биологические процессы, связанные с активными формами кислорода. Кроме того, были идентифицированы семь основных мишеней витамина А против COVID-19, включая MAPK1, интерлейкин (ИЛ)-10, EGFR, ICAM1, MAPK14, CAT и PRKCB [59].

В немецком проспективном многоцентровом наблюдательном перекрестном исследовании анализировались уровни витамина А в плазме у лиц, инфицированных SARS-CoV-2. Из 40 госпитализированных пациентов у 22 развилось критическое заболевание (ОРДС/экстракорпоральная мембранная оксигенация), у 9 развилось тяжелое заболевание (кислородная добавка) и у 9 – умеренное заболевание (отсутствие кислородной добавки). В контрольную группу вошли 47 выздоравливающих лиц того же возраста, которые ранее были инфицированы SARS-CoV-2. Сниженные уровни витамина А в плазме значительно коррелировали с повышенными уровнями воспалительных маркеров (С-реактивный белок, ферритин) и с маркерами острой инфекции SARS-CoV-2 (снижение количества лимфоцитов, лактатдегидрогеназы). Уровни витамина А у госпитализированных пациентов были значительно ниже, чем у выздоравливающих ($p < 0,01$). Среди госпитализированных пациентов у тех, кто был в кри-

тическом состоянии, уровень витамина А был значительно ниже, чем у тех, кто был больным средней тяжести ($p < 0,05$). Уровни витамина А в плазме ниже 0,2 мг/л были достоверно связаны с развитием ОРДС [относительный риск – ОР 5,54 (1,01–30,26); $p = 0,048$] и смертностью [ОР 5,21 (1,06–25,5), $p = 0,042$]. Авторы пришли к выводу, что уровни витамина А в плазме у пациентов с COVID-19 снижаются во время острого воспаления и что сильно сниженные уровни витамина А в плазме в значительной степени связаны с ОРДС и смертностью [60].

Витамин С. Витамин С участвует в окислительно-восстановительных реакциях, способствует повышению устойчивости организма к инфекциям; улучшает абсорбцию железа. Обладает антиоксидантными свойствами. В метаанализе показано, что добавки витамина С снижают риск ОРВИ (ОР 0,96; 95% ДИ от 0,93 до 0,99; $p = 0,01$) и сокращают продолжительность симптомов (разница в процентах: -9%; 95% ДИ от -16% до -2%; $p = 0,014$) [61].

Введение витамина С увеличивало выживаемость пациентов с COVID-19 за счет ослабления чрезмерной активации иммунного ответа. Витамин С увеличивает противовирусные цитокины и образование свободных радикалов, снижая выход вирусов. Он также ослабляет чрезмерные воспалительные реакции и гиперактивацию иммунных клеток [40]. Кроме того, прием витамина С помогает нормализовать уровень витамина С как в сыворотке крови, так и в лейкоцитах. Витамин С обладает множеством фармакологических характеристик, противовирусным, антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, что делает его потенциальным терапевтическим вариантом при лечении COVID-19, что обосновывает целесообразность его добавления в протоколы ведения пациентов с COVID-19 [62].

Витамин Е. Витамин Е оказывает антиоксидантное действие и взаимодействует с фактором транскрипции Nrf-2, участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, тканевом дыхании, других важнейших процессах тканевого метаболизма, предупреждает гемолиз эритроцитов, препятствует повышенной проницаемости и ломкости капилляров; стимулирует синтез белков и коллагена [23]. Для поддержания иммунитета в период пандемии новой коронавирусной инфекции необходим и прием витамина Е [63, 64].

Выбор витаминно-минерального комплекса

В качестве препарата выбора среди нутрицевтиков можно рассмотреть комбинированный витаминно-минеральный комплекс Селцинк Плюс® (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic), в состав таблетки которого входит комплекс микроэлементов и витаминов, обладающий антиоксидантной активностью, в частности: Se – 0,05 мг, Zn – 8,0 мг, β-каротин – 4,8 мг, витамин Е – 23,5 мг, витамин С – 180 мг. Эффекты Селцинк Плюс® обусловлены свойствами входящих в состав препарата микроэлементов: Se и Zn, а также важных витаминов А, С и Е.

Селцинк Плюс® – источник ключевых микроэлементов и витаминов, он содержит 8 мг Zn и 50 мкг Se, т.е. именно те дозы, которые рекомендованы для защиты организма в период пандемии: для снижения вероятности заражения и снижения вероятности тяжелого течения, если заражение произошло [32]. Основными полезными эффектами Se и Zn в период пандемии являются: прямое противовирусное действие, иммуномодулирующее действие, противовоспалительный эффект, антиоксидантные эффекты.

Селцинк Плюс® более 20 лет присутствует на фармацевтическом рынке России. Селцинк Плюс® длительное время успешно применяется в составе дополнительной терапии для профилактики и лечения эректильной дисфункции, лечения мужского бесплодия, хронических заболеваний органов мочевыделительной системы и для профилактики онкологических заболеваний (рак простаты, карцинома шейки матки, рака молочных желез), облегчает симптомы урогенитальной атрофии у женщин в климактерии. В урологической практике были проведены исследования по терапии нарушений фертильности при хроническом простатите и туберкулезе простаты [65, 66]. Селцинк Плюс® также востребован в эндокринологической [67], гастроэнтерологической [68] и пульмонологической [69] практике.

В Национальном консенсусе 2020 г. «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [1] отмечается, что считается целесообразным назначение пациентам с СД «антиоксидантных комплексов», содержащих микроэлементы (например, селен, цинк и др.) и витамины А, Е, С [1]. Сходная рекомендация приводится и в метаанализе статей из информационных баз данных PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Scopus и Google Scholar databases с 2000 г. по декабрь 2020 г., посвященном нутритивной поддержке пациентов с СД, в котором указывается, что адекватное потребление диетического белка, клетчатки, незаменимых жирных кислот и некоторых питательных компонентов, особенно Zn и Se, витаминов С, D, B₁₂, фолиевой кислоты оказывает благотворное влияние на профилактику и лечение COVID-19 у пациентов с СД за счет модуляции, врожденных и адаптивных иммунных ответов или прямого воздействия на вирусные ферменты или скорость проникновения вируса в клетки [70].

Пробиотики и ребамипид в профилактике COVID-19

В настоящее время пробиотики рассматриваются не только как средства коррекции нарушений кишечного микробиоценоза, но и как перспективные инструменты иммуномодуляции. В последние десятилетия существенно увеличилась доказательная база их эффективности в профилактике и лечении иммуноассоциированных заболеваний, уточнены описанные ранее и раскрыты новые механизмы иммунокорректирующего действия пробиотических бактерий. Показано, что пробио-

тики могут модулировать иммунные реакции не только на уровне желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и за его пределами – на уровне всего организма в целом [71, 72]. В педиатрической и терапевтической практике важным мероприятием у категории «часто болеющих пациентов» является профилактика и коррекция нарушений кишечного микробиоценоза [73–76].

Эксперты Национального института аллергии и инфекционных заболеваний (США) предлагают рассматривать пробиотики как эффективный инструмент коррекции иммунных расстройств, а исследование взаимосвязей микробиоты и иммунной системы предполагает получение новой информации для разработки иммуномодуляторов [77, 78]. Базисные механизмы взаимодействия пробиотических бактерий с иммунной системой хозяина рассматриваются в настоящее время в контексте их влияния на баланс Th1/Th2/Th17/Treg-субпопуляций лимфоцитов [79, 80] и взаимодействия лиганд-рецепторных систем, обеспечивающих иммунную толерантность и противоинфекционный ответ макроорганизма [81].

У пациентов отделений интенсивной терапии без нарушений кишечного микробиоценоза на 25% ниже частота развития вентилятор-ассоциированной пневмонии и на 18% ниже уровень развития других инфекционных осложнений [82]. В ряде исследований показано снижение частоты общей заболеваемости респираторными инфекциями при профилактическом применении пробиотиков [72, 83–86].

Проведен литературный поиск в базе данных MEDLINE и на 19.07.2021 на запрос «probiotic covid-19» нами было найдено 158 источников. Микробиота кишечника играет решающую роль в созревании, развитии и функциях как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, а также способствует развитию фенотипа ожирения. Было показано, что микробиота кишечника влияет на здоровье легких посредством жизненно важного перекрестного взаимодействия между микробиотой кишечника и легких, называемого «осью кишечник – легкие». Эта ось взаимодействует посредством двунаправленного пути, по которому эндотоксины или микробные метаболиты могут влиять на легкие через кровь, а когда в легких возникает воспаление, это, в свою очередь, может повлиять на микробиоту кишечника [26].

В ряде обзоров обсуждаются исследования, в которых описаны противовоспалительные и противовирусные эффекты пробиотиков *in vitro*, на животных моделях и на людях, которые могут предоставить косвенные доказательства и/или основанный на гипотезах подход для исследования использования пробиотиков в качестве дополнительной терапии для профилактики и/или облегчения симптомов COVID-19 [87–89].

В четырех клинических исследованиях подтверждено использование пробиотиков в качестве дополнительного лечения COVID-19, еще шесть клинических испытаний, направленных на изучение положительных эффектов приема пробиотиков при лечении COVID-19, в настоящее время проводятся во всем мире [90].

Микробиоценоз кишечника пациентов с COVID-19 не возвращается к нормальному уровню даже через 6 мес после выздоровления, однако отмечено, что дополнительное лечение пробиотиками способствует его восстановлению [90]. Взаимодействие компонентов пробиотических бактерий с иммунокомпетентными клетками хозяина прямо или опосредованно ведет к активации местного и системного противовоспалительного иммунного ответа за счет стимуляции синтеза противовоспалительных цитокинов (в основном, ИЛ-4 и ИЛ-10). Повышенный уровень противовоспалительных цитокинов также определяет направленность дифференцировки регуляторных иммунных клеток (в первую очередь Т-регуляторных лимфоцитов), что проявляется угнетением провоспалительных реакций и поддержанием противовоспалительного иммунного ответа. Пробиотические штаммы, как и представители нормальной кишечной микрофлоры, разворачивают свое действие на поверхности слизистой оболочки ЖКТ. Они участвуют в молекулярном взаимодействии с кишечным эпителием и влияют на барьерную функцию кишечника [72].

Важным компонентом кишечного барьера является межклеточный соединительный комплекс, имеющий решающее значение для поддержания целостности барьера. Пробиотики способны уменьшать выраженность синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, вызванного цитокинами. Однако на сегодняшний день из препаратов, доказано действующих на кишечную проницаемость, доступным является только ребамипид (Ребагит®). Применение ребамипида не только защищает слизистые оболочки от повреждающего воздействия различных агентов, но и способствует восстановлению эпителиоцитов и заживлению возникших повреждений. Этот эффект ребамипида может оказаться чрезвычайно востребованным и полезным для защиты слизистых оболочек не только ЖКТ, но и дыхательных путей от проникновения вируса в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [1, 91, 92].

Результаты ранее выполненных исследований свидетельствуют о том, что ребамипид восстанавливает барьерные функции слизистой оболочки, что включает в себя нормализацию количественного и качественного состава слизи как ЖКТ, так и дыхательных путей, обладает потенциалом для уменьшения интенсивности воспалительных процессов в легких путем ингибирования активации эпидермального фактора роста и снижения содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1, MIP-1, ФНО-α), уровень которых повышен при COVID-19, а также способствует сохранению альвеолярного и мышечных слоев [91, 93–95]. Также имеются данные о способности ребамипида восстанавливать саливацию [95], что может быть актуальным, с учетом возможности фекально-орального пути заражения коронавирусной инфекцией [96].

Анализ факторов, связанных с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом COVID-19, указывает на

важную роль коморбидной патологии, соответственно важным моментом в профилактике COVID-19 является адекватная терапия коморбидных заболеваний.

Лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19

При лечении COVID-пневмонии особое значение приобретает не только купирование «цитокинового шторма», но и предупреждение прогрессирования легочных осложнений. В том числе уменьшение (ограничение) площади воспалительного поражения паренхимы легких, ускорение рассасывания воспалительных инфильтратов и предупреждение формирования избыточного пневмофиброза, неизбежно ухудшающего отдаленные функциональные результаты. Уменьшение повреждающего действия легочной ткани и быстрое рассасывание внутрилегочных инфильтратов является залогом предотвращения образования избыточного пневмофиброза [97].

К настоящему моменту установлено, что иммунный ответ на внедрение в организм нового коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего развитие заболевания COVID-19, происходит в две фазы. Первая фаза характеризуется активацией клеточного и гуморального иммунитета, вплоть до неконтролируемой гиперактивности иммунной системы с развитием «цитокинового шторма» и выраженным повреждением легких в форме острого респираторного дистресс-синдрома с дыхательной недостаточностью, развитием коагулопатии и тромботических осложнений, других полиорганных поражений [4]. Вторая фаза часто сопровождается резким снижением иммунореактивности в результате истощения иммунной системы, продолжительность которой точно не известна и, вероятно, характеризуется значительной вариабельностью [4].

В этой связи лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является сложной и неоднозначной задачей. В апреле 2021 г. был обновлен подробнейший метаанализ исследований эффективности препаратов, применяющихся для лечения COVID-19 [98]. По результатам метаанализа к категории «возможно эффективные» препараты при COVID-19 отнесены: кортикостероид дексаметазон, ингибитор ИЛ-6 (тоцилизумаб), ингибиторы Янус-киназы (барицитиниб, руколитиниб). Все остальные препараты оказались в группах «неэффективные» и «сомнительной эффективности» [110].

Безусловно, складывающаяся ситуация побуждает к поиску новых терапевтических возможностей, в том числе для регуляции неадекватной реакции иммунного ответа, вызванного SARS-CoV-2, посредством применения нутрицевтиков и иммуномодуляторов, которые, с одной стороны, стимулируют продукцию собственного (эндогенного) интерферона, нормализуют активность естественного иммунитета, а с другой – стабилизируют и корректируют адаптационный иммунитет [99].

Витамино-минеральные комплексы могут ослабить сосудистые и воспалительные проявления, связанные с

инфекционными заболеваниями, в значительной степени благодаря своим противовоспалительным и антиоксидантным свойствам [100].

В исследовании немецких ученых [49] проведена оценка комбинированного дефицита Se и Zn. Уровень Zn в сыворотке ниже 638,7 мкг/л и SELENOP в сыворотке ниже 2,56 мг/л. Этот комбинированный дефицит наблюдался в 0,15% образцов в когорте здоровых субъектов EPIC, в 19,7% образцов, собранных у выживших пациентов с COVID-19, и в 50,0% образцов у не выживших пациентов. Соответственно, композитный биомаркер (SELENOP и Zn с возрастом) оказался надежным индикатором выживаемости при COVID-19 с помощью анализа кривой рабочих характеристик приемника (ROC), давая площадь под кривой (AUC) 94,42%. Авторы считают, что статус Zn и SELENOP в пределах референсных диапазонов указывает на высокие шансы на выживание при COVID-19, и предполагают, что коррекция диагностически подтвержденного дефицита Se и/или Zn с помощью индивидуализированных добавок может способствовать выздоровлению [49].

В другом немецком одноцентровом ретроспективном исследовании [101] изучались уровни питательных микроэлементов при добавлении Se и Zn у пациентов в критическом состоянии с ОРДС, вызванным COVID-19, и возможные связи с иммунологическими и клиническими параметрами. В соответствии со стандартными операционными процедурами отделения интенсивной терапии пациенты ежедневно получали 1,0 мг Se внутривенно в дополнение к искусственному питанию, которое содержало различные количества Se и Zn. Микроэлементы, воспалительные цитокины, субпопуляции лимфоцитов и клинические данные сравнивались при поступлении и через 10–14 дней лечения. Были проверены на соответствие критериям отбора 46 пациентов, и 22 пациента были включены в исследование. От тяжелого ОРДС страдал 21 (95%) пациент и 14 (64%) пациентов дожили до выписки из отделения интенсивной терапии. При поступлении у большинства пациентов были низкие биомаркеры статуса Se и уровни Zn, а также повышенные воспалительные параметры. Прием добавок Se значительно повысил уровни Se ($p=0,027$) и селенопротеина P (SELENOP; $p=0,016$) до нормального диапазона. Соответственно, активность глутатионпероксидазы 3 (GPx3) со временем увеличилась ($p=0,021$). Биомаркеры Se, в первую очередь SELENOP, обратно коррелировали с уровнем С-реактивного белка ($rs=-0,495$), ИЛ-6 ($rs=-0,429$), ИЛ-1 β ($rs=-0,440$) и ИЛ-10 ($rs=-0,461$). Положительные ассоциации были обнаружены для CD8 + Т-клеток ($rs=0,636$), NK-клеток ($rs=0,772$), общего IgG ($rs=0,493$) и отношения PaO_2/FiO_2 ($rs=0,504$). Кроме того, у выживших, как правило, были более высокие уровни Se через 10–14 дней по сравнению с умершими ($p=0,075$). По мнению авторов, достаточные уровни Se и Zn потенциально могут иметь клиническое значение для адекватного иммунного ответа у тяжелобольных пациентов с тяжелым ОРДС COVID-19 [101].

Актуальные аспекты реабилитации после коронавирусной инфекции COVID-19. Постковидный синдром

В последнее время исследователи все больше внимания уделяют отдаленным последствиям перенесенной коронавирусной инфекции, которые отмечаются даже у пациентов, перенесших COVID-пневмонию в легкой форме, из-за медленной резорбции очагов консолидации в легочной паренхиме, прогрессирующего пневмофиброза и связанной с ним дыхательной недостаточностью [102, 103].

После завершения заболевания COVID-19 происходит постепенное восстановление нарушений иммунной системы, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, что клинически у части пациентов сопровождается некоторыми симптомами и неполным восстановлением состояния здоровья. Так, для большинства пациентов, переболевших COVID-19, полностью выздоровление происходит в течение нескольких недель. Вместе с тем длительность периода восстановления после COVID-19 сильно варьирует и зависит от возраста, существующих сопутствующих заболеваний в дополнение к тяжести перенесенного заболевания. Но у части пациентов, даже после течения болезни в легкой форме, сохраняются некоторые симптомы или появляются новые симптомы после первоначального выздоровления, в течение недель или месяцев, вплоть до развития медицинских осложнений, которые могут иметь длительные неблагоприятные последствия для здоровья [102, 104].

Появились термины «Long Covid» или «Long-haul Covid», которые впервые появились в социальных сетях и СМИ, а начиная с августа 2020 г. стали использоваться ВОЗ и признаны научным сообществом в качестве обозначения постковидного синдрома (Post-COVID-19 syndrome). В руководстве британского Национального института здравоохранения (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) даны два определения «постострого» (или «длительного») COVID-19: 1) продолжающийся симптоматический COVID-19 для пациентов, у которых все еще есть симптомы в период между 4 и 12 нед после начала острых симптомов; 2) постковидный синдром для людей, симптомы которых сохраняются более 12 нед после появления острых симптомов [104].

Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) дополнена кодом U09.9 – «Состояние после COVID-19 неуточненное». Стойкий постковидный синдром представляет собой патологическое состояние, которое включает стойкие физические, медицинские и когнитивные последствия после COVID-19, включая стойкую иммуносупрессию, фиброз легких, сердца и сосудов [105, 106].

Постковидный синдром может иметь различные проявления: клинические, иммунологические, функциональные, рентгенологические и морфологические, которые могут быть взаимосвязаны, встречаться одновременно или отдельно у каждого конкретного пациента. Особое место занимает вопрос обострения сопут-

ствующей мультиморбидной соматической патологии после перенесенной коронавирусной инфекции [107].

Широкий спектр возможных проявлений постковидного синдрома позволяет рассматривать его в качестве междисциплинарной проблемы, и соответственно предполагает активное участие на реабилитационном этапе не только терапевта и пульмонолога, но и иммунолога, невролога, психотерапевта и врачей других специальностей.

Часто у пациентов в рамках постковидного синдрома отмечаются изменения со стороны органов дыхания [108]. Сохранение респираторных симптомов является следствием вирусной инфекции и связанных с ней серьезных нарушений со стороны иммунной системы [109].

Американские исследователи проанализировали базу данных Министерства по делам ветеранов США (73 435 переболевших COVID-19 и 4,9 млн человек, не перенесших это заболевание) и отметили, что у переболевших COVID-19 возникают проблемы с органами дыхания, сердечно-сосудистой и нервной системами, а также нарушение обмена веществ, психические расстройства и другие осложнения [110]. При этом тяжесть последствий зависит от течения заболевания, но осложнения и постковидный синдром были зафиксированы как у госпитализированных пациентов, так и прошедших амбулаторное лечение.

Так, через 6 мес после выздоровления у пациентов, которые не были госпитализированы, чаще всего возникают респираторные заболевания, а также фиксируются случаи дыхательной недостаточности и заболеваний нижних дыхательных путей. Это подтверждается ростом назначений противокашлевых, отхаркивающих, противоастматических лекарственных средств и глюкокортикоидов [110].

Второй по частоте в проведенном исследовании оказалась доля расстройств нервной системы, головная боль, нарушения сна, повышение тревожности. В этом случае увеличивалось применение пациентами опиоидных и опиоидных анальгетиков, антидепрессантов и седативных средств [110]. К проявлениям постковидного синдрома относятся психические симптомы (депрессия, тревога, посттравматические симптомы и когнитивные нарушения), которые могут быть связаны с психологическими факторами и нейробиологическими травмами. Неврологические симптомы включают аносмию, агевзию, головокружение, головную боль, судорожный синдром [111].

Британские ученые оценили частоту 14 неврологических и психиатрических исходов в течение 6 мес после подтвержденного диагноза COVID-19. В целом, среди 236 379 пациентов с диагнозом COVID-19 частота появления «мозговых или нервных» проблем в течение 6 мес после «выздоровления» составила 33,62%, при этом у 12,84% эти симптомы были диагностированы впервые. Среди пациентов, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии, частота неврологического/психиатрического диагноза была еще выше – 46,42% и 25,79% соответственно [112]. Вероятность по-

лучить дополнительный диагноз в течение полугода после COVID-19 составила для тревожного расстройства – 17,39%, для ишемического инсульта – 2,10%, для внутричерепных кровотечений – 0,56%, для паркинсонизма – 0,11%, для деменции – 0,67%. Для тех, кто проходил лечение в палате интенсивной терапии, все цифры были намного хуже – так вероятность геморрагического инсульта составила 2,66%, а ишемического – достигает 6,92% [112].

У людей, переболевших инфекцией COVID-19, также может наблюдаться стойкое повышение и нестабильность артериального давления, синусовая тахикардия в покое [141]. Кроме того, часто сообщается о плохом контроле диабета, стойком поражении почек и церебральных последствиях, таких как стойкие когнитивные и психоневрологические изменения [130, 131].

У большинства пациентов, выздоровевших после COVID-пневмонии, наиболее часто наблюдается синдром хронической усталости [132–134]. Для синдрома хронической усталости характерна крайняя степень усталости, при этом состояние ухудшается при физической или умственной активности, но не отмечается улучшения после отдыха.

Отмечено, что при постковидном синдроме микроэлементы, прежде всего Zn, позитивно влияют на баланс между продолжающимся плохим здоровьем («недомогание») или восстановлением оптимального физического и психического благополучия [135]. Отмечена и возможность применения витамина С при поствирусной, особенно при длительной COVID-усталости. В систематическом обзоре немецких ученых [136] были проанализированы 9 клинических исследований с 720 участниками. В трех из четырех контролируемых испытаниях наблюдалось значительное снижение показателей утомляемости в группе витамина С по сравнению с контрольной группой. Также часто уменьшались сопутствующие симптомы усталости, такие как нарушение сна, отсутствие концентрации, депрессия и боль [136].

В состав витаминно-минерального комплекса Селцинк Плюс® входят важнейшие витамины С, Е и А, наравне с Zn и Se необходимые для восстановления организма при постковидной астении и после других инфекций. Дополнительный прием Селцинк Плюс® в период реабилитации после перенесенной новой коронавирусной инфекции позволяет уменьшить явления постковидной астении и повысить уровень естественной иммунной защиты организма.

Заключение

Представленные в обзоре данные демонстрируют позитивную роль нутрицевтиков в неспецифической профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Витаминно-минеральные комплексы могут быть востребованы и на этапе реабилитации после перенесенной новой коронавирусной инфекции при развитии постковидного синдрома.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Доцицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).]
- Сологуб Т.В., Осиновец О.Ю. Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата галавит. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2013; 3 (21): 144–6. [Sologub T.V., Osinovets O.Yu. Immunomodulatory v kompleksnoi terapii ORVI: vozmozhnosti primeneniia preparata galavit. Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie. 2013; 3 (21): 144–6 (in Russian).]
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных пульмонологических симптомов и синдромов. СПб.: СпецЛит, 2019. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differentsial'nyi diagnoz osnovnykh pul'monologicheskikh simptomov i sindromov. Saint Petersburg: SpetsLit, 2019 (in Russian).]
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 10 (08.02.2021) Минздрава России. М., 2021. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)" versii 10 (08.02.2021) Minzdrava Rossii. Moscow, 2021 (in Russian).]
- Tay MZ, Poh CM, Renia L et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol 2020; 20 (6): 363–74. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Особенности клиники и лечения острых респираторных вирусных инфекций в практике врача-терапевта. Врач. 2014; 8: 44–7. [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Osobennosti kliniki i lecheniia ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii v praktike vracha-terapevta. Vrach. 2014; 8: 44–7 (in Russian).]
- Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. Клиническая инфектология и паразитология. 2015; 2 (13): 117–24. [Lytkina I.N., Malyshev N.A. Profilaktika i lechenie grippa i ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii sredi epidemiologicheskii znachimykh grupp naseleniia. Klinicheskai infekctologiya i parazitologiya. 2015; 2 (13): 117–24 (in Russian).]
- Временные методические рекомендации «Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19». М., 2021. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Poriadok provedeniia vaktsinatsii vzzroslogo naseleniia protiv COVID-19". Moscow, 2021 (in Russian).]
- Трухан Д.И. Комплексная терапия воспалительных заболеваний дыхательных путей на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Болезни органов дыхания. Прил. к журналу Consilium Medicum. 2015; 1: 44–50. [Trukhan D.I. Kompleksnaia terapiia vospalitel'nykh zabolevaniy dykhatel'nykh putei na etape okazaniia pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi. Bolezni organov dykhanii. Pril. k zhurnalu Consilium Medicum. 2015; 1: 44–50 (in Russian).]
- Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Речанова Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике терапевта. Терапевтический архив. 2016; 11: 76–82. DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82 [Trukhan D.I., Mazurov A.L., Rechapova L.A. Ostrye respiratornye virusnye infektsii: aktual'nye voprosy diagnostiki, profilaktiki i lecheniia v praktike terapevta. Terapevticheskii arkhiv. 2016; 11: 76–82. DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82 (in Russian).]
- Трухан Д.И., Багисева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю. Аминодигидрофталазиндион натрия в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 296–303. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200839 [Trukhan D.I., Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Nebesnaia E.Yu. Aminodigidroftalazindion natriia v profilaktike, lechenii i reabilitatsii pacientov s zabolevaniiami organov dykhanii. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 296–303. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200839 (in Russian).]
- Pecora F, Persico F, Argentiero A et al. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. Nutrients 2020; 12 (10): 3198. DOI: 10.3390/nu12103198
- Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M et al. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. Diabetes Metab Syndr 2020; 14 (4): 367–82. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.015
- Galmés S, Serra F, Palou A. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. Nutrients 2020; 12 (9): 2738. DOI: 10.3390/nu12092738
- Cámara M, Sánchez-Mata MC, Fernández-Ruiz V et al. A Review of the Role of Micronutrients and Bioactive Compounds on Immune System Supporting to Fight against the COVID-19 Disease. Foods 2021; 10 (5): 1088. DOI: 10.3390/foods10051088
- Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. BMJ Nutr Prev Health 2020; 3 (1): 74–92. DOI: 10.1136/bmjnp-2020-000085
- Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? Maturitas 2021; 143: 1–9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003
- Kumar P, Kumar M, Bedi O et al. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. Inflammopharmacology 2021; 1–16. DOI: 10.1007/s10787-021-00826-7
- Subedi L, Tchen S, Gaire BP et al. Adjunctive Nutraceutical Therapies for COVID-19. Int J Mol Sci 2021; 22 (4): 1963. DOI: 10.3390/ijms22041963
- Junaid K, Ejaz H, Abdalla AE et al. Effective Immune Functions of Micronutrients against SARS-CoV-2. Nutrients 2020; 12 (10): 2992. DOI: 10.3390/nu12102992
- Nedjimi B. Can trace element supplementations (Cu, Se, and Zn) enhance human immunity against COVID-19 and its new variants? Beni Suef Univ J Basic Appl Sci 2021; 10 (1): 33. DOI: 10.1186/s43088-021-00123-w
- Alexander J, Tinkov A, Strand TA et al. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. Nutrients 2020; 12 (8): 2358. DOI: 10.3390/nu12082358
- Iddir M, Brito A, Dingeo G et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. Nutrients 2020; 12 (6): 1562. DOI: 10.3390/nu12061562
- Clemente-Suárez VJ, Ramos-Campo DJ, Nialgo-Ayuso J et al. Nutrition in the Actual COVID-19 Pandemic. A Narrative Review. Nutrients 2021; 13 (6): 1924. DOI: 10.3390/nu13061924
- Akhtar S, Das JK, Ismail T et al. Nutritional perspectives for the prevention and mitigation of COVID-19. Nutr Rev 2021; 79 (3): 289–300. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa063
- Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F et al. COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient? J Transl Med 2020; 18 (1): 415. DOI: 10.1186/s12967-020-02594-4
- Mrityunjaya M, Pavithra V, Neelam R et al. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19. Front Immunol 2020; 11: 570122. DOI: 10.3389/fimmu.2020.570122
- Vahid F, Rahmani D. Can an anti-inflammatory diet be effective in preventing or treating viral respiratory diseases? A systematic narrative review. Clin Nutr ESPEN 2021; 43: 9–15. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.04.009
- Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N et al. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? Nutrients 2020; 12 (9): 2550. DOI: 10.3390/nu12092550

30. Dharmalingam K, Birdi A, Tomo S et al. Trace Elements as Immunoregulators in SARS-CoV-2 and Other Viral Infections. *Indian J Clin Biochem* 2021; 1–11. DOI: 10.1007/s12291-021-00961-6
31. de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC, Sanches FFZ et al. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. *Nutr Rev* 2021; 79 (4): 382–93. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa067
32. Цинк, селен и витамин D. Как защищаться от COVID-19? Коронавирус COVID-19: Официальная информация о коронавирусе в России на портале – стопкоронавирус.рф. <https://xn--80aefpebagmfbloa.xn--p1ai/news/20201024-1315.html> [Tsink, selen i vitamin D. Kak zashchishchat'sia ot COVID-19? Koronavirus COVID-19: Ofsial'naia informatsiia o koronavirusе v Rossii na portale – stopkoronavirus.rf. <https://xn--80aefpebagmfbloa.xn--p1ai/news/20201024-1315.html> (in Russian).]
33. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients* 2020; 12 (7): 2098. DOI: 10.3390/nu12072098
34. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules* 2020; 25 (22): 5346. DOI: 10.3390/molecules25225346
35. Bermanno G, Méplán C, Mercer DK, Hesketh JE. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *Br J Nutr* 2021; 125 (6): 618–27. DOI: 10.1017/S0007114520003128
36. Khatiwada S, Subedi A. A Mechanistic Link Between Selenium and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Curr Nutr Rep* 2021; 10 (2): 125–36. DOI: 10.1007/s13668-021-00354-4
37. Tomo S, Saikiran G, Banerjee M, Paul S. Selenium to selenoproteins – role in COVID-19. *EXCLI J* 2021; 20: 781–91. DOI: 10.17179/excli2021-3530
38. Lima LW, Nardi S, Santoro V, Schiavon M. The Relevance of Plant-Derived Se Compounds to Human Health in the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic Era. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10 (7): 1031. DOI: 10.3390/antiox10071031
39. Im JH, Je YS, Baek J et al. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 390–3. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.018
40. Younesian O, Khodabakhshi B, Abdolahi N et al. Decreased Serum Selenium Levels of COVID-19 Patients in Comparison with Healthy Individuals. *Biol Trace Elem Res* 2021; 1–6. DOI: 10.1007/s12011-021-02797-w
41. Zhang J, Saad R, Taylor EW, Rayman MP. Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox Biol* 2020; 37: 101715. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101715
42. Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Med Hypotheses* 2020; 143: 109878. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109878
43. Samad N, Sodunke TE, Abubakar AR et al. The Implications of Zinc Therapy in Combating the COVID-19 Global Pandemic. *J Inflamm Res* 2021; 14: 527–50. DOI: 10.2147/JIR.S295377
44. Corrao S, Mallaci Bocchio R, Lo Monaco M et al. Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc. *Nutrients* 2021; 13 (4): 1261. DOI: 10.3390/nu13041261
45. Patel O, Chinni V, El-Khoury J et al. A pilot double-blind safety and feasibility randomized controlled trial of high-dose intravenous zinc in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021; 93 (5): 3261–7. DOI: 10.1016/j.jid.2020.09.014
46. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med* 2020; 46 (1): 17–26. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4575
47. Jothamani D, Kailasam E, Danielraj S et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 343–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.014
48. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19. *Pathogenesis. Front Immunol* 2020; 11: 1712. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01712
49. Heller RA, Sun Q, Hackler J et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol* 2021; 38: 101764. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101764
50. Rahman MT, Idid SZ. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? *Biol Trace Elem Res* 2021; 199 (2): 550–8. DOI: 10.1007/s12011-020-02194-9
51. de Almeida Brasiel PG. The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis. *Clin Nutr ESPEN* 2020; 38: 65–6. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.06.003
52. Pal A, Squitti R, Picozza M, Pawar A et al. Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials. *Biol Trace Elem Res* 2021; 199 (8): 2882–92. DOI: 10.1007/s12011-020-02437-9.
53. Joachimiak MP. Zinc against COVID-19? Symptom surveillance and deficiency risk groups. *PLoS Negl Trop Dis* 2021; 15 (1): e0008895. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008895
54. Pan SY, Zhou J, Gibbons L; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Antioxidants and breast cancer risk- a population-based case-control study in Canada. *BMC Cancer* 2011; 11: 372. DOI: 10.1186/1471-2407-11-372
55. Cui Z, Liu D, Liu C, Liu G. Serum selenium levels and prostate cancer risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (5): e5944. DOI: 10.1097/MD.0000000000005944
56. Terry PD, Qin B, Camacho F et al. Supplemental Selenium May Decrease Ovarian Cancer Risk in African-American Women. *J Nutr* 2017; 147 (4): 621–7. DOI: 10.3945/jn.116.243279
57. Fiorino S, Gallo C, Zippi M et al. Cytokine storm in aged people with CoV-2: possible role of vitamins as therapy or preventive strategy. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32 (10): 2115–31. DOI: 10.1007/s40520-020-01669-y
58. Stephensen CB, Lietz G. Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV-2. *Br J Nutr* 2021; 1–10. DOI: 10.1017/S0007114521000246
59. Li R, Wu K, Li Y et al. Revealing the targets and mechanisms of vitamin A in the treatment of COVID-19. *Aging (Albany NY)* 2020; 12–15: 15784–96. DOI: 10.18632/aging.103888
60. Tepasse PR, Vollenberg R, Fobker M et al. Vitamin A Plasma Levels in COVID-19 Patients: A Prospective Multicenter Study and Hypothesis. *Nutrients* 2021; 13 (7): 2173. DOI: 10.3390/nu13072173
61. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2021; 6 (1): e003176. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-003176
62. Abobaker A, Alzwi A, Alraied AHA. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacol Rep* 2020; 72 (6): 1517–28. DOI: 10.1007/s43440-020-00176-1
63. Ebrahimzadeh-Attari V, Panahi G, Hebert JR et al. Nutritional approach for increasing public health during pandemic of COVID-19: A comprehensive review of antiviral nutrients and nutraceuticals. *Health Promot Perspect* 2021; 11 (2): 119–36. DOI: 10.34172/hpp.2021.17
64. Tavakol S, Seifalian AM. Vitamin E at a high dose as an anti-ferroptosis drug and not just a supplement for COVID-19 treatment. *Biotechnol Appl Biochem* 2021; 10.1002/bab.2176. DOI: 10.1002/bab.2176
65. Борисов В.В. Микроэлементы селен и цинк в организме женщины и мужчины: проблемы и решения. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (7): 63–8. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.63-68 [Borisov V.V. Microelements selenium and zinc in female and male body: problems and solutions. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (7): 63–8. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.63-68 (in Russian).]
66. Борисов В.В. Российская демография, пути улучшения мужского и женского здоровья в аспекте фертильности. Мнение уролога и репродуктолога. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (7): 10–8. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190425 [Borisov V.V. Rossiiskaia demografiia, puti uluchsheniia muzhskogo i zhenskogo zdorov'ia v aspekte fertil'nosti. Mnenie urologa i reproduktologa. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (7): 10–8. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190425 (in Russian).]
67. Трухан Д.И., Викторова И.А. Нефрология. Эндокринология. Гематология. СПб.: СнецТум, 2017. www.elibrary.ru/item.asp?id=36478198 [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Nefrologiia. Endokrinologiya. Gematologiya. Saint Petersburg: SpetsLit, 2017. www.elibrary.ru/item.asp?id=36478198 (in Russian).]
68. Трухан Д. И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: СнецТум, 2019. www.elibrary.ru/item.asp?id=41392560 [Trukhan D. I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Bolezni pecheni. Saint Petersburg: SpetsLit, 2019. www.elibrary.ru/item.asp?id=41392560 (in Russian).]

69. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни органов дыхания. СПб.: СпецЛит, 2013. www.elibrary.ru/item.asp?id=26002930 [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Bolezni organov dykhaniia. Saint Petersburg: SpetsLit, 2013. www.elibrary.ru/item.asp?id=26002930 (in Russian).]
70. Mahluji S, Jalili M, Ostadrahimi A et al. Nutritional management of diabetes mellitus during the pandemic of COVID-19: a comprehensive narrative review. *J Diabetes Metab Disord* 2021; 20 (1): 1–10. DOI: 10.1007/s40200-021-00784-5
71. Wells JM. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli. *Microb Cell Fact* 2011; 10 (Suppl. 1): S17. DOI: 10.1186/1475-2859-10-S1-S17
72. Трухан Д.И., Викторова И.А. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза в аспекте профилактики респираторных инфекций дыхательных путей: возможности *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum*. 2018; 2: 39–44. DOI: 10.26442/26583739.2018.2.180103 [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Korrektsiia narushenii kishechnogo mikrobiotsenoza v aspekte profilaktiki respiratornykh infektsii dykhatel'nykh putei: vozmozhnosti *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Gastroenterologiya. Khirurgiya. Intensivnaia terapiia. Consilium Medicum*. 2018; 2: 39–44. DOI: 10.26442/26583739.2018.2.180103 (in Russian).]
73. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. Пособие для врачей. Под ред. Н.А. Коровиной. М.: 2004. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29782362> [Ostrye respiratornye virusnye infektsii v ambulatornoi praktike vracha-pediatra. Posobie dlia vrachei. Ed. N.A. Korovinoi. Moscow: 2004. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29782362> (in Russian).]
74. Сурков А.Н. Возможности коррекции и профилактики нарушений микробиоценоза кишечника у часто болеющих детей. Вопросы современной педиатрии. 2013; 2: 59–65. <https://elibrary.ru/item.asp?id=19006300> [Surkov A.N. Vozmozhnosti korrektsii i profilaktiki narushenii mikrobiotsenoza kishechnika u chasto boleyushchikh detei. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2013; 2: 59–65. <https://elibrary.ru/item.asp?id=19006300> (in Russian).]
75. Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Речанова Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике терапевта. *Терапевтический архив*. 2016; 11: 76–82. DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82 [Trukhan D.I., Mazurov A.L., Rechapova L.A. Ostrye respiratornye virusnye infektsii: aktual'nye voprosy diagnostiki, profilaktiki i lecheniia v praktike terapevta. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016; 11: 76–82. DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82 (in Russian).]
76. Трухан Д.И., Голошубина В.В. Острые респираторные вирусные инфекции в практике врача первого контакта: актуальные аспекты клиники, лечения и профилактики. *Справочник поликлинического врача*. 2016; 5: 6–11. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29074224> [Trukhan D.I., Goloshubina V.V. Ostrye respiratornye virusnye infektsii v praktike vracha pervogo kontakta: aktual'nye aspekty kliniki, lecheniia i profilaktiki. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2016; 5: 6–11. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29074224> (in Russian).]
77. Treating infectious diseases in a microbial world: Report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. Washington: National Academies Press, 2006. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19849/
78. Promising Approaches to the Development of Immunomodulation for the Treatment of Infectious Diseases. Report of a Workshop. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19846/
79. Cong Y, Feng T, Fujihashi K et al. A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106 (46): 19256–61. DOI: 10.1073/pnas.0812681106
80. Smith PM, Garrett WS. The gut microbiota and mucosal T cells. *Front Microbiol* 2011; 2: 111. DOI: 10.3389/fmicb.2011.00111
81. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr* 2011; 6 (3): 261–74. DOI: 10.1007/s12263-011-0218-x
82. Johnstone J, Meade M, Marshall J et al.; PROSPECT Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. Probiotics: Prevention of Severe Pneumonia and Endotracheal Colonization Trial-PROSPECT: protocol for a feasibility randomized pilot trial. *Pilot Feasibility Stud* 2015; 1: 19. DOI: 10.1186/s40814-015-0013-3
83. Kalima K, Lehtoranta L He L et al. Probiotics and respiratory and gastrointestinal tract infections in Finnish military conscripts – a randomised placebo-controlled double-blinded study. *Benef Microbes* 2016; 7 (4): 463–71. DOI: 10.3920/BM2015.0172
84. Tapiovaara L, Kumpu M, Mäkiuokko H et al. Human rhinovirus in experimental infection after peroral *Lactobacillus rhamnosus* GG consumption, a pilot study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6 (8): 848–53. DOI: 10.1002/alr.21748
85. Wang B, Hylwka T, Smieja M et al. Probiotics to Prevent Respiratory Infections in Nursing Homes: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66 (7): 1346–52. DOI: 10.1111/jgs.15396
86. Laursen RP, Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers—a systematic review. *Eur J Pediatr* 2018; 177 (7): 979–94. DOI: 10.1007/s00431-018-3167-1
87. Akour A. Probiotics and COVID-19: is there any link? *Lett Appl Microbiol* 2020; 71 (3): 229–34. DOI: 10.1111/lam.13334
88. Bottari B, Castellone V, Neviani E. Probiotics and Covid-19. *Int J Food Sci Nutr* 2021; 72 (3): 293–9. DOI: 10.1080/09637486.2020.1807475
89. Parisi GF, Carota G, Castruccio Castracani C et al. Nutraceuticals in the Prevention of Viral Infections, including COVID-19, among the Pediatric Population: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (5): 2465. DOI: 10.3390/ijms22052465
90. Peng J, Zhang M, Yao G et al. Probiotics as Adjunctive Treatment for Patients Contracted COVID-19: Current Understanding and Future Needs. *Front Nutr* 2021; 8: 669808. DOI: 10.3389/fnut.2021.669808
91. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Ткаченко Е.И. и др. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 176 (4): 3–18. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18. [Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Tkachenko E.I. et al. Features of management of patients with gastroenterological pathology in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020; 176 (4): 3–18. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18 [in Russian].]
92. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 [Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. *Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 (in Russian).]
93. Wen X, Chen X, Zhou X. Rebamipide inhibited expression of TLR4 and TNF-alpha release in pulmonary epithelial cell line A549 induced by lipopolysaccharide. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2009; 34 (5): 457–60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19483297/>
94. Yasuda T, Chiba H, Satomi T et al. Preventive effect of rebamipide gargle on chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral cancer: a pilot study. *J Oral Maxillofac Res* 2012; 2 (4): e3. DOI: 10.5037/jomr.2011.2403
95. Akagi S, Fujiwara T, Nishida M et al. The effectiveness of rebamipide mouthwash therapy for radiotherapy and chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Health Care Sci* 2019; 5: 16. DOI: 10.1186/s40780-019-0146-2
96. Ye L, Yang Z, Liu J et al. Digestive system manifestations and clinical significance of coronavirus disease 2019: A systematic literature review. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36 (6): 1414–22. DOI: 10.1111/jgh.15323
97. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020; 181 (5): 1036–1045.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026
98. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2021; 373: n967. DOI: 10.1136/bmj.n967
99. Цветов В.М., Киселев Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Возможность применения препарата, содержащего аминокислоты гидрофобного

- лазидион натрия, у пациентов с COVID-19, в том числе для терапии «цитокинового шторма». Качественная клиническая практика. 2020; S4: 4–7. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-4-7 [Tsvetov V.M., Kiselev Iu.Iu., Mirzaev K.B., Sychev D.A. Vozmozhnost' primeneniia preparata, sodержashchego aminodigidroftalazindion natriia, u patsientov s COVID-19, v tom chisle dlia terapii "tsitokinovogo shtorma". Kachestvennaia klinicheskaia praktika. 2020; S4: 4–7. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-4-7 (in Russian).]
100. Lotfi F, Akbarzadeh-Khiavi M, Lotfi Z et al. Micronutrient therapy and effective immune response: a promising approach for management of COVID-19. *Infection* 2021; 1–15. DOI: 10.1007/s15010-021-01644-3
 101. Notz Q, Herrmann J, Schlesinger T et al. Clinical Significance of Micronutrient Supplementation in Critically Ill COVID-19 Patients with Severe ARDS. *Nutrients* 2021; 13 (6): 2113. DOI: 10.3390/nu13062113
 102. Maxwell E. Living with Covid-19. A dynamic review of the evidence around ongoing Covid19 symptoms (often called Long Covid). NIHR CED 30 September 2020. NIHR Evidence – Living with Covid-19 – Informative and accessible health and care research. <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19/>
 103. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med* 2021; 268: 113426. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426
 104. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med* 2021; 9 (2): 29. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X
 105. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)* 2021; 21 (1): e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
 106. Oronsky B, Larson C, Hammond TC et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; 1–9. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3
 107. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ* 2021; 372: n693. DOI: 10.1136/bmj.n693
 108. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В. и др. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Практическая пульмонология. 2020; 1: 78–81. [Zaitsev A.A., Savushkina O.I., Cherniak A.V. et al. Kliniko-funktsional'nai kharakteristika patsientov, perenesshikh novuiu koronavirusnuu infektsiiu COVID-19. Prakticheskai pul'monologiya. 2020; 1: 78–81 (in Russian).]
 109. Vishnupriya M, Naveenkumar M, Manjima K et al. Post-COVID pulmonary fibrosis: therapeutic efficacy using with mesenchymal stem cells – How the lung heals. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25 (6): 2748–51. DOI: 10.26355/eurrev_202103_25438
 110. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021. DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9
 111. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM* 2021 Jan 24; hcb007. DOI: 10.1093/qjmed/hcb007
 112. Vishnupriya M, Naveenkumar M, Manjima K et al. Post-COVID pulmonary fibrosis: therapeutic efficacy using with mesenchymal stem cells – How the lung heals. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25 (6): 2748–51. DOI: 10.26355/eurrev_202103_25438
 129. Türktas H, Oğuzülgen İK. Post-COVID-19 pulmonary sequela: longterm follow up and management. *Tuberk Toraks* 2020; 68 (4): 419–29. DOI: 10.5578/tt.70353
 130. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch Med Res* 2021; S0188-4409 (21) 00081–3. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010
 131. Saeed S, Tadic M, Larsen TH et al. Grassi G, Mancina G. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review. *J Hypertens* 2021; 39 (7): 1282–1292. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002819
 132. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324 (6): 603–5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
 133. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
 134. Townsend L, Dowds J, O'Brien K et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc* 2021. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC
 135. Butters D, Whitehouse M. COVID-19 and nutraceutical therapies, especially using zinc to supplement antimicrobials. *Inflammopharmacology* 2021; 29 (1): 101–5. DOI: 10.1007/s10787-020-00774-8
 136. Vollbracht C, Kraft K. Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. *Nutrients* 2021; 13 (4): 1154. DOI: 10.3390/nu13041154

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Давыдов Евгений Леонардович – д-р мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии ФГБОУ ВО «Красноярский Государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7765-2726

Evgeny L. Davydov – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7765-2726

Чусова Наталья Андреевна – клин. ординатор каф. клинической функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: natchusova2@list.ru; ORCID: 0000-0003-3401-3267

Natalia A. Chusova – Clinical Resident, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: natchusova2@list.ru; ORCID: 0000-0003-3401-3267

Статья поступила в редакцию/The article received: 20.07.2021

Статья принята к печати/The article approved for publication: 14.10.2021

Клинический случай молочнокислой комы с летальным исходом у пациентки с сахарным диабетом 2-го типа

О.Ю. Ибрагимова^{1,2}, Д.Ш. Авзалетдинова¹, Т.В. Моругова¹, Е.Р. Власова², Н.Г. Харина², З.Г. Гирфанова²

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

² ГБУЗ РБ Городская Клиническая Больница №21 г. Уфа

hyppocrat@mail.ru

Аннотация

На данный момент гиперлактацидемическая кома у пациентов с сахарным диабетом считается редким и крайне неотложным состоянием с высокой летальностью, возникающим у больных с сопутствующими заболеваниями, а также при приеме наиболее широко применяемого сахароснижающего препарата – метформина. В данной статье описан случай молочнокислой комы с летальным исходом, возникшей на фоне приема метформина и злоупотребления алкоголем, у пациентки в возрасте 48 лет с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, молочнокислая кома, метформин, алкоголь.

Для цитирования: Ибрагимова О.Ю., Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В. и др. Клинический случай молочнокислой комы с летальным исходом у пациентки с сахарным диабетом 2-го типа. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 7: 35–39. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00086

The Clinical Case of Lactate-acidosis with Fatal Outcome in a Patient with 2 Type Diabetes

Olga Yu. Ibragimova^{1,2}, Diana Sh. Avzaletdinova¹, Tatiana V. Morugova¹, Elena R. Vlasova², Nataliya G. Kharina², Zukhra G. Girfanova²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

² City Clinical Hospital №21, Ufa, Russia

hyppocrat@mail.ru

Abstract

At the moment, lactate-acidosis coma in patients with diabetes mellitus is considered a rare and extremely urgent condition that occurs in patients with concomitant diseases as well as when taking the most widely used sugar reducing drug – metformin. This article describes a case of lactate-acidosis coma with a fatal outcome, which occurred against the background of taking metformin and alcohol abuse, in a woman with type 2 diabetes mellitus aged 48 years.

Key words: type 2 diabetes, lactate-acidosis, metformin, alcohol.

For citation: Ibragimova O.Y., Avzaletdinova D.S., Morugova T. V. et al. The Clinical Case of Lactate-acidosis with Fatal Outcome in a Patient with 2 Type Diabetes. Clinical review for general practice. 2021; 7: 35–39. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00086

Молочнокислая (гиперлактацидемическая) кома – довольно редкое осложнение сахарного диабета (СД), часто остается недиагностированным, поэтому точных данных о частоте возникновения нет.

Лактатацидоз развивается при тяжелой декомпенсации СД, сочетается приблизительно в 10% случаях с диабетическим кетоацидозом и в 30% случаях с гиперосмолярным гипергликемическим состоянием. Патогенез молочнокислой комы обусловлен избыточным образованием или замедленным выведением лактата из организма при состояниях, связанных с гипоксией тканей, чему способствуют хронические заболевания (такие как анемия, патология почек, печени и другие), отравления и интоксикации, прием алкоголя и его суррогатов, а также некоторых лекарственных средств.

Обычное соотношение концентрации лактата и пирувата в сыворотке крови 10:1 сдвигается в сторону лактата. Критический дефицит бикарбонатных буферов приводит к развитию брадикардии и снижению минутного объема сердечного выброса. Также при лактацидемии развивается блокада адренергических рецепторов сердечно-сосудистой системы, угнетается хронотропное и констриктивное действие катехоламинов, что может способствовать развитию шока [1].

В результате действия механизма активного переноса, избыточный лактат проникает через гематоэнцефалический барьер, что приводит к превышению его уровня в головном мозге в 3–4 раза по сравнению с нормальным уровнем лактата в крови и вызывает нейротоксический эффект.

Ранее главной причиной молочнокислого ацидоза у пациентов с СД было употребление препаратов бигуанидов, активизирующих процесс анаэробного гликолиза в тонком отделе кишечника и мышечной системе, тем самым увеличивая синтез лактата и уменьшая процесс глюконеогенеза в печени. Считается, что в наше время бигуаниды не приводят к значительному накоплению лактата [2].

Метформин (1,1-диметилбигуанид) – на сегодняшний день единственный представитель класса бигуанидов, представляет собой наиболее широко назначаемый препарат для контроля гликемии у лиц с СД 2-го типа и рекомендуется, наряду с модификацией образа жизни (т.е. диетой, контролем массы тела и физической активностью), как препарат 1-й линии для инициации терапии СД 2-го типа во всем мире [3]. Эта рекомендация была основана на данных многоцентрового рандомизированного исследования различных методов терапии СД 2-го типа – UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study).

В настоящее время количество регистрируемых случаев лактацидоза при терапии метформином в разных странах колеблется от 0,027 до 0,053 случая на 1 тыс. пациентов в год, а смертность от данной патологии составляет 50–90% [4, 5]. По данным других авторов, частота метформинассоциированного лактацидоза колеблется от 3 до 10 на 100 тыс. человек в год [6].

При лечении метформином гиперлактатемия выражена слабо (менее 1%) и провоцируется дополнительными факторами, являющимися противопоказаниями к назначению бигуанидов, к которым относится и употребление алкоголя. Диагностическим критерием молочнокислой комы является повышение уровня лактата в крови выше 4,0 ммоль/л, наличие метаболического ацидоза, отсутствие ацетонурии. Клиническая картина неспецифична, может напоминать диабетический кетоацидоз, характерно быстрое развитие комы, которой предшествуют мышечные боли, резкая слабость, жажда, возбуждение и бред. У пациентов в короткие сроки развиваются острая сердечная недостаточность, тяжелые аритмии, периферическая вазодилатация, что ведет к гипотонии и коллапсу. В плане дифференциальной диагностики необходимо исключить уремический ацидоз.

Лечение лактацидоза направлено на улучшение тканевой перфузии, борьбу с шоком, анемией, гипоксией: оксигенотерапия, восстановление объема внутрисосудистой жидкости с помощью растворов электролитов, коллоидных растворов, плазмы или цельной крови и ее компонентов, введение вазодилаторов, терапия заболеваний и состояний, послуживших причиной лактацидоза.

Для снижения синтеза лактата и усиления образования гликогена необходимо повышение активности ферментов пируватдегидрогеназы и гликогенсинтазы, для чего используют малые дозы инсулина короткого действия в сочетании с введением глюкозы.

Наиболее эффективным методом терапии лактацидоза, позволяющим сохранить жизнь примерно 60% пациентов, является гемодиализ с использованием безлактатного буфера. Абсолютными показаниями для этого являются $\text{pH} < 7,0$ и уровень лактата > 90 ммоль/л [1].

Летальность при лактацидозе очень высока и составляет 80–90%. Именно поэтому своевременная диагностика, лечение, а также профилактика развития молочнокислой комы является важной и актуальной задачей [2, 7].

Целью статьи является анализ причин развития молочнокислого ацидоза при приеме метформина, приведшего к летальному исходу, для определения возможных мер профилактики развития лактацидоза на примере клинического случая.

Описание случая

Пациентка С., 48 лет, доставлена в Городскую клиническую больницу №21 г. Уфы в экстренном порядке в коматозном состоянии машиной скорой медицинской помощи в сопровождении дочери из дома. По тяжести состояния госпитализирована в отделение реанимации, где находилась около 12 ч. Продуктивному контакту была недоступна. Из анамнеза (со слов дочери) известно, что ухудшение наступило на фоне злоупотребления алкоголем: нарастала слабость, помутнение сознания, гипотония. Дочь также сообщила, что пациентка состоит на учете у нарколога по поводу хронического алкоголизма. Около 6 мес назад был выявлен СД 2-го типа, и наркологом назначен прием метформина по 850 мг 2 раза в день. Пациентка принимала метформин нерегулярно, без учета дозировки и времени приема. К эндокринологу не обращалась. Указаний о наличии иных хронических заболеваний в анамнезе нет.

Объективные данные

При поступлении состояние тяжелое. Сознание отсутствует.

Рост 165 см. Масса тела 70 кг. Индекс массы тела 24 кг/м². Удовлетворительного питания. Кожа сухая, акроцианоз. Над легкими дыхание жесткое, рассеянные сухие хрипы по всем легочным полям. Дыхание по типу Кулсмауля, с частотой 26–28 в 1 минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены, учащены. Частота сердечных сокращений и пульс – 120 уд/мин. Артериальное давление – 80/40 мм рт. ст. Язык сухой, чистый. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует. Печень у реберного края. Мочеиспускание с момента поступления отсутствует.

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования

Общий анализ крови: эритроциты – $4,1 \times 10^{12}$ /л (референсные значения $3,8–5,2 \times 10^{12}$ /л), цветной показатель – 0,9, гемоглобин – 99 г/л (референсные значения 120–126 г/л), лейкоциты – $12,8 \times 10^9$ /л (референсные значения $4,0–9,0 \times 10^9$ /л), палочко-ядерные нейтрофилы – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 81%, лимфоциты – 15% (референсные значения 19–45%), моноциты – 2% (референсные значения 4–11%), скорость оседания

эритроцитов – 10 мм/ч (референсные значения 2–15 мм/ч).

Таким образом, имел место нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоформулы влево.

Биохимический анализ крови: общий белок – 83 г/л (референсные значения 65–85 г/л), креатинин – 520 мкмоль/л (референсные значения 71–115 мкмоль/л), мочевины – 39,60 ммоль/л (референсные значения 2,50–8,32 ммоль/л), холестерин – 5,97 ммоль/л (референсные значения до 5,20 ммоль/л), билирубин общий – 12,2 мкмоль/л (референсные значения до 20,5 мкмоль/л), калий – 6,2 ммоль/л (референсные значения 3,5–5,2 ммоль/л), натрий – 125 ммоль/л (референсные значения 135–150 ммоль/л), аланинаминотрансфераза – 52 Ед/л (референсные значения до 40 Ед/л), аспартатаминотрансфераза – 47 Ед/л (референсные значения до 38 Ед/л), амилаза – 158 ед/л (референсные значения 25–125 Ед/л), протромбиновый индекс – 71% (референсные значения 77–120%).

Вышеуказанные данные свидетельствовали о почечной недостаточности (повышенные уровни креатинина и мочевины, гиперкалиемия), расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD–EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) составила 8,1 мл/мин/1,732 [8].

Суточные колебания гликемии капиллярной крови (12,8 – 13,9 – 6,6 – 8,2 – 7,7 ммоль/л) свидетельствовали о декомпенсации углеводного обмена.

Гликированный гемоглобин: 5,4% (референсные значения 4,27–6,07%). Показатель гликированного гемоглобина находился в целевом диапазоне для данной пациентки (менее 6,5%), вместе с тем нельзя исключить, что это было результатом либо частых гипогликемий на фоне приема алкоголя, либо выраженной передозировки метформина.

Кислотно-щелочное состояние крови: pH 6,48 (референсные значения 7,32–7,42), гидрокарбонат крови – 5,7 ммоль/л (референсные значения 19–25 ммоль/л), молочная кислота – 10,4 ммоль/л (референсные значения 0,5–1,6 ммоль/л), пировиноградная кислота – 155 мкмоль/л (референсные значения 30–100 мкмоль/л). Данные указывают на наличие лактатацидоза.

Содержание этилового спирта в крови в количестве 0,15‰ подтверждало факт употребления алкоголя.

Общий анализ мочи: цвет – светло-желтый, кислая, белок – 1,2 г/л, сахар 2+, ацетона нет, лейкоциты – 1–2 в поле зрения; эпителий плоский – 1–2 в поле зрения.

Электрокардиограмма: синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений – 132 в минуту. Распространенные нарушения процессов реполяризации. Электролитные нарушения.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: признаки увеличения печени, хронического панкреатита и пиелонефрита.

Рентгенография органов грудной клетки: без патологии.

Консультирована хирургом, гинекологом, неврологом – данных за острую патологию не выявлено. Осмотрена токсикологом – алкогольная интоксикация

легкой степени (согласно содержанию этилового спирта в крови).

С учетом анамнестических и объективных данных, а также результатов дополнительных методов обследования, был выставлен диагноз: СД 2-го типа, декомпенсация. Осложнения: молочнокислая кома, полиорганная недостаточность, отек головного мозга. Сопутствующие заболевания: хронический алкоголизм, соматогенная фаза.

Проводилось лечение: инсулин короткого действия подкожно по 4 Ед каждые 4 ч под контролем гликемии, инфузионная терапия – 2,5% раствор бикарбоната натрия 200 мл, 5% раствор глюкозы 500 мл, преднизолон 120 мг, реополиглюкин 400 мл, физиологический раствор 0,9% до 2,0 л с витаминами группы В за время нахождения в отделении реанимации, препараты для коррекции сердечной недостаточности, антибактериальная терапия и оксигенотерапия.

Состояние оставалось тяжелым, без положительной динамики, нарастал неврологический дефицит, явления сердечной недостаточности. Переведена на искусственную вентиляцию легких. Больная находилась в стационаре менее суток (12 ч). Смерть наступила от остановки сердечной деятельности.

Патолого-анатомическое исследование

При внутреннем и гистологическом исследовании данные неспецифичны, мало выражены. Имеется отечность мягких мозговых оболочек, наличие жидкости в полости плевры, полнокровие сосудов. В поджелудочной железе – перидуктальный и стромальный склероз. Преобладающие изменения обнаружены в головном мозге. Макроскопически определяется набухание вещества головного мозга, участки размягчения, мелкие кровоизлияния в коре. Микроскопически: нарушение в микроциркуляторном русле, расширение капилляров со стазом крови, периваскулярный отек, плазматическое пропитывание сосудистых стенок. В нейронах – дистрофические изменения, цитолиз, глыбчатый кальциноз, вакуолизация протоплазмы. По совокупности клинических и морфологических данных имеет место совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов.

Обсуждение

Разбор данного клинического случая выявил ряд причин, приведших к трагическому исходу.

1. Несмотря на то что сахароснижающий препарат метформин является препаратом стартовой терапии при впервые выявленном СД, его назначение должен проводить специалист врач-эндокринолог с учетом противопоказаний. В приведенном клиническом случае метформин был назначен врачом-наркологом.

2. У данной пациентки имелось несколько противопоказаний к назначению метформина. Это хроническая анемия, патология почек (учитывая высокий уровень креатинина при поступлении в стационар, можно предположить с высокой долей вероятности, что хроническая почечная недостаточность имела уже раннее), злоупотребление алкоголем.

3. В данном случае прием метформина был бесконтрольным, поскольку пациентка не обращалась к эндокринологу. Не исключается передозировка метформина.

4. Единственно эффективное мероприятие при лечении молочнокислого ацидоза – это гемодиализ с применением безлактатного буфера для выведения избытка лактата [9]. В вышеописанной клинической ситуации данный метод терапии не применялся из-за отсутствия такового в стационаре и кратковременности пребывания пациентки (доставлена в 23 ч вечера, и смерть наступила в 11 ч утра).

Заключение

Представленный клинический случай смерти пациентки 48 лет от молочнокислой комы демонстрирует сложность диагностики и лечения данной патологии, которая заключается не столько в постановке диагноза и лечении, сколько в предупреждении его развития с момента назначения сахароснижающей терапии.

Трудности выявления молочнокислого ацидоза связаны с тем, что есть только один специфический признак, который наталкивает на мысль о развитии данной патологии, и он не всегда остается замеченным.

Это боль в мышцах, связанная с избыточным накоплением лактата, похожая на миалгию после интенсивной физической тренировки, не купирующаяся анальгетиками.

По нашему мнению, при назначении метформина необходимо информировать пациента о возможности развития такого осложнения, как лактацидоз, и научить распознавать признаки его возникновения.

К сожалению, при установленном диагнозе прогноз при развившемся лактацидозе – неблагоприятный. Этот факт подтверждает важность междисциплинарного подхода в назначении лечения пациентам с СД и сопутствующей патологией, в данном случае с хроническим алкоголизмом, что в настоящее время представляется чрезвычайно актуальным.

Участие авторов

Концепция и дизайн статьи – О.Ю. Ибрагимова.

Сбор и обработка материала – Е.Р. Власова, Н.Г. Харина, З.Г. Гирфанова.

Написание текста – Д.Ш. Авзалетдинова.

Редактирование – Т.В. Моругова.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Скворцов В.В., Скворцова Е.М., Бангаров Р.Ю. Лактат-ацидоз в практике врача – анестезиолога-реаниматолога. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17 (3): 95–100. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-95-100 [Skvortsov V.V., Skvortsova E.M., Bangarov R.Yu. Laktat-atsidoz v praktike vracha – anesteziologa-reanimatologa. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2020; 17 (3): 95–100. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-95-100 (in Russian).]
- Альфонсова Е.В., Забродина Л.А. Роль ацидоза в механизмах формирования полиорганной недостаточности. Ученые записки Забайкальского государственного университета (Биологические науки). 2014; 1 (54): 82–88 (in Russian). [Alfonsova E.V., Zaborodina L.A. Rol' atsidosa v mekhanizмах formirovaniia poliorgannoi nedostatochnosti. Uchenye zapiski Zabaikal'skogo gosudarstvennogo universiteta (Biologicheskie nauki). 2014; 1 (54): 82–88 (in Russian).]
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2021. DOI: 10.14341/DM12802 [Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 10th Edition. Moscow, 2021. DOI: 10.14341/DM12802 (in Russian).]
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Dedov I.I., Melnichenko G.A. Endokrinologiya. Natsionalnoye rukovodstvo. [Endocrinology. National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2013 (in Russian).]
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. [Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharny diabet: ostrye i khronicheskies oslozhneniya. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoye Agentstvo, 2011 (in Russian).]
- Renda F, Mura P, Finco G et al. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17 (Suppl. 1): 45–9.
- Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология: учебник для вузов. СПб.: СпецЛит, 2012. С. 325–26. [Blagosklonnaia Ya.V., Shliakhto E.V., Babenko A.Yu. Endokrinologiya: uchebnik dlia vuzov. Saint Petersburg: SpetsLit, 2012. P. 325–26 (in Russian).]
- Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: МИА, 2009. С. 263–95. [Shestakova M.V., Dedov I.I. Sakharnyi diabet i khronicheskaiia bolezni' pochek. Moscow: MIA, 2009. P. 263–95 (in Russian).]
- Мкртумян А.М., Нелаева А.А. Неотложная эндокринология: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 98–107. [Mkrtyumyan A.M., Nelaeva A.A. Neotlozhnaia endokrinologiya: uchebnoe posobie. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. P. 98–107 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Ибрагимова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии, ФГБОУ ВО БГМУ; зав. отделением эндокринологии, ГКБ № 21. E-mail: vra4iou@mail.ru

Olga Yu. Ibragimova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University; City Clinical Hospital №21, Ufa. E-mail: vra4iou@mail.ru

Авзалетдинова Диана Шамилевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии, БГМУ. E-mail: hyppocrat@mail.ru;

ORCID: 0000-0002-1590-6433; Scopus ID: 8317662600. E-mail: hyppocrat@mail.ru

Diana Sh. Avzaletdinova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: hyppocrat@mail.ru;

ORCID: 0000-0002-1590-6433; Scopus ID: 8317662600

Моругова Татьяна Вячеславовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии, БГМУ. E-mail: tmorugova@yandex.ru;

ORCID: 0000-0001-7405-486X; Scopus ID: 6602710024

Tatiana V. Morugova – D. Sci. (Med.), Full Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: tmorugova@yandex.ru;

ORCID: 0000-0001-7405-486X; Scopus ID: 6602710024

Власова Елена Радиковна – врач-эндокринолог, ГКБ № 21. E-mail: meama16@icloud.com

Elena R. Vlasova – Endocrinologist, City Clinical Hospital №21, Ufa. E-mail: meama16@icloud.com

Харина Наталья Григорьевна – врач-патологоанатом, ГКБ № 21. E-mail: geleznaledi@rambler.ru

Nataliya G. Kharina – Pathologist, City Clinical Hospital №21, Ufa. E-mail: geleznaledi@rambler.ru

Гирфанова Зухра Гиндуловна – зав. отделением реанимации, ГКБ № 21. E-mail: ufa.gkb21@doctorrb.ru

Zukhra G. Girfanova – Head of the Intensive care unit, City Clinical Hospital №21, Ufa. E-mail: ufa.gkb21@doctorrb.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.10.2021

Гипогликемия – барьер в достижении гликемического контроля. Значимость самоконтроля гликемии

И.В. Урлаева

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия
md.urlaeva@yandex.ru

Аннотация

Гипогликемия является известным фактором, ограничивающим возможности пациента в достижении адекватного гликемического контроля, а также способным вызвать целый ряд сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Рецидивирующие гипогликемии могут привести к тяжелому, потенциально летальному осложнению сахарного диабета (СД) – нарушению распознавания гипогликемий, увеличивая риск возникновения тяжелой гипогликемии до шести раз. Измерение уровня глюкозы крови является общепринятым компонентом гликемического контроля и одной из стратегий предотвращения гипогликемии, наряду со структурированным обучением пациентов управлению СД и использованием современных сахароснижающих средств. Предотвращение тяжелой гипогликемии может иметь важное значение для предупреждения ССЗ у пациентов с СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипогликемия, глюкометр, нарушение распознавания гипогликемии.

Для цитирования: Урлаева И.В. Гипогликемия – барьер в достижении гликемического контроля. Значимость самоконтроля гликемии. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 7: 40–44. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00087

Hypoglycemia, an obstacle to achieving glycemic control. Importance of blood glucose self-monitoring

Inna V. Urlaeva

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
md.urlaeva@yandex.ru

Abstract

Hypoglycemia is a well-known factor, limiting the patient's ability to achieve adequate glycemic control, and capable of causing a number of cardiovascular diseases (CVDs). Recurrent hypoglycemia may result in severe, potentially fatal complication of diabetes mellitus (DM), the impaired hypoglycemia awareness, raising the risk of severe hypoglycemia up to six times. Measuring blood glucose levels is a universally accepted component of glycemic control and one of the strategies for prevention of hypoglycemia, along with the structured patient education in DM management and the use of modern hypoglycemic medications. Prevention of severe hypoglycemia may be important for prevention of CVDs in patients with DM.

Key words: diabetes mellitus, hypoglycemia, glucose meter, impaired awareness of hypoglycemia.

For citation: Hypoglycemia, an obstacle to achieving glycemic control. Importance of blood glucose self-monitoring. Clinical review for general practice. 2021; 7: 40–44. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00087

Введение

В рамках знакового исследования Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) были установлены преимущества интенсифицированной инсулинотерапии в сочетании с частым контролем уровня глюкозы в достижении компенсации углеводного обмена и, как следствие, значительного снижения риска развития и степени тяжести осложнений сахарного диабета (СД). Стремление к более строгим целям гликемического контроля в исследовании DCCT привело к увеличению частоты тяжелых гипогликемий в 3 раза [1]. В канадском исследовании InHuro-DM была изучена частота гипогликемии среди пациентов, получающих терапию инсулином или сахароснижающими препаратами, стимулирующими секрецию инсулина. Онлайн-опрос был проведен среди 458 пациентов с СД 2-го типа (СД 2): средний возраст 53,4 года, продолжительность СД 10 лет, HbA_{1c} – 7,1%. Пациентам нужно было ответить

на вопросы о гипогликемических эпизодах за предшествующие 30 дней и 12 мес соответственно. О нетяжелой гипогликемии сообщили 54% пациентов (12,1 случая на человека в год), а о тяжелой гипогликемии – 38% (2,5 случая на человека в год) [2]. В крупном наблюдательном исследовании DIALOG был проведен проспективный анализ частоты тяжелой и подтвержденной нетяжелой гипогликемии у пациентов с СД 1-го типа (СД 1) и СД 2 на инсулинотерапии. Выяснилось, что более чем у 85,3% пациентов с СД 1 (n=1317) и 43,6% пациентов СД 2 (n=1731) на инсулинотерапии возникает по крайней мере один подтвержденный гипогликемический эпизод в течение 30 дней [3]. Пристальное внимание пациентов должно быть обращено к навыкам самоконтроля гликемии с помощью индивидуальных глюкометров. В исследовании с участием 165 взрослых пациентов с СД 2 на инсулинотерапии (средний возраст 67 лет, продолжительность СД 18 лет, HbA_{1c} – 7,6%) был

проведен ретроспективный анализ данных, собранных с индивидуальных глюкометров пациентов. В течение 3-месячного периода у 19% пациентов были эпизоды с уровнем глюкозы крови $\leq 2,5$ ммоль/л (45 мг/дл) и у 82% с гликемией $\leq 3,9$ ммоль/л (70 мг/дл) [4].

Пациенты не всегда сообщают докторам о случаях гипогликемии. Специалистам важно при каждом посещении оценивать частоту, тяжесть и наличие симптомов гипогликемии. В этом отношении интересное исследование проведено в Чехии. Из 663 опрошенных пациентов с СД (средний возраст 42 года, продолжительность СД 17,2 года) 26,17%, скорее всего, скрыли бы гипогликемические явления от своих врачей из-за страха лишения водительских прав [5].

Важным предиктором возникновения повторных гипогликемических эпизодов является наличие гипогликемии в анамнезе. В американском когортном исследовании было выявлено, что гипогликемия, ставшая поводом для амбулаторного посещения врача, увеличивала риск последующей гипогликемии, требующей госпитализации или оказания неотложной помощи, в 3 раза [6]. Согласно результатам исследования DIALOG, прогностическими факторами возникновения гипогликемии были наличие гипогликемии в анамнезе, более двух инъекций инсулина в день, индекс массы тела менее 30 кг/м² и продолжительность инсулинотерапии более 10 лет. Уровень HbA_{1c} не позволял прогнозировать гипогликемию ни при СД 1, ни при СД 2 [3]. Это еще раз подчеркивает, что гипогликемия может возникать при уровнях HbA_{1c}, соответствующих нецелевым значениям гликемического контроля.

Тяжелая гипогликемия

Российские алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД приводят следующее определение тяжелой гипогликемии: тяжелая гипогликемия – это гипогликемия с таким нарушением когнитивных функций (включая потерю сознания, т.е. гипогликемическую кому), которое требует помощи другого лица для купирования [7].

Риск возникновения тяжелой гипогликемии зависит от многих факторов (см. рисунок). Нарушение распознавания гипогликемий ассоциируется с шестикратным повышением риска тяжелой гипогликемии [8]. Риск возникновения тяжелого гипогликемического эпизода увеличивается с увеличением продолжительности СД 1 и в 3 раза выше при продолжительности заболевания более 15 лет по сравнению с продолжительностью заболевания менее 5 лет. Тяжелые эпизоды гипогликемии потенциально опасны для жизни, страх перед такими эпизодами вызывает беспокойство, значительно снижает приверженность пациентов к лечению, а кумулятивные эффекты рецидивирующих гипогликемических состояний ухудшают нейрокогнитивную функцию [9]. Для многих пациентов непосредственный страх перед тяжелой гипогликемией превышает страх поздних осложнений СД, влияет на качество жизни пациентов и их семей.

Факторы риска возникновения тяжелой гипогликемии.
Risk factors for experiencing severe hypoglycemia.



Нарушение распознавания гипогликемий

Повторяющиеся эпизоды гипогликемии могут привести к нарушению распознавания гипогликемий, в результате чего для возникновения предвестников гипогликемического состояния требуется более низкий уровень глюкозы в крови. В одном из исследований было выявлено, что у пациентов с СД 1 и нарушением распознавания гипогликемий снижается активность в полосатом теле и лобно-теменной области головного мозга в момент гипогликемического эпизода [10]. Строгое избегание гипогликемии при СД улучшает контррегулирующие реакции, позволяет сместить гликемический порог для активации симпатoadреналового ответа и, следовательно, восстанавливает способность к распознаванию гипогликемий [11].

Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания

Частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с СД в 2–3 раза выше, чем у людей без СД. Кроме того, ССЗ являются основной причиной преждевременной смерти взрослых с СД [12]. Даже при наличии множества факторов риска СД 2 действует как независимый фактор риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и смерти. Двадцатилетнее наблюдение, объединившее 13 тыс. мужчин и женщин, показало, что у пациентов с СД 2 риск развития инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта увеличивается в два-три раза, а риск смерти увеличивается в два раза независимо от других известных факторов риска ССЗ [13]. Результаты финского исследования продемонстрировали, что риск ИМ у пациентов с СД 2 эквивалентен риску у людей без диабета и ИМ в анамнезе [14]. По данным другого исследования, у пациентов с СД смертность в течение 5 лет после перенесенного ИМ вдвое превышает таковую у лиц без СД и может достигать 50% [15]. Независимо от возраста пациенты с СД 1 имеют более высокую смертность от ИБС по сравнению с населением в целом [16].

Какие патофизиологические механизмы лежат в основе развития макрососудистых осложнений СД? Известно, что гипергликемия, среди различных других

факторов, усиливает окислительный стресс, который запускает внутриклеточную молекулярную передачу сигналов, что способствует гиперкоагуляции и увеличению количества конечных продуктов гликирования и медиаторов воспаления. Тем самым гипергликемия вносит значительный вклад в атеросклеротические изменения и сложный патогенез макрососудистых осложнений СД [17]. В то же время интенсивный гликемический контроль может увеличить риск ССЗ и смертность из-за гипогликемии. Гипогликемия вызывает высвобождение глюкагона и катехоламинов, состояние повышенной прокоагулянтной активности, проатеротромботические реакции, эндотелиальную дисфункцию и является причиной электрофизиологических изменений сердца, в частности, сглаживания или инверсии зубца Т, удлинения интервала QT, депрессии сегмента ST [18]. Экспериментально вызванная гипогликемия у людей с СД 1 приводила к проаритмогенной реполяризации сердца с заметным удлинением интервала QT с поправкой на частоту сердечных сокращений [19]. В метаанализе 6 исследований с 903 510 участниками были сопоставлены данные когортных исследований для оценки связи между тяжелой гипогликемией и сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с СД 2. Сообщалось о двукратном повышении риска сердечно-сосудистых событий среди пациентов, перенесших тяжелую гипогликемию (относительный риск 2,05, 95% доверительный интервал 1,74–2,42, $p < 0,001$) [20]. Возможность предотвращения макрососудистых осложнений, несомненно, предполагает глобальный подход с изменением образа жизни пациента, коррекцией модифицируемых факторов риска, персонализированным подходом к выбору сахароснижающей терапии и целей лечения.

Значимость самоконтроля гликемии

Гликированный гемоглобин HbA_{1c} является одним из основных показателей контроля углеводного обмена. Информация в реальном времени, получаемая при глюкометрии, представляет собой важное дополнение к HbA_{1c}, поскольку позволяет дифференцировать гликемические отклонения (пре- и постпрандиальную гипергликемию, гипогликемию) и на этом основании корректировать дозы инсулина, делать выводы о влиянии диеты, физической нагрузки на гликемию. Таким образом, самоконтроль гликемии – важный параметр управления СД, имеющий, в конечном счете, огромное значение для мотивации пациента, увеличения продолжительности жизни, снижения инвалидизации, улучшения качества жизни.

Увеличение частоты измерений гликемии в день было тесно связано с более низким HbA_{1c} во всех возрастных группах, у пациентов как на помповой инсулинотерапии, так и на интенсифицированной инсулинотерапии с помощью многократных инъекций [21]. Самоконтроль глюкозы крови позволяет избегать, а также своевременно распознавать и лечить гипогликемию. В крупном многоцентровом исследовании, вклю-

чающем 24 500 пациентов из Германии и Австрии, частота самоконтроля гликемии была ассоциирована с лучшим метаболическим контролем (снижение HbA_{1c} на 0,26% для одного дополнительного измерения в день). Снижение HbA_{1c} с увеличением частоты глюкометрии было более выражено у пациентов с СД 1, получавших интенсифицированную инсулинотерапию (снижение HbA_{1c} на 0,32% для одного дополнительного измерения в день). У пациентов с СД 2, получающих терапию инсулином, более частые измерения глюкозы крови были связаны со снижением HbA_{1c} на 0,16% для одного дополнительного измерения в день [22].

Современная терапия СД рассматривается исключительно в фокусе сотрудничества пациента и врача. Обучение самоконтролю при СД – это обязательное условие профилактики и успешного лечения осложнений СД, совместный и непрерывный процесс, предназначенный для получения знаний, развития навыков и способностей, необходимых для управления СД. В систематическом обзоре был оценен эффект 118 различных программ обучения принципам управления заболеванием у пациентов с СД 2 в достижении лучшего гликемического контроля. В 61,9% произошли значительные изменения HbA_{1c} после обучения: общее среднее снижение HbA_{1c} составило 0,74 и 0,17 для экспериментальной и контрольной групп соответственно [23]. Для пациентов с СД 2, не получающих терапию инсулином, имеет преимущества структурированный самоконтроль гликемии, в котором четко определены время и частота измерения глюкозы крови. По данным метаанализа, в рандомизированных клинических исследованиях, сравнивающих структурированный и неструктурированный самоконтроль гликемии (757 и 750 пациентов соответственно), с учетом того, что при структурированном самоконтроле гликемии данные использовались для коррекции сахароснижающей терапии в соответствии с алгоритмом, разница HbA_{1c} между группами в конце исследования составляла – 0,27% (95% доверительный интервал – 0,49–0,04%, $p < 0,018$) [24].

На приверженность к лечению у пациентов с СД влияет удобство коммуникации врача и пациента, возможность связи через мобильный телефон и компьютер. В пилотном исследовании оценка в реальном времени данных об уровне глюкозы крови, полученных специалистом с помощью электронной программы, передающей данные с индивидуального глюкометра пациента, снизила вероятность гипогликемии на 18% [25].

Обращает на себя внимание новая разработка для эффективного управления СД – глюкометр Contour Plus One (Контур Плюс Уан). Современные технологии позволяют взглянуть на самоконтроль гликемии в новом свете. Технология «Умная подсветка» помогает пользователю интерпретировать результаты и избегать ошибок при определении гликемических отклонений с помощью цветового индикатора: показания глюкозы крови находятся в пределах диапазона целевого значения (зеленый), выше (желтый) или ниже (красный).

С помощью технологии «Второй шанс» появилась возможность в течение 60 с нанести на ту же тест-полоску образец крови и повторно измерить уровень глюкозы, если первого образца оказалось недостаточно, что позволяет предотвратить излишний расход тест-полосок. Память глюкометра способна сохранить 800 последних результатов измерений без потери данных. Глюкометр демонстрирует высокую точность в лабораторных и клинических условиях (превосходит минимальные требования стандарта ISO 15197:2013) [26].

Глюкометр Contour Plus One с помощью Bluetooth синхронизируется с бесплатным русскоязычным мобильным приложением Contour Diabetes. «Умная система» отслеживает показатели гликемии для обнаружения тенденций с помощью функции «Мои тенденции» и структурирования самоконтроля гликемии, создавая персонализированный профиль пользователя.

В приложении можно редактировать метки о приеме пищи, лекарственных препаратах, физической нагрузке, благодаря чему у пользователей появляется дополнительная возможность оценить их взаимосвязь и принять более осознанное решение о необходимости коррекции сахароснижающей терапии или изменения образа жизни. Большим шагом к повышению приверженности пациентов с СД к терапии стала возможность через приложение предоставлять детализированный отчет врачу. Это позволяет специалисту объективно оценивать и своевременно корректировать лечение и служит мотивацией пациентов к повышению уровня знаний о своем заболевании.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329 (14): 977–86. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401
2. Ratzki-Leewing A, Harris SB, Mequanint S et al. Real-world crude incidence of hypoglycemia in adults with diabetes: Results of the In-Hypo-DM Study, Canada. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; 6 (1): e000503. DOI: 10.1136/bmjdr-2017-000503
3. Cariou B, Fontaine P, Eschwege E et al. Frequency and predictors of confirmed hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus patients in a real-life setting: results from the DIALOG study. *Diabetes Metab* 2015; 41 (2): 116–25. DOI: 10.1016/j.diabet.2014.10.007
4. Malkani S, Kotwal A. Frequency and Predictors of Self-Reported Hypoglycemia in Insulin-Treated Diabetes. *J Diabetes Res* 2017; 2017: 7425925. DOI: 10.1155/2017/7425925
5. Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R et al. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Curr Diab Rep* 2018; 18 (8): 53. DOI: 10.1007/s11892-018-1018-0
6. Misra-Hebert AD, Pantalone KM, Ji X et al. Patient Characteristics Associated With Severe Hypoglycemia in a Type 2 Diabetes Cohort in a Large, Integrated Health Care System From 2006 to 2015. *Diabetes Care* 2018; 41 (6): 1164–71. DOI: 10.2337/dc17-1834
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып., дополн. М.: УП ПРИНТ, 2019. DOI: 10.14341/DM221S1 [Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th Edition (revised). Moscow: UP PRINT, 2019. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).]
8. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25 (4): 501–4. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02413.x
9. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50 (6): 1140–7. DOI: 10.1007/s00125-007-0599-y
10. Hwang JJ, Parikh L, Lacadie C et al. Hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes suppresses brain responses to hypoglycemia. *J Clin Invest* 2018; 128 (4): 1485–95. DOI: 10.1172/JCI97696
11. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies [published correction appears in *Lancet*. 2010; 376 (9745): 958. Hillage HL [corrected to Hillege HL]]. *Lancet* 2010; 375 (9733): 2215–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
12. Rickels MR. Hypoglycemia-associated autonomic failure, counter-regulatory responses, and therapeutic options in type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1454 (1): 68–79. DOI: 10.1111/nyas.14214
13. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004; 164 (13): 1422–6. DOI: 10.1001/archinte.164.13.1422
14. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339 (4): 229–34. DOI: 10.1056/NEJM199807233390404
15. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287 (19): 2570–81. DOI: 10.1001/jama.287.19.2570
16. Laing SP, Sverdlow AJ, Slater SD et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003; 46 (6): 760–5. DOI: 10.1007/s00125-003-1116-6
17. Huang D, Refaat M, Mohammedi K et al. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 7839101. DOI: 10.1155/2017/7839101
18. Davis IC, Ahmadzadeh I, Randell J et al. Understanding the impact of hypoglycemia on the cardiovascular system. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2017; 12 (1): 21–33. DOI: 10.1080/17446651.2017.1275960
19. Sommerfield AJ, Wilkinson IB, Webb DJ, Frier BM. Vessel wall stiffness in type 1 diabetes and the central hemodynamic effects of acute hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293 (5): E1274–E1279. DOI: 10.1152/ajpendo.00114.2007
20. Goto A, Arah OA, Goto M et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013; 347: f4533. DOI: 10.1136/bmj.f4533

21. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2013; 36 (7): 2009–14. DOI: 10.2337/dc12-1770
22. Schütt M, Kern W, Krause U et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multi-center analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114 (7): 384–8. DOI: 10.1055/s-2006-924152
23. Chrvala CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycemic control. *Patient Educ Couns* 2016; 99 (6): 926–43. DOI: 10.1016/j.pec.2015.11.003
24. Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. Effects of Structured Versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients With Non-insulin-treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12 (1): 183–9. DOI: 10.1177/1932296817719290
25. Downing J, Bollyky J, Schneider J. Use of a Connected Glucose Meter and Certified Diabetes Educator Coaching to Decrease the Likelihood of Abnormal Blood Glucose Excursions: The Livongo for Diabetes Program. *J Med Internet Res* 2017; 19 (7): e234. DOI: 10.2196/jmir.6659
26. Bailey T et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11 (4): 736–43.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Урлаева Инна Владимировна – канд. мед. наук, доцент клинической функциональной и ультразвуковой диагностики, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: md.urlaeva@yandex.ru

Inna V. Urlaeva – Cand. Sci. (Med.), Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: md.urlaeva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2021

Учение о последствиях черепно-мозговой травмы. Часть III. Концептуальные подходы к лечению последствий черепно-мозговой травмы

Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, В.А. Охлопков

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

likhterman@nsi.ru

Аннотация

Представлены разработанные авторами концептуальные или системные подходы к лечению последствий черепно-мозговой травмы. Они основаны на изучении патогенеза и саногенеза патологии. Их применение позволило резко улучшить результаты лечения посттравматической патологии черепа и мозга с расширением использования минимально инвазивной и реконструктивной нейрохирургии.

Ключевые слова: последствия черепно-мозговой травмы, концептуальные подходы, минимально инвазивная хирургия, реконструктивная хирургия.

Для цитирования: Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. Учение о последствиях черепно-мозговой травмы. Часть III. Концептуальные подходы к лечению последствий черепно-мозговой травмы. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 7: 45–51. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00088

Theory about traumatic brain injury effects. Part III. Conceptual approaches to treatment of traumatic brain injury effects

Leonid B. Likhтерman, Aleksandr D. Kravchuk, Vladimir A. Okhlopov

Burdenko national medical research centre for neurosurgery, Moscow, Russia

likhterman@nsi.ru

Abstract

Conceptual or systemic approaches to treatment of the traumatic brain injury effects developed by the authors have been reported, which are based on studying the pathogenesis and sanogenesis of the disorder. The use of those has markedly improved the results of treating the skull and brain abnormalities, caused by traumatic brain injury, due to increased use of the minimally invasive and reconstructive surgery.

Key words: traumatic brain injury effects, conceptual approaches, minimally invasive surgery, reconstructive surgery.

For citation: Likhтерman L.B., Kravchuk A.D., Okhlopov V.A. Theory about traumatic brain injury effects. Part III. Conceptual approaches to treatment of traumatic brain injury effects. Clinical review for general practice. 2021; 7: 45–51. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00088

Как к консервативному, так и к хирургическому лечению последствий черепно-мозговой травмы существует два подхода: линейный и концептуальный (рис. 1).

Линейный подход основан на логике здравого смысла. Он прост, понятен и часто эффективен.

Концептуальный подход основан на логике научных знаний. Он сложен, требует специальных исследований и может круто изменять тактику лечения с резким улучшением его результатов.

Классический пример – ситуация с лечением хронических субдуральных гематом. По логике здравого смысла следует одномоментно и радикально через трепанацию черепа убрать гематому вместе с капсулой. Результат – гематома и ее капсула отсутствуют: частые осложнения, обусловленные послеоперационным коллапсом мозга; летальность – 12–18%. По логике научных знаний гематому и ее капсулу убирать не надо. Чтобы запустить процесс саногенеза достаточно мини-

мально инвазивно изменить внутригематомную среду (т.е. устранить избыточное содержание продуктов деградации фибрина, поддерживающих существование гематомы). Результат – гематома и ее капсула постепенно полностью резорбируются: осложнения, связанные с коллапсом мозга, отсутствуют; летальность – 1%.

Еще пример. При посттравматической базальной ликворее по логике здравого смысла для ее прекращения достаточно ликвидировать фистулу, через которую цереброспинальная жидкость изливается экстракраниально. Однако такой элементарный подход очень часто заканчивался рецидивом, так как гиперпродукция ликвора продолжалась. Это приводило к тяжелому течению послеоперационного периода вследствие внутричерепной гипертензии и заканчивалось несостоятельностью пластической реконструкции.

По логике научных знаний одномоментно с закрытием фистулы следует осуществлять временное туннельное дренирование люмбального сака, что позво-

Рис. 1. Подходы к лечению.
Fig. 1. Approaches to treatment.



ляет перестроиться системе ликворопродукции, функционирующей с необходимой избыточностью вследствие посттравматической прямой связи путей циркуляции цереброспинальной жидкости с внешней средой, на нормопродукцию после оперативного устранения ликвореи. В подавляющем числе наблюдений результаты пластики ликворной фистулы стали хорошими.

Итак, концептуальный или системный подход к лечению последствий черепно-мозговой травмы равнозначен философскому: охватывая проблему целиком, учитывает все движущие механизмы заболевания и выздоровления, основан на изучении патогенеза и саногенеза патологии, использует адекватные методы и технологии хирургии. Его эффективность оценивается полученными результатами применения.

Представим разработанные в Национальном центре нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко концептуальные подходы применительно к ведущим формам хирургически значимой посттравматической патологии.

Посттравматические артерио-синусные соустья (1315 наблюдений)

Концепция реконструктивной хирургии: разобщение патологического смещения артериальной и венозной крови; восстановление целостности поврежденных артериальных стволов и венозных коллекторов.

Технологии: эндоваскулярная пластика дефектов стенок сосудов (с помощью баллонов, спиралей, стентов).

Результаты: хорошие – 82,1%; удовлетворительные – 13,2%, осложнения – 4,3%, летальность – 0,4% (рис. 2–4).

Хронические субдуральные гематомы (558 наблюдений)

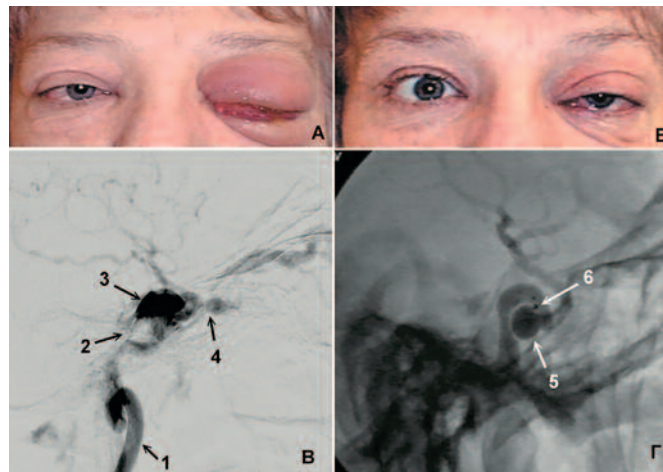
Концепция минимально инвазивной хирургии: устранение избыточного накопления продуктов деградации фибрина из внутригематомной среды; управляемая внутренняя декомпрессия.

Технологии: опорожнение и промывание полости гематомы через миниотверстие с краткосрочным закрытым наружным ее дренированием.

Результаты: хорошие – 91,6%; удовлетворительные – 3,2%, повторные операции – 4,1%, летальность – 1,1% (рис. 5).

Рис. 2. Трансартериальная реконструктивная операция при каротидно-кавернозном соустье по Ф.А. Сербиненко. А – внешний вид пациентки до операции; хемоз слева, Б – через 7 дней после операции; значительное уменьшение хемоза; В – ангиограмма до операции; Г – послеоперационная ангиограмма, соустье не функционирует, внутренняя сонная артерия проходима.

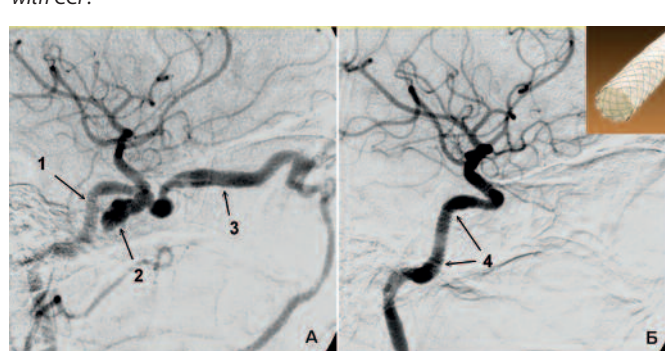
Fig. 2. Transarterial reconstructive surgery according to F.A. Serbinenko in patient with carotid-cavernous fistula (CCF). A – patient's appearance before surgery; left-sided chemosis, B – 7 days after surgery; significantly reduced chemosis; C – angiography before surgery; D – angiography after surgery, nonfunctioning fistula, patent ICA.



Примечание: 1 – внутренняя сонная артерия, 2 – задние отделы каменного синуса, 3 – кавернозный синус, 4 – устье глазных вен, 5 – тень баллона, расположенного в кавернозном синусе, 6 – место расположения фистулы.

Keys: 1 – ICA, 2 – posterior petrosal sinus, 3 – cavernous sinus, 4 – venous drainage of the eye, 5 – shadow of the balloon located in the cavernous sinus, 6 – location of the fistula.

Рис. 3. Реконструкция кавернозного отдела внутренней сонной артерии при каротидно-кавернозном соустье с использованием стента-графта. А – исходная ангиография, Б – контрольная ангиография – тотальное разобщение каротидно-кавернозного соустья.



Примечание. 1 – внутренняя сонная артерия, 2 – кавернозный синус, 3 – верхняя глазная вена, 4 – положение стента-графта.

A – baseline angiography, B – control angiography – complete disconnection of CCF.

Keys: 1 – ICA, 2 – cavernous sinus, 3 – superior ophthalmic vein, 4 – location of the stent-graft.

Посттравматическая гидроцефалия (247 наблюдений)

Концепция минимально инвазивной хирургии: отведение ликвора за пределы краниовертебрального пространства; использование внечерепных полей для резорбции ликвора.

Рис. 4. Установка потоконаправляющего стента на уровне гигантской частично тромбированной аневризмы кавернозного сегмента внутренней сонной артерии (указано стрелкой). А – исходная ангиография. Б – контрольная СКТ-ангиография через 1 год после операции – тотальное тромбирование аневризмы. Положение стента отмечено стрелками.

Fig. 4. Guide stent inserted at the level of the giant partially thrombosed aneurysm of the ICA cavernous part (arrow). A – baseline angiography. B – control helical CT angiography one year after surgery – completely thrombosed aneurysm. Location of the stent is pointed at with arrows.

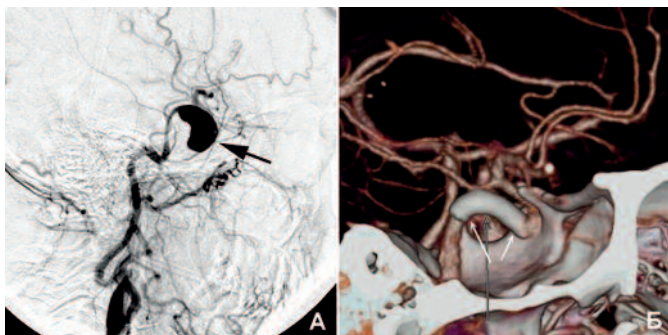
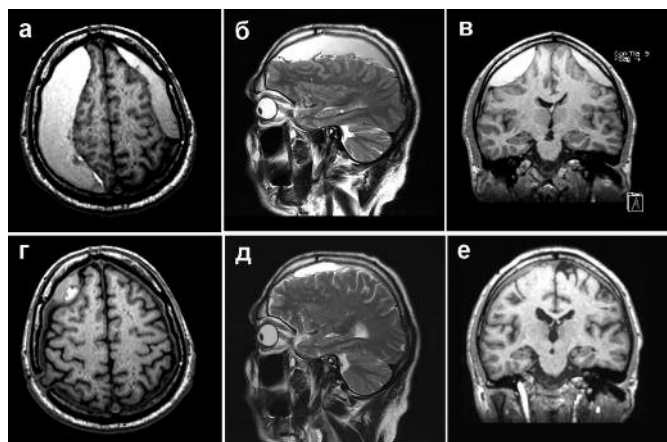


Рис. 5. Хроническая двусторонняя субдуральная гематома (больше справа) у больного 66 лет. В клинике доминирует левосторонний гемипарез. МРТ-динамика. Аксиальный, сагиттальный и фронтальный срезы: а, б, в – до операции (от 26.04.2021): видна обширная гиперинтенсивная хроническая субдуральная гематома лобно-теменно-затылочной области справа и лобно-теменной области слева; смещение срединных структур влево на 8 мм; г, д, е – спустя 65 сут (от 01.07.2021) после закрытого наружного дренирования гематом с двух сторон; виден незначительный остаточный объем гематомы справа. Клинически – сглаживание цефалгического синдрома, практически полное регрессирование левостороннего гемипареза.

Fig. 5. Bilateral chronic subdural hematoma (being larger on the right side) in the 66-year old patient. The predominant clinical manifestation is the left-sided hemiparesis. Dynamic changes, MRI. Axial, sagittal and coronal slices: a, b, c – before surgery (dated 26.04.2021): the extensive hyperintense chronic subdural hematoma is visible, involving the right frontal-parietal-occipital region and the left fronto-parietal region; 8 mm midline shift to the left; d, e, f – 65 days (dated 01.07.2021) after the bilateral closed external drainage of hematomas; small residual hematoma is visible on the right. Clinical features – improvement of cephalalgia, almost complete regression of the left-sided hemiparesis.

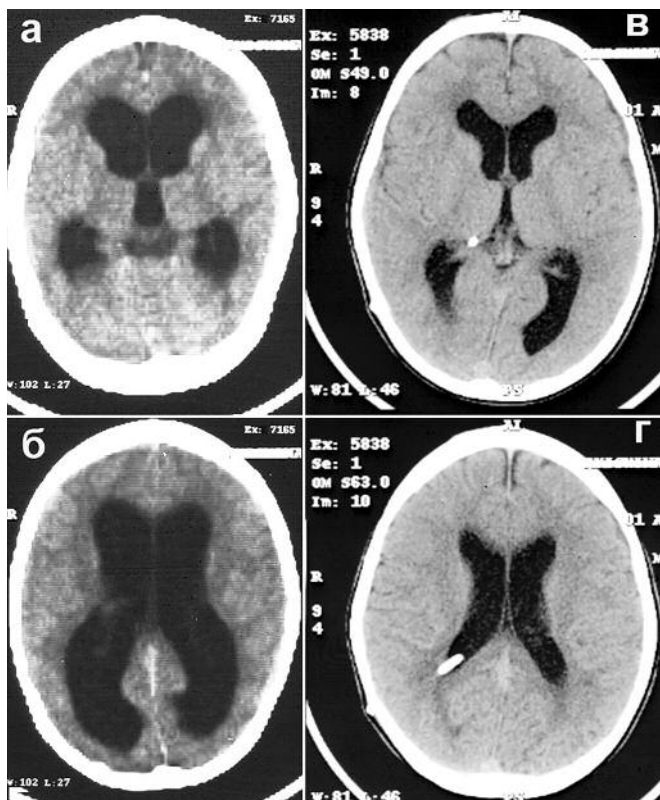


Технологии: программируемое шунтирование боковых желудочков; шунтирование люмбального сака.

Результаты: хорошие – 52,2%; удовлетворительные – 22,9%, осложнения – 21,2%, летальность – 3,7% (рис. 6, 7).

Рис. 6. Посттравматическая гидроцефалия: а, б – компьютерная томография через 1,5 мес после черепно-мозговой травмы, развитие гидроцефалии (резкое расширение желудочковой системы с перивентрикулярным отеком); в, г – 1 мес спустя после шунтирующей операции – нормализация состояния желудочковой системы.

Fig. 6. Posttraumatic hydrocephalus: a, b – CT 1.5 months after TBI, the development of hydrocephalus (dramatic expansion of the ventricular system and periventricular edema); c, d – one month after the shunt surgery – ventricular system condition is back to normal.



Посттравматическая длительная базальная ликворея (662 наблюдения)

Концепция реконструктивной хирургии: восстановление замкнутого контура циркуляции цереброспинальной жидкости; пластика ликворной фистулы.

Технологии: эндоскопическое (или интракраниальное) закрытие ликворной фистулы с использованием аутоканей; временное адаптивное туннельное наружное дренирование люмбального ликвора.

Результаты: эндоназальный эндоскопический доступ: хорошие – 96,6%, рецидивы – 5,4%, летальность – 0%; интракраниальный доступ: хорошие – 85,2%; рецидивы – 13,3%, летальность – 1,2% (рис. 8–10).

Дефекты черепа (2135 наблюдений)

Концепция реконструктивной хирургии: восстановление целостности черепа и защиты мозга от внешних воздействий (включая атмосферное давление); нормализация церебральной гемодинамики и ликворотока; восстановление индивидуальной конфигурации твердых и мягких покровов головы и краниофациального перехода.

Рис. 7. Динамика посттравматической гидроцефалии у больного 24 лет с тяжелой черепно-мозговой травмой: а – на компьютерной томографии (аксиальный срез) до операции визуализируются резкое расширение желудочковой системы, отсутствие субарахноидальных щелей, обширная порэнцефалическая киста и костный дефект лобной области справа; б – компьютерной томографии после имплантации программируемой шунтирующей системы: уменьшение размеров желудочковой системы (вентрикулярный катетер в просвете левого бокового желудочка); в, г – неинвазивное изменение показателей программируемой шунтирующей системы в процессе подбора ее параметров.

Fig. 7. Posttraumatic hydrocephalus improvement in the 24-year old patient with severe traumatic brain injury. а – dramatic expansion of the ventricular system, no subarachnoid space, large porencephalic cyst, and the right frontal bone defect are visible on the CT images (axial slice) obtained before surgery; б – CT after implantation of the programmable shunt system: reduced ventricular system volume (ventricular catheter in the lumen of the left lateral ventricle); в, г – non-invasive changing the programmable shunt system indicators during the system parameters adjustment.

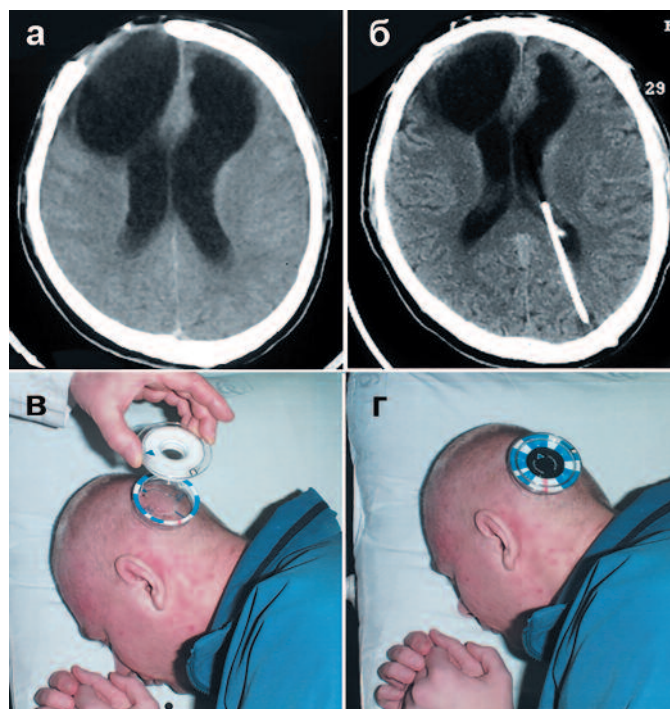


Рис. 8. КТ-цистернография, сагиттальный срез у пациента с посттравматической базальной ликвореей. Визуализируется область дефекта основания передней черепной ямки с ликворной фистулой.

Fig. 8. CT cisternography (sagittal slice) of the patient with posttraumatic basal liquorrhea. The anterior cranial fossa defect and the cerebrospinal fluid fistula are visible.

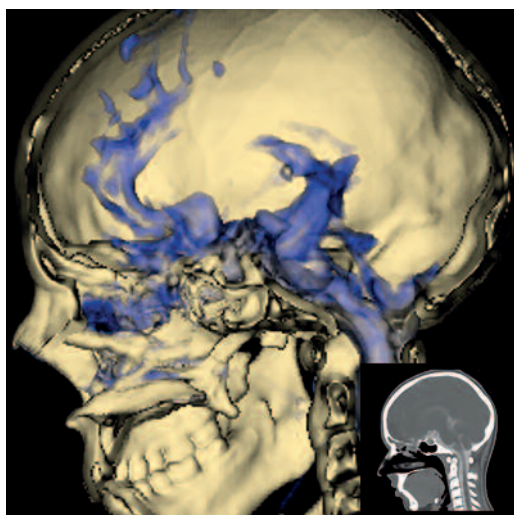
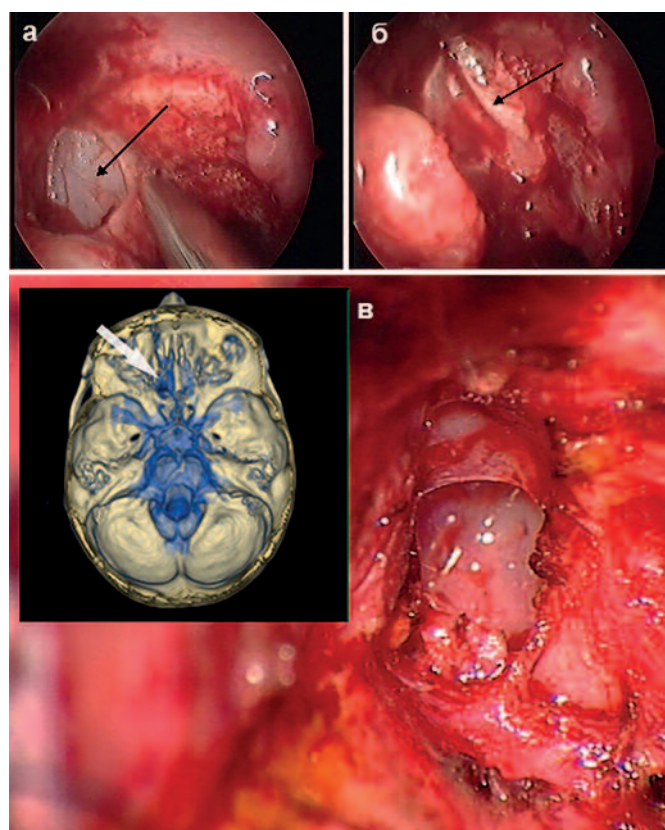


Рис. 9. Реконструктивная хирургия по закрытию ликворной фистулы. Верхний ряд – интраоперационные снимки (0° эндоскоп) большого дефекта в крыше передних отделов решетчатого лабиринта при эндоскопическом эндоназальном доступе: а – пластины хряща (указано стрелкой), установлены интракраниально, б – лоскут из широкой фасции бедра (указано стрелкой) уложен на место дефекта. Нижний снимок (в) – интраоперационный вид дефекта решетчатой пластинки слева при транскраниальном доступе. На КТ-цистернографии область дефекта указана стрелкой.

Fig. 9. Reconstructive procedure aimed at cerebrospinal fluid fistula closure. Upper row – intraoperative images (0° endoscope) of the large defect in the anterior roof of the ethmoidal labyrinth, endoscopic endonasal approach: а – cartilage plates (indicated by arrow), installed intracranially, б – the defect is covered with a fascia lata flap (arrow). Below (в) – intraoperative image of the cribriform plate defect on the left side, transcranial approach. The area of the defect on the CT cisternogram is pointed at with arrow.



Технологии:

- компьютерное моделирование (CAD – computer aided design);
- аддитивные технологии (CAM – computer additive manufacturing);
- лазерная стереолитография (создание полимерных полномасштабных моделей имплантатов черепа, а также фотополимерных пресс-форм для их изготовления);
- 3D-печать титановых имплантатов (электронно-лучевое плавление EMB – Electron Beam Melting; лазерное сплавление металлов DMLS – Direct Metal Laser Sintering и SLM Selective Laser Melting);
- субтрактивные технологии (фрезерование и изготовление пресс-форм на станках ЧПУ);
- дермотензия с имплантацией экспандеров под кожу головы.

Результаты: хорошие – 93,8%, осложнения – 6,2%, летальность – 0% (рис. 11–13).

Рис. 10. Методика «туннельного» дренирования люмбального ликвора: 1 – пункция и введение катетера в спинное субарахноидальное пространство; 2, 3 – подготовка и проведение катетера в подкожно-жировой клетчатке на переднебоковую поверхность брюшной стенки; 4 – вид после фиксации катетера и подсоединения резервуара для сбора ликвора.

Fig.10. The tunneled lumbar drain technique: 1 – puncture and insertion of the catheter into the spinal subarachnoid space; 2, 3 – the catheter prepared and guided through the subcutaneous adipose tissue to the anterolateral abdominal wall; 4 – view after the catheter fixation and attachment to the cerebral fluid reservoir.

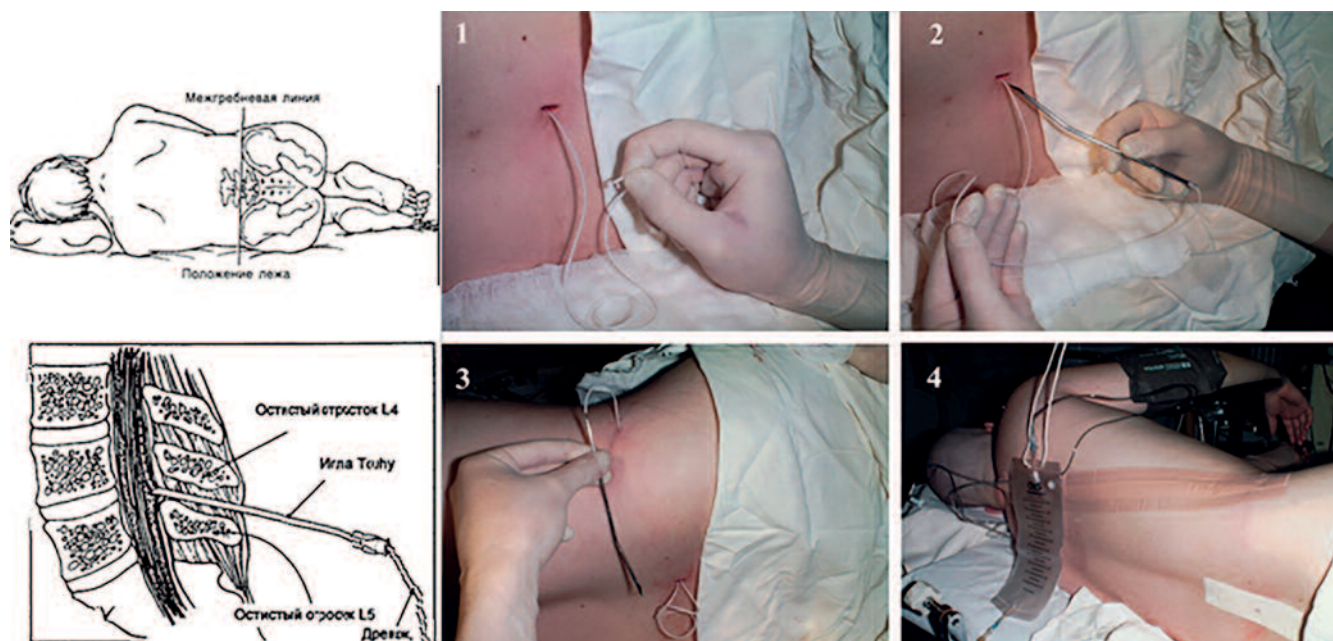


Рис. 11. Реконструкция костного дефекта черепа: а – полномасштабные стереолитографические фотополимерные модели черепа (1, 2) пациента с обширным посттравматическим дефектом лобно-орбитальной области и двусоставных имплантатов (моделирование на основе «виртуального донора»); 3 – стереолитографические фотополимерные пресс-формы для интраоперационного изготовления имплантатов. Вид пациента (боковая и прямая проекции) до (б) и после (в) реконструкции костного дефекта.

Fig. 11. Reconstruction of skull bone defects. а) full-scale skull models, constructed using photopolymerization-based stereolithography (1, 2), of the patient with the large posttraumatic defect in the orbitofrontal region and the two-piece implants (virtual donor based modeling); 3 – photopolymerization-based stereolithography molds for the intraoperative implant manufacturing. Patient's appearance (lateral and frontal views) before (б) and after (в) the bone defect reconstruction.

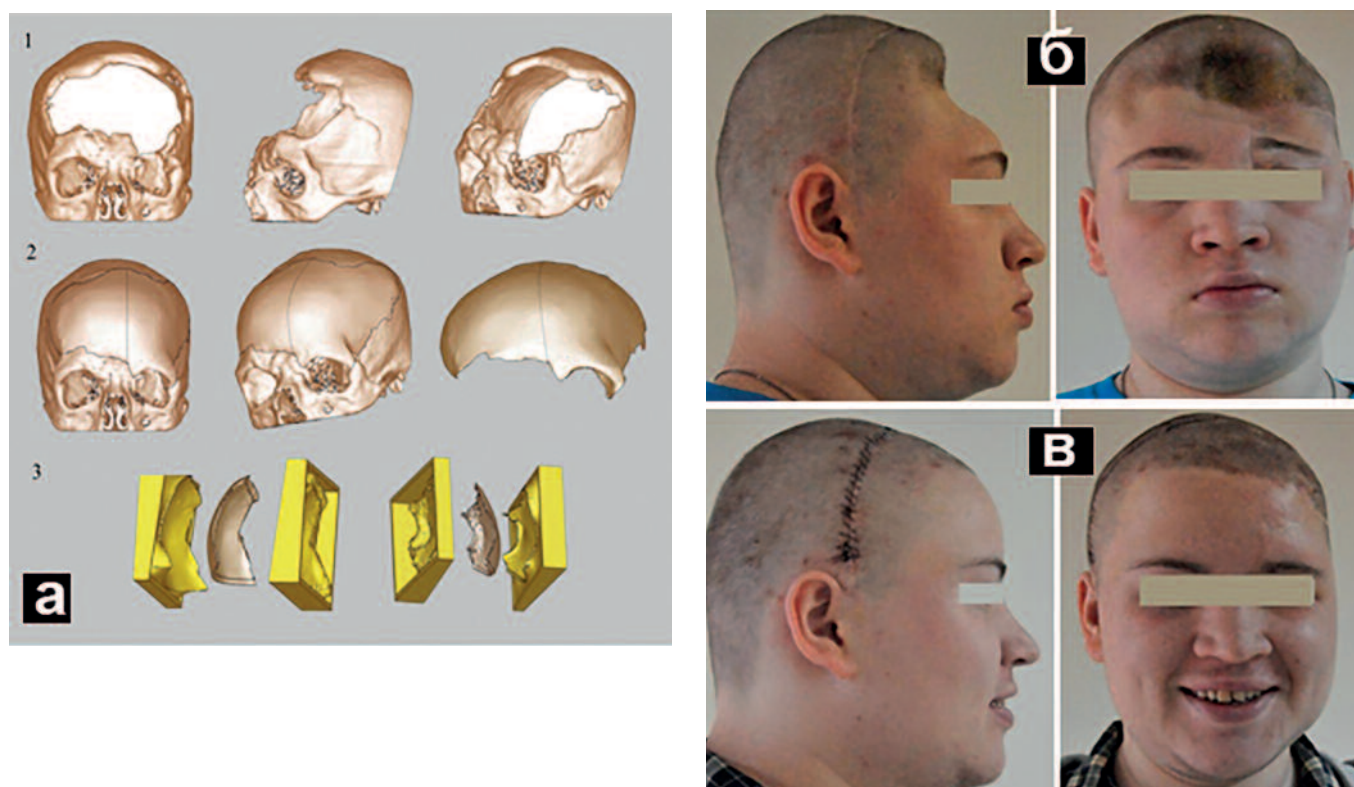


Рис. 12. Реконструкция костного дефекта черепа у пациента 46 лет (декомпрессивная трепанация в лобно-теменно-височной области слева выполнена в остром периоде черепно-мозговой травмы). Вид пациента до (а) и после (б) операции; в – титановый имплантат (аддитивные технологии – 3D-печать, электронно-лучевое плавление EBM – Electron Beam Melting); г – 3D-КТ до (слева) и после (справа) операции.
Fig. 12. Reconstruction of skull bone defect in the 46-year old patient (fronto-temporo-parietal decompressive craniectomy was performed during the acute period of the traumatic brain injury). Patient's appearance before (a) and after (b) surgery; c – titanium implant (additive manufacturing – 3D printing, Electron Beam Melting (EBM)); d – 3D CT before (left) and after (right) surgery.

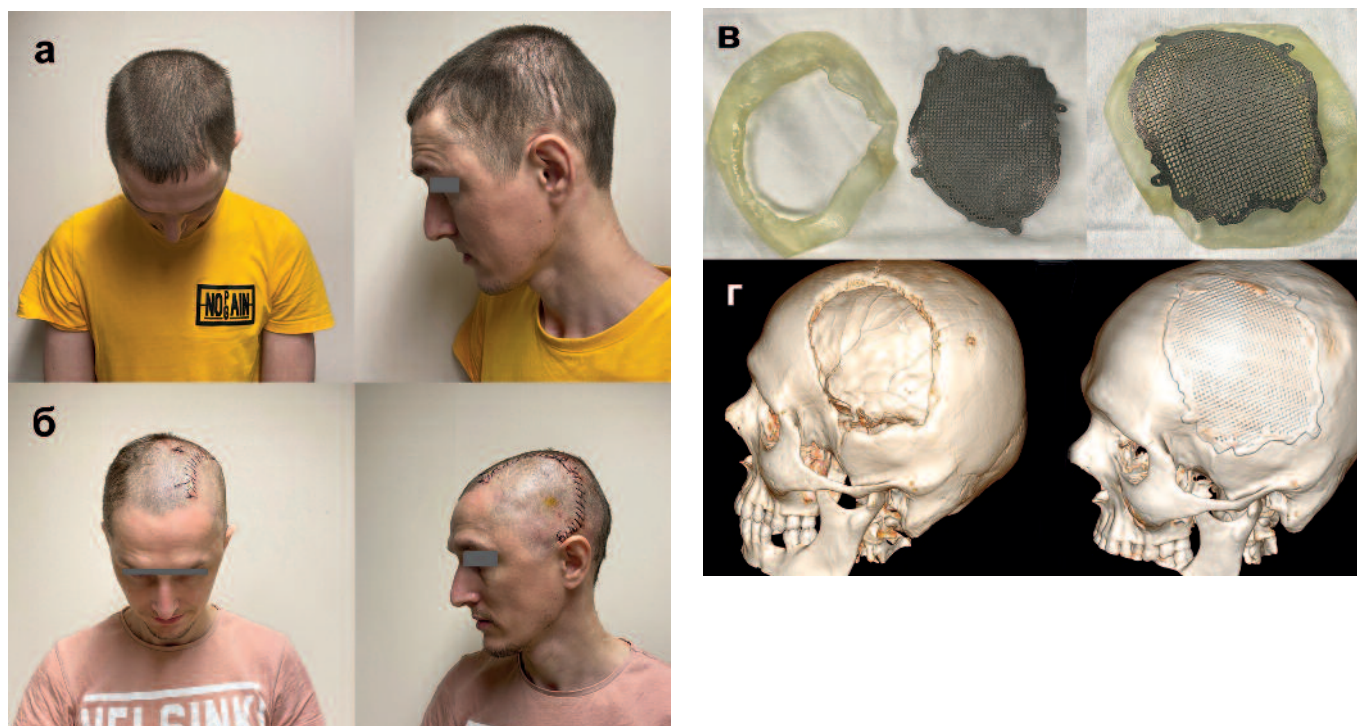
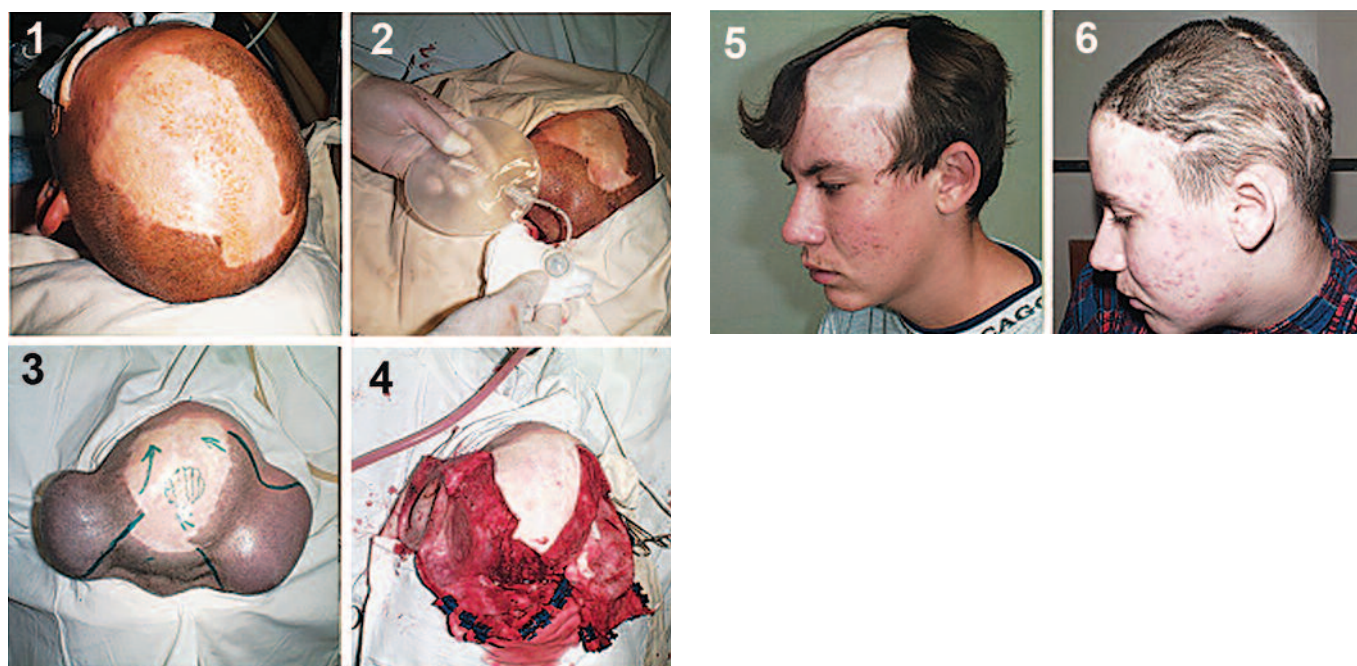


Рис. 13. Пластическая реконструкция кожных покровов у больного 15 лет с посттравматическим костным дефектом черепа левой лобной области и обширным плоскостным рубцом левой лобно-теменной области (~ 200,0 см²): 1 – общий вид кожного рубца мягких покровов головы (больной на операционном столе перед первым этапом хирургического лечения); 2 – имплантация экспандеров; 3 – спустя 2,5 мес после имплантации двух экспандеров и постепенного их наполнения жидкостью для растяжения кожных покровов, объем экспандеров 1200,0 см² (линиями и стрелками указаны планируемые разрезы кожи и направления ее перемещения и ротации); 4 – хирургический этап удаления экспандеров с последующим иссечением плоскостного рубца и пластикой кожных покровов головы; больной до (5) и на 20-е сутки (6) после операции.

Fig. 13. Skin graft reconstruction surgery in the 15-year old patient with the posttraumatic left frontal skull bone defect and the large flat scar in the left frontoparietal region (~ 200.0 cm²): 1 – general appearance of the skin scar of the scalp (patient on the operation table before the first stage of surgical treatment); 2 – implantation of tissue expanders; 3 – 2.5 months after the implantation of two tissue expanders and their gradual filling with liquid in order to stretch the skin, the expander volume is 1200.0 cm² (the planned skin incisions, as well as the directions of moving and rotating are marked by lines and pointed at with arrows); 4 – surgical removal of the expanders with subsequent scar excision and scalp reconstruction; the patient before (5) and 20 days after (6) surgery.



Заключение

Итак, исходя из масштабного изучения проблемы, совокупности проведенных клинических, теоретических и клинических исследований, разработки методик реконструктивной и минимально инвазивной нейрохирургии, можно констатировать, что в Центре нейрохирургии создано учение о последствиях черепно-мозго-

вой травмы. Эффективность его доказана результатами лечения репрезентативного числа больных с посттравматической патологией.

Вместе с тем подчеркнем, в проблеме последствий черепно-мозговой травмы еще остается немало «белых пятен», изучение которых относится к актуальным задачам современной нейротравматологии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/ INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Лихтерман Леонид Болеславович – д-р мед. наук, проф., невролог, гл. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отделения, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: ova@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9948-9816

Leonid B. Likhтерman – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. E-mail: ova@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9948-9816

Кравчук Александр Дмитриевич – д-р мед. наук, проф., нейрохирург, зав. 9-м нейрохирургическим отделением, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-3112-8256

Aleksandr D. Kravchuk – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-3112-8256

Охлопков Владимир Александрович – канд. мед. наук, доцент, нейрохирург, ст. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отделения, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-8911-2372

Vladimir A. Okhlopkov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0001-8911-2372

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.10.2021

Внематочная беременность: сложности своевременной диагностики

М.И. Агаева¹, З.А. Агаева²

¹ АО «Группа компаний «Медси», Москва, Россия;

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

madlen1690@mail.ru

Аннотация

Внематочная беременность является важной медико-социальной проблемой, угрожающей не только репродуктивной функции женщин, но и ее жизни. Частота эктопической беременности не имеет тенденции к снижению, однако высокая настороженность в отношении данной патологии и комплексный подход к диагностике, включающий изучение клинических данных, ультразвуковое исследование, а также контроль уровня β -субъединицы хорионического гонадотропина в сыворотке крови, позволили значительно сократить показатель материнской смертности вследствие данной патологии. При этом существующие современные методы лечения позволяют обойтись без радикальных операций и сохранить репродуктивную функцию пациенток.

Ключевые слова: беременность, внематочная беременность, хорионический гонадотропин.

Для цитирования: Агаева М.И., Агаева З.А. Внематочная беременность: сложности своевременной диагностики. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 7: 52–55. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00089

Ectopic pregnancy: difficulties of timely diagnosis

Madina I. Agaeva¹, Zoya A. Agaeva²

¹ Medsi Group of Companies JSC, Moscow, Russia;

² Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

madlen1690@mail.ru

Abstract

Ectopic pregnancy is an important medical and social problem that threatens not only the reproductive function of women, but also her life. The frequency of ectopic pregnancy does not tend to decrease, however, high alertness with regard to this pathology, an integrated approach to diagnosis, including the study of clinical data, ultrasound examination, as well as monitoring the level of beta-subunit of chorionic gonadotropin in blood serum, has significantly reduced the maternal mortality rate due to this pathology. At the same time, the existing modern methods of treatment make it possible to do without radical operations and preserve the reproductive function of patients.

Key words: pregnancy, ectopic pregnancy, chorionic gonadotropin.

For citation: Agaeva M.I., Agaeva Z.A. Ectopic pregnancy: difficulties of timely diagnosis. Clinical review for general practice. 2021; 7: 52–55. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00089

Внематочная беременность (ВБ) является грозным состоянием, характеризующимся аномальной имплантацией плодного яйца вне полости матки [1]. Все случаи ВБ являются жизнеугрожающими состояниями и имеют высокий удельный вес в структуре материнской смертности.

Согласно данным мировой статистики, на долю эктопической беременности (ЭБ) приходится 1,2–2,0% всех беременностей. В последние годы выявлена четкая тенденция роста случаев ЭБ, что связано с увеличением числа воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), в особенности специфической этиологии, а также с распространенностью оперативных методов лечения на органах малого таза и широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий [2, 3]. При этом следует уточнить, что в последние годы отмечается снижение показателей смертности вследствие ВБ. Так, по данным Росстата, ЭБ в структуре материнской смертности составила 8,1% за 2017 г., а в 2018 г. данный показатель снизился в 2 раза, составив 4,1% [4], что связано с высокой настороженностью и ранней диагностикой данной патологии.

Факторами риска ВБ являются: операции на маточных трубах, ЭБ в анамнезе, ВЗОМТ, внутриматочная контрацепция, внутриматочные вмешательства, курение, применение гормональной контрацепции, в особенности чисто прогестинных препаратов, пороки развития половых органов (беременность в рудиментарном роге), эндометриоз и наличие рубца на матке [5, 6].

Согласно современной классификации (МКБ-10) выделяют следующие разновидности ВБ в зависимости от локализации плодного яйца, характера течения и наличия осложнений. Наиболее распространенным анатомическим вариантом ЭБ является трубная беременность, которая подразделяется на истмическую, ампулярную и фимбриальную. Гораздо реже встречается яичниковая, шеечная и брюшная имплантация плодного яйца. Крайне редко встречается гетеротопическая форма ЭБ, а также беременность в рубце после кесарева сечения и в рудиментарном роге матки [2, 5]. По характеру течения ВБ подразделяется на прогрессирующую и нарушенную.

Клинические проявления ВБ зависят от характера течения, но в основном сводятся к тянущим болям

внизу живота, задержке менструаций, появлению скудных «мажущих» кровяных выделений из половых путей, при нарушенной беременности болевой синдром становится более выраженным, могут присоединяться головокружение, обморок, тошнота, симптомы раздражения брюшины [1, 6].

Диагностика прогрессирующей ВБ представляет определенные сложности, так как в основном проявляется одним или двумя симптомами, лишенными специфичности. Важную роль в ранней диагностике ЭБ в комплексе с клиническими данными выполняют эхографические исследования и определение β -субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГЧ) в сыворотке крови [6, 7]. Определение β -ХГЧ является единственным биохимическим маркером беременности, в том числе и эктопической.

У пациенток с подозрением на ВБ при уровне β -ХГЧ менее 1000 МЕ/л и стабильном состоянии рекомендовано динамическое исследование β -ХГЧ через каждые 48 ч под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза. При нормально протекающей маточной беременности прирост β -ХГЧ составляет более 50% от исходного показателя, в то время как при ВБ такие темпы роста β -ХГЧ имеют место лишь в 17% случаев [3]. Следует отметить, что не существует регламентированных значений концентрации β -ХГЧ, характерных для аномальной имплантации плодного яйца. Медленное нарастание уровня β -ХГЧ может определяться и при прервавшейся беременности маточной локализации, а при гетеротопической форме ВБ значения хорионического гонадотропина не обладают информативностью [5, 7, 8]. Наблюдение пациенток с подозрением на ВБ должно проводиться в условиях стационара.

Применение УЗИ органов малого таза в комплексе с клиническими данными и определением концентрации β -ХГЧ в сыворотке крови является «золотым стандартом» диагностики ВБ. УЗИ позволяет определить локализацию плодного яйца и оптимизировать тактику дальнейшего ведения беременных. Считается, что ранняя ультразвуковая диагностика беременности возможна при трансвагинальной эхографии, когда размер плодного яйца достигает 2–4 мм, что обычно соответствует уровню β -ХГЧ в сыворотке крови 1000–1500 МЕ/л [9].

Согласно данным отечественных авторов, выделено три группы ультразвуковых признаков ВБ. Абсолютным признаком ЭБ является обнаружение аномально расположенного плодного яйца с живым эмбрионом, диагностическая точность составляет 100%. К вероятным признакам относят: незначительное увеличение размеров матки; обнаружение вблизи матки кистозного образования, окруженного гиперэхогенным венчиком (плодное яйцо); визуализация свободной жидкости в брюшной полости и в верхне-боковых отделах матки (свободная жидкость может обладать неоднородной эхоструктурой за счет образования кровяных сгустков) [10, 11]. Третья группа – возможные при-

знаки, к ним относят увеличение размеров матки и наличие свободной жидкости без дополнительных эхоструктур (в области придатков определяется жидкостное или смешанной неоднородной структуры образование). Данные УЗ-признаки имеют диагностическую точность 14%. Также выделяются косвенные признаки ВБ, к которым относят увеличение срединного М-эхо, что связано с децидуальной реакцией эндометрия. Частота встречаемости данного признака при ВБ составляет 14–20%. Существенно затрудняет УЗ-диагностику эктопически расположенного плодного яйца феномен ложного плодного яйца в полости матки, формирующийся за счет скопления секрета трубчатых желез, встречается у 8–20% пациенток с ВБ [2, 9–11]. Отсутствие ультразвуковой визуализации плодного яйца при уровне β -ХГЧ более 1000 МЕ/л характеризуется термином «беременность неясной локализации», требует динамического наблюдения и может быть показанием к проведению диагностической лапароскопии [2].

Основным методом терапии ВБ является хирургическое лечение, объем и метод которого определяются в зависимости от клинического состояния пациентки и формы ЭБ. Хирургическое лечение проводится как при прогрессирующей, так и при нарушенной ВБ. Основным доступом для хирургического лечения ВБ является лапароскопический, что более предпочтительно, учитывая меньший риск послеоперационных осложнений и более быструю реабилитацию в сравнении с лапаротомным доступом. Объем операции при трубной беременности сводится к проведению сальпингэктомии или сальпинготомии, при этом наличие сохранной контралатеральной маточной трубы обосновывает предпочтительность сальпингэктомии, вследствие снижения риска рецидива ВБ [1, 3, 5, 8]. Достижения медицины последних лет способствовали возможности проведения органосохраняющего лечения при беременности шеечной локализации, а также при ЭБ с имплантацией плодного яйца в рубце матки.

Консервативное лечение трубной беременности заключается в использовании медикаментозной терапии метотрексатом в сочетании с фолиевой кислотой. Показания для лечения метотрексатом: гемодинамическая стабильность, уровень сывороточного β -ХГЧ не более 5000 МЕ/л, отсутствие регистрации сердечной деятельности у плода по результатам УЗИ, уверенность в отсутствии маточной беременности, отсутствие противопоказаний и повышенной чувствительности к метотрексату [6, 7, 10, 11]. При использовании метотрексата рекомендован динамический контроль β -ХГЧ на 4 и 7-е сутки после инъекции, при снижении уровня β -ХГЧ менее чем на 15% за 4–7 дней повторно проводят трансвагинальное УЗИ, при обнаружении признаков ВБ показана повторная инъекция метотрексата. Если β -ХГЧ уменьшится более чем на 15% за 4–7 дней, проводят динамический контроль уровня хорионического гонадотропина 1 раз в неделю до уровня менее 15 МЕ/л. Применение метотрексата не исключает последующее оперативное лечение [11].

При оперативном лечении ВБ рекомендовано исследование уровня β -ХГЧ в сыворотке крови через 7 дней после операции, далее 1 раз в неделю до получения отрицательного результата [2].

Своевременная диагностика ВБ является актуальной проблемой современного здравоохранения, с которой сталкиваются не только акушеры-гинекологи, но и врачи других специальностей.

Клинический пример

Пациентка В., 38 лет, обратилась к гинекологу по направлению хирурга с жалобами на тянущие боли внизу живота справа, тошноту, возникшие 3,5 ч назад.

Анамнез заболевания: со слов пациентки, через 30 мин после плотного обеда ощутила острую боль в правой подвздошной области и тошноту. Самостоятельно приняла ибупрофен в дозировке 200 мг 2 раза с интервалом 1 ч, после чего отметила уменьшение болевого синдрома. Самостоятельно обратилась к хирургу для исключения острого аппендицита. Осмотрена хирургом, сито взяты общий анализ крови и мочи, направлена на консультацию к врачу акушеру-гинекологу.

Анамнез жизни: по данным опроса, семейный анамнез, аллергоанамнез, наследственность не отягощены. Из перенесенных заболеваний – вирусная пневмония. Операции, травмы, гемотрансфузии, вредные привычки, инфекции, передаваемые половым путем, отрицает.

Менархе с 12 лет. Менструации регулярные, резко болезненные, обильные. Дату последней нормальной менструации не помнит. Перенесенные гинекологические заболевания: эндометриоз, в течение 3 лет использует внутриматочную релизинг-систему.

Беременность – 3, роды – 2. Медикаментозный аборт – 1.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожные покровы бледной окраски. Частота сердечных сокращений – 82 уд/мин. Артериальное давление – 90/60 мм рт. ст. Молочные железы мягкие, безболезненные при пальпации. Живот не увеличен в размерах, умеренно болезненный в правой подвздошной области. Симптом Щеткина–Блюмберга слабо положительный справа.

Гинекологический статус: наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу. Осмотр в зеркалах: стенки влагалища обычной окраски, шейка матки цилиндрической формы, наружный зев – щелевидный, с циркулярной эктопией. При двуручном влагалищно-абдоминальном исследовании: шейка матки обычной консистенции, тракции за шейку матки болезненны. Тело матки увеличено до 5–6 нед беременности. Придатки справа тестообразной консистенции, умеренно-болезненные. Слева – придатки не определяются, область их безболезненна. Своды свободные, умеренно болезненные справа. Выделения слизистые, обильные. На приеме сито проведен мочевого тест на β -ХГЧ, результат – слабоположительный.

УЗИ органов малого таза: матка размерами 60×45×60 мм, в полости матки определяется внутриматочный контрацептив. М-эхо – сомкнуто. Справа от

матки определяется округлое образование неоднородной структуры, диаметром 5 мм, болезненное при трении вагинальным датчиком. Яичники справа – размерами 40×35×25 мм, с неоднородным включением звездчатой формы (желтое тело) – 13 мм. Левый яичник размерами 33×18×24 мм. В позадиматочном пространстве умеренное количество свободной жидкости с эхопозитивными включениями.

Результаты клинического анализа крови: эритроциты – $4,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 109 г/л, гематокрит 35%, лейкоциты – $6,4 \times 10^9/л$ (эозинофилы – 4%, палочкоядерные – 11%, сегментоядерные – 58%, лимфоциты – 24%, моноциты – 3%), среднее содержание гемоглобина в эритроците – 21 пг, средний объем эритроцита – 62 мкм³, средняя концентрация гемоглобина в эритроците – 29%, тромбоциты – $350 \times 10^9/л$, СОЭ – 19 мм/ч.

Результаты общего анализа мочи в пределах нормы.

Выставлен диагноз: нарушенная трубная беременность. Кровотечение в полость малого таза.

Пациентка госпитализирована по каналу скорой медицинской помощи в отделение гинекологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». В условиях стационара проведена видеолaparоскопическая тубэктомия справа. Внутриматочная спираль удалена. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана на 4-е сутки после операции.

Уровень β -ХГЧ до операции – 1200 МЕ/л, на 7-е сутки после операции – 13 МЕ/л. Результаты клинко-лабораторного обследования, проведенного после оперативного лечения, соответствуют референсным значениям.

После выписки через 7 дней обратилась амбулаторно к гинекологу: жалоб на момент осмотра нет. Область троакарных проколов – без особенностей. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Гинекологический статус: наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу. Осмотр в зеркалах: стенки влагалища обычной окраски, шейка матки цилиндрической формы, наружный зев – щелевидный, с циркулярной эктопией. При двуручном влагалищно-абдоминальном исследовании: шейка матки обычной консистенции, тракции за шейку безболезненны. Тело матки не увеличено. Придатки справа – не определяются, область их безболезненна. Слева придатки не определяются, область их безболезненна. Своды свободные, умеренно болезненные справа. Выделения слизистые, умеренные.

Учитывая, что пациентка не планирует беременность, возраст пациентки и ее настойчивое желание, рекомендована установка имплантата с этногестролом с целью контрацепции.

Клинические проявления ВБ многообразны, что создает существенные сложности в маршрутизации пациенток и значительно осложняет своевременную диагностику, увеличивая риски радикальных оперативных вмешательств и летальных исходов среди беременных с

данной патологией. Таким образом, проблема ВБ не теряет своей актуальности и обосновывает важность тщательной диагностики не только для врачей-гинекологов, но и для других специалистов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Выкидыши в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (протокол лечения) Минздрава России и РОАГ. №15-4/10/2-3482. М., 2016. [Miscarriage in early pregnancy: diagnosis and management tactics. Clinical recommendations (treatment protocol) of the Ministry of Health of Russia and ROAG. №15-4/10/2-3482. Moscow, 2016 (in Russian).]
2. Внематочная эктопическая беременность. Клинические рекомендации (протокол лечения) Минздрава России и РОАГ. ID-642. М., 2021. [Ectopic pregnancy. Clinical recommendations (treatment protocol) of the Ministry of Health of Russia and ROAG. ID-642. Moscow, 2021 (in Russian).]
3. American College of Obstetricians and Gynecologists et al. ACOG Practice Bulletin №193: tubal ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 2018; 131 (3): e91-e103.
4. Lundorff P et al. Laparoscopic surgery in ectopic pregnancy: a randomized trial versus laparotomy. Acta Obstetric Gynecol Scandinavica 1991; 70 (4–5).
5. Sharrock AE et al. Management and closure of the open abdomen after damage control laparotomy for trauma. A systematic review and meta-analysis. Injury 2016; 47 (2): 296–306.
6. Серов В.Н., Сухих Г.Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд. (Проблемы репродукции). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Sеров В.Н., Сухих Г.Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4 ed. (Problemy reproduksii). Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
7. Савельева Г.М. и др. Национальное руководство. Акушерство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Savel'eva G.M. et al. Natsional'noe rukovodstvo. Akusherstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian).]
8. Vymazal T. Massive hemorrhage management—a best evidence topic report. Therapeutics and clinical risk management. 2015; 11: 1107.
9. Дамиров М.М., Титова Г.П., Анчабадзе И.В., Медведев А.А. Внематочная беременность. М.: Бинорм, 2019. [Damirov M.M., Titova G.P., Anchabadze I.V., Medvedev A.A. Vnematochnaia beremennost'. Moscow: Binorm, 2019 (in Russian).]
10. Wikkelsø A et al. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Anaesthesia 2017; 72 (4).
11. Yang C et al. Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Reproductive Biomedicine Online 2017; 34 (4): 383–91.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Агаева Мадина Ильясовна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог отделения женского здоровья, АО «Группа компаний «Медси»». ORCID: 0000-0001-5138-8357. E-mail: madlen1690@mail.ru

Madina I. Agaeva – Cand. Sci. (Med.), Women's Health Department of Medsi Group of Companies JSC. ORCID: 0000-0001-5138-8357. E-mail: madlen1690@mail.ru

Агаева Зоя Абуевна – д-р мед. наук, старший преподаватель отдела ультразвуковых и функциональных методов исследований, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». E-mail: zoya466@mail.ru

Zoya A. Agaeva – D. Sci. (Med.), Department of Ultrasound and Functional Diagnostics Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: zoya466@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.10.2021

Медикаментозные средства в лечении проявлений различных заболеваний на слизистой полости рта

И.К. Луцкая

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь
lutskaja@mail.ru

Аннотация

В представленной работе описаны принципы этиотропного и симптоматического лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта. На примере отдельных нозологических единиц показаны возможности выбора врачом общей практики, терапевтом тактики стоматологической помощи в зависимости от клинических проявлений. Показано, что важнейшую роль в достижении эффективности лечения играет общее состояние организма.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, принципы лечения, медикаментозные средства, тактика врача общей практики.

Для цитирования: Луцкая И.К. Медикаментозные средства в лечении проявлений различных заболеваний на слизистой полости рта. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 7: 56–62. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00090

Pharmaceuticals in treatment of oral mucosal manifestations of manifestations of various diseases on the oral mucosa

Irina K. Lutskaya

Belarusian medical academy of postgraduate education, Belarus, Minsk
lutskaja@mail.ru

Abstract

The paper reports principles for etiotropic and symptomatic therapy of oral mucosal diseases. The options for dental care tactics selection by the general practitioner, the primary care physician, based on the clinical manifestations are discussed using certain nosological entities as examples. It has been shown that general functional state of the organism plays a vital part in achieving treatment efficacy.

Key words: oral mucosa; principles of treatment; pharmaceuticals; general practitioner's tactics.

For citation: Lutskaya I.K. Pharmaceuticals in treatment of manifestations of various diseases on the oral mucosa. Clinical review for general practice. 2021; 7: 56–62. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00090

Патологические процессы слизистой оболочки полости рта (СОПР) – стоматиты чаще всего протекают на фоне общих заболеваний [1–3]. В связи с этим первые признаки поражения слизистой может обнаружить врач-терапевт, врач общей практики или другие специалисты. При выяснении жалоб у пациента последний называет изменение ощущений во рту: дискомфорт, болезненность, нарушение вкуса. Индивид нередко связывает эти проявления с развитием, обострением или рецидивом общего заболевания [4–5]. В определенных случаях он оказывается прав. Например, пузырьный синдром характерен для гипертензии, специфический запах изо рта для почечной недостаточности или патологии желудка. Можно привести еще целый ряд примеров такой связи. В других случаях причиной может стать побочное действие лекарственных препаратов [6, 7]. В частности, в инструкциях бывает указана сухость полости рта, возможность развития стоматита. Местные факторы, как острые края зубов, прикусывание губ, щек или языка, усугубляют течение заболевания [8, 9].

Врач-терапевт не имеет возможности произвести тщательный осмотр органов полости рта, однако явные высыпания или дефекты слизистой оболочки вы-

являются при хорошем освещении и высокой квалификации специалиста.

В условиях доступной специализированной помощи пациент получает рекомендации для уточнения диагноза и назначения местного лечения у стоматолога. Тем не менее в ряде случаев до направления к узкому специалисту врач общей практики принимает решение об оказании помощи, по крайней мере, симптоматической. Речь может идти о выраженной болезненности, кровоточивости и т.д. Если действия врача-стоматолога бывают достаточно определены протоколами, инструкциями, то тактику терапевта обосновать сложно. Общее лечение он назначает в соответствии с протоколами после установления диагноза. Дальнейшие действия будут зависеть от доступности (в широком смысле) стоматологической помощи. Здесь учитывается ряд факторов. Так, дальность расстояния, пребывание в длительной поездке предполагает отсроченное воздействие. Время суток может повлиять на принятие решения. Категорический отказ пациента от посещения стоматолога вынуждает лечащего (участкового) врача оказывать помощь. Приведенные в данной статье принципы лечения некоторых, часто встречающихся проявлений в полости рта, помогут подобрать медика-

ментозные средства, оказывающиеся эффективными [10, 11]. Многие из них хорошо известны и применяются терапевтами. Последующее посещение пациентом стоматолога является обязательным [8, 12].

Клинический пример может быть представлен следующим образом. Пациент Н. поздно вечером обратился к дежурному врачу-терапевту с жалобами на острую боль в языке. Ощущения появились после снятия мостовидного протеза, постепенно нарастали и к вечеру стали нестерпимы. Стоматолог прием в это время не ведет. Опросив пациента, врач осмотрел полость рта и на боковой поверхности языка обнаружил очаг поражения в виде желтоватой пленки окруженной гиперемией. Кровоточивости не было. Симптоматически врач назначил для приема внутрь однократно нестероидный противовоспалительный препарат. В виде полосканий рекомендовал раствор хлоргексидина глюконата 0,05%. На следующий день пациент обратился к стоматологу, где получил необходимую помощь.

Лечение заболеваний СОПР нередко вызывает затруднение даже у специалиста высокой квалификации, поскольку чаще всего они протекают на фоне общих патологических процессов в организме. Выбор медикаментозных средств и оптимальной схемы консервативной терапии зависит от выявленных этиотропных факторов, а также локальной и общей симптоматики.

Общее лечение назначается терапевтом и включает следующие положения:

1. Устранение причины, вызывающей данное заболевание, является **этиотропным лечением**. В соответствии с этим используются медикаментозные средства, устраняющие или подавляющие возбудителя заболевания:

- антибактериальные препараты при инфекционных болезнях – антисептики, антибиотики, сульфаниламиды, средства нитрофуранового ряда (предварительное проведение пробы на чувствительность микроорганизмов к препарату существенно повышает эффективность лечения);
- противогрибковые средства назначаются при микозах – противомикотические антибиотики, другие препараты;
- противовирусные средства применяются, если болезнь развивается в результате внедрения в организм вирусного фактора (бонафтон, ацикловир, интерферон);
- устранение выявленного аллергенного фактора, а также противоаллергическое лечение можно также отнести в группу этиотропных мероприятий – стероидные гормоны, гипосенсибилизирующие средства.

2. Коррекция нарушенных механизмов гомеостаза является **патогенетическим лечением**:

- противовоспалительная терапия, в том числе противоотечные, противовоспалительные препараты, – кортикостероидные гормоны (при ярких симптомах воспаления, особенно с выраженным аллергическим компонентом, отеками), салицилаты (пока-

заны при повышении температуры тела, воспалительных процессах внутренних органов), препараты растительного происхождения (настои, отвары трав);

- средства, повышающие общую резистентность организма – витамины (А, С, Е, поливитамины Квадевит, Гендевит, Ундевит и др.); биостимуляторы, адаптогены;
- гипосенсибилизирующие средства – гормоны, антигистаминные препараты (димедрол, дипразин, тавегил, фенкарол);
- препараты крови – компоненты крови, кровезаменители;
- средства, улучшающие обмен веществ: витамины, гормоны, ферменты, микроэлементы и т.д.;
- препараты, нормализующие деятельность внутренних органов и систем (сердечные средства, желудочные, желчегонные, мочегонные и т.п.);
- сосудистые средства (снижающие проницаемость сосудистой стенки, повышающие или снижающие сосудистый тонус);
- нейротропные препараты (нормализующие процессы торможения и возбуждения, тонизирующие и успокаивающие).

3. Устранение субъективных и внешних признаков болезни представляет **симптоматическое лечение**. Оно в значительной степени совпадает с патогенетическим (или влияет на патогенетические механизмы):

- обезболивающие (наркотические и ненаркотические средства);
- жаропонижающие (салицилаты);
- противоотечные (кортикостероиды);
- кровоостанавливающие (витамин С, викасол, препараты крови);
- усиливающие слюноотделение (натрия или калия йодид).

Безусловно, этот список можно продолжить соответственно перечню заболеваний и содержанию фармакопеи.

Общее лечение в полном объеме назначает врач соответствующей специальности. Стоматолог самостоятельно наиболее часто назначает общеукрепляющие средства: витаминные препараты, адаптогены (экстракт элеутерококка).

Местная терапия поражений слизистой оболочки включает использование средств, аналогичных применяемым для общего лечения, однако лекарственные формы, дозировки, способы использования препаратов адаптированы к локальному воздействию.

1. В этиотропном лечении на первом месте стоят антибактериальные препараты, которые не только воздействуют на причину заболевания, но и предупреждают осложнения в виде вторичного инфицирования.

Наиболее часто применяются антисептические средства различного механизма действия (2–3% раствор перекиси водорода; перманганат калия – 0,01–0,1% раствор; хлоргексидина биглюконат – 0,05%; хлорофиллипт; йодинол).

Антибиотики используются в виде полосканий, аппликаций либо парентерально (тетрациклиновая мазь; эмульсия синтомицина; грамицидин – 2% раствор; микроцид; левовинизоль – аэрозоль; 0,1% мазь гентамицина сульфата; линкомицин – парентерально).

Сульфаниламиды: стрептоцид в виде присыпки, ингалипт – аэрозоль.

Препараты нитрофуранового ряда (0,02% водный раствор или 0,2% мазь фурацилина).

Противогрибковые средства применяются для лечения кандидозов: полиеновые антибиотики (нистатиновая мазь 4%, левориновая мазь 5%), декамин (мазь 0,5–1,0%; карамель – под язык), клотримазол (раствор 1%, крем 1%).

Антивирусные препараты используются в схеме этиотропного лечения вирусных заболеваний (оксолиновая, теброфеновая, флореналева, бонафтоновая мази; метиленовый синий – 1% водный раствор; 0,05% раствор хлоргексидина).

2. Патогенетическое лечение включает противовоспалительные средства – нестероидные (мефенаминат натрия в виде пасты, мази; ромазулан; 10% метилурациловая мазь; этоний), стероидные (0,5–2,5% гидрокортизоновая, 0,5% преднизолоновая мази, лоринден, дермозолон). Они же оказывают противоотечное действие.

Эпителизирующим эффектом обладают масляные растворы витаминов А, Е, масло шиповника, каротоллин, АЕвит, метилурацил, солкосерил, винилин. Эти же препараты стимулируют регенерацию соединительной ткани.

Укреплению сосудистой стенки и снижению проницаемости способствует галаскорбин, соли кальция.

Наиболее эффективным оказывается применение средств широкого спектра действия (этоний, солкосерил, Пародиум, Элудрил, прополис и др. обладают противовоспалительными, местноанестезирующими, антимикробными, эпителизирующими свойствами).

3. Симптоматическое лечение заключается в использовании обезболивающих средств: парентерально, в виде инфузионной или проводниковой анестезии, аппликационно в виде растворов, мазей, аэрозолей: 5% анестезиновая, 1% пирамекаиновая мази, этоний, Фармаэтил (Septodont).

Кровоостанавливающие препараты применяют при соответствующих показаниях (галаскорбин, губка гемостатическая, биопластик, гемоколлаген, гемофибрин).

Протеолитические ферменты способствуют отделению налетов (трипсин, химотрипсин, химопсин, папаин).

Ниже приводятся конкретные схемы местного медикаментозного лечения, осуществляемого врачом-стоматологом при локализации элементов поражения ограничено в полости рта или околоротовой области.

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) часто бывает на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Комплекс лечеб-

ных мероприятий при ХРАС проводится с учетом клинических проявлений, характера сопутствующих заболеваний, а также возраста пациента. Пациента с ХРАС необходимо проконсультировать у гастроэнтеролога, невропатолога, оториноларинголога, аллерголога для выявления органной патологии и назначения общего лечения.

При легком течении ХРАС (фибринозная, некротическая форма) можно проводить только местное лечение, среднетяжелая форма требует местной и общей терапии, а при тяжелом течении заболевания (рубцующая и деформирующая формы) помощь должна оказываться в стационарах.

Местное лечение предусматривает назначение обезболивающих аппликаций (2% масляный раствор анестезина, 1% пиромекаиновая мазь), ванночек лизоцима (1 стакан кипяченой воды, белок 1 яйца и 1/4 часть чайной ложки соли), полоскание отварами трав (ромашки, зверобоя, календулы), 0,5–1% водным раствором галаскорбина, ромазулана, хлорофиллипта. Для очищения поверхности язв и эрозий от некротического налета возможно применение ферментов (трипсин, хемотрипсин, панкреатин). Однако надо помнить, что частые полоскания уместны лишь при обширном поражении СОПР, тогда как при единичных афтах необходимо полоскание только после еды, чтобы сохранить проявления местного иммунитета.

При начинающейся эпителизации необходимо использовать средства, способствующие репаративным процессам в тканях СОПР (каротоллин, масло облепихи и шиповника, винилин, винизоль, мазь и желе солкосерила и др.), иммуностимуляторы (1% раствор натрия нуклеината, 5% метилурациловую мазь).

При выявлении сенсибилизации организма к определенному виду возбудителя проводится специфическая десенсибилизирующая терапия бактериальными аллергенами, при фибринозной форме – 1–2 курса инъекций гистаглобулина, возможно назначать курс антигистаминных препаратов: диазолин, пипольфен, тавегил, фенкарал.

На протяжении всего курса лечения назначают витамин С, причем на первом этапе до 900 мг/сут до насыщения, а на втором этапе – поддерживающие дозы (до 200 мг/сут) до окончания лечения. Необходим прием седативных препаратов, начиная с настойки пустырника, валерьяны, пиона, триоксазин, тазепам, корвалол.

С целью коррекции иммунологической реактивности организма в межрецидивный период назначают иммуностимуляторы: нуклеинат натрия (внутри 2 раза в день в течение месяца); метилурацил, пентоксил, лизоцим (100 мг 2 раза в день, внутримышечно в течение 10 дней); продигозан, Пирогенал (по схеме); Рибомунил (по схеме); Имудон (препарат биологического происхождения); препараты эхинацеи (Иммунал). Все эти препараты обладают способностью стимулировать гуморальный и клеточный иммунитет, повышать резистентность организма к воздействию различных небла-

Рис. 1. Острая травма языка.
Fig. 1. Acute tongue trauma.



Рис. 2. Состояние после лечения.
Fig. 2. Condition after treatment.



гоприятных факторов, ускорять клеточную регенерацию.

Тяжелые формы ХРАС протекают, как правило, на фоне снижения числа Т-лимфоцитов, поэтому при лечении обосновано назначение иммуномодуляторов, способных усилить слабую реакцию клеточного иммунитета, ослабить сильную и быть нейтральными при норме. Представителями этой группы являются: декарис/левамизол (0,1 внутрь 1 раз в сутки, 2 дня подряд, 3 нед, на курс 6 таблеток); раствор тактивина (0,01% подкожно 1 раз в сутки через день, 14 дней); тималин (внутримышечно в разведении 1–2 мл изотонического раствора взрослым 10–30 мг ежедневно, курс 5–10 дней); тимоген (внутримышечно 0,1 мг в 1 мл 0,01% изотонического раствора, на курс 3–5–10 инъекций через день); инозиплекс.

Особое место при лечении ХРАС занимает интерферон, обладающий ингибирующим действием на широкий круг вирусов. В то же время он является модулятором и регулятором иммунной системы. Представители этой группы – человеческий лейкоцитарный интерферон, α -, β -, γ -интерферон, реаферон, которые назначаются по 500 ЕД 1 раз в день через 2–3 дня, на курс 3–5 инъекций. Циклоферон (2 мл 1 раз в день по схеме на 1, 2, 4, 6, 8-й день, на курс 5–10–15 инъекций). Препараты, стимулирующие выработку эндогенного интерферона, – гаммаглобулин (1,5 мл или 3,0 мл под-

кожно, 3 или 6 инъекций), продигиозан, пирогенал, нуклеинат натрия.

Грибковый стоматит сопровождается многие патологические процессы. Лечение больных кандидозом должно производиться индивидуально с учетом общего состояния и особенностей течения патологического процесса. Местное лечение преследует цель воздействия на грибы *Candida* и вызванные ими изменения слизистой оболочки. Общая, неспецифическая терапия – влияние на иммунологическую и неспецифическую резистентность организма. Таким образом, назначается этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение. Случаи легкого локального поражения СОПР требуют назначения противогрибковых препаратов преимущественно местно в виде аппликаций. Нистатиновую, левориновую, декаминовою мази лучше чередовать во избежание привыкания микрофлоры (3 раза в день ежедневно смазывать заинтересованные участки, чередуя мази в любом порядке). Декамин можно применять также в виде драже (6–8 карамелей в день) под язык. Назначаются также следующие противогрибковые препараты имидазолы (кетоназол, кетазол, низорал, миканозол), аллиламины (экзифин), другие группы (хлоронитрофенол/нитрофунгин). Курс лечения длится 10 дней с перерывом на 7–10 дней и повторением курса. Контрольные соскобы для исследования обязательны по окончании лечения.

Рис. 3. Складчатый язык при патологии ЖКТ.
Fig. 3. *Lingua plicata* (scrotal tongue) associated with gastrointestinal disorder.



Высоким противогрибковым эффектом обладает препарат клотримазол (мазь, гель). Однако следует помнить о его несовместимости с антибиотиками нистатинового ряда.

При наличии съемных протезов внутренняя их поверхность обрабатывается так же, как и слизистая оболочка.

Местно, кроме того, используют анилиновые красители (1% растворы): метиленовый синий, генцианвиолет. Положительное воздействие оказывает раствор Люголя, буры в глицерине.

Для полосканий следует назначать раствор хлоргексидина (0,05%), который обладает широким спектром антибактериального и противогрибкового действия.

Затяжное течение кандидоза требует назначения внутрь противогрибковых препаратов с целью предупреждения инфицирования слизистых оболочек ЖКТ. Лучше сочетать лекарственные вещества различного механизма действия. Препараты йода используют по 1 столовой ложке 2–3 раза в день после еды в виде 3–12% водного раствора йодида натрия (на молоке, бульоне). Начинают с минимальной концентрации, затем ее повышают, а через 4–6 нед постепенно снижают.

Антибиотики полиеновой группы (нистатин, леворин) плохо растворимы в воде, поэтому необходимо рассасывать их во рту, а затем проглатывать. Назначают нистатин

от 500 000 ЕД 3–4 раза в сутки до 1 000 000 ЕД в сутки в зависимости от тяжести течения (слишком малые дозы оказываются неэффективными). Таблетки леворина также содержат по 500 000 ЕД и проявляют эффективность при рассасывании.

Генерализованный кандидоз требует общего лечения у соответствующего специалиста. Антигрибковые препараты назначаются сочетано внутрь или парентерально в оптимальных дозах (в зависимости от локализации висцерального кандидоза).

Врач-стоматолог во всех случаях местного лечения рекомендует общие мероприятия, направленные на оздоровление организма, – обследование и лечение у специалиста (в зависимости от предполагаемой общей патологии), общеукрепляющее лечение (витаминотерапия).

Герпетический стоматит. В стоматологической практике при лечении поражений, вызванных вирусом герпеса, необходимо учитывать как этиопатогенетический фактор, так и степень тяжести болезни. Комплексная терапия должна включать в себя общее и местное лечение. С первых дней развития заболевания необходимо использовать противовирусные мази: 0,25% оксолиновую; 0,25–0,5% флореналевую; 0,25–0,5% теброфеновую; 50% итерфероновую; 0,25% бонафтоновую; 0,75% гледириновую; 0,25% риодоксоловую; 1% алпизариновую; мази Калевтон и Календула (на основе календулы). Особенно эффективны современные противовирусные средства: мазь ацикловира, мазь Герпевир, 2% раствор Зовиракса. Эти препараты рекомендуется применять многократно (3–4 раза в день) после антисептической обработки СОПР.

В качестве антисептиков применяются лекарственные растительные препараты: береза бородавчатая (почки, листья, сок), сосна обыкновенная (сосновые почки, живица, хвоя), листья эвкалипта, сок каланхоэ, календула; сбор «Элекасол», в состав которого входит трава череды, цветки ромашки, корни солодки, листья шалфея и эвкалипта, цветки календулы. Эти средства оказывают эпителизирующее, противовоспалительное и противовирусное действие в отношении вируса герпеса.

Желательно при обработке СОПР использовать обезболивающие средства: 5% анестезиновую эмульсию, 1% пиромикаиновую мазь.

В период угасания болезни ведущее значение приобретают кератопластические препараты: масло шиповника и облепихи, Каротоллин, мазь и желе солкосерила, винилин, масляный раствор витамина А, Гипозоль, Винизоль.

Общее лечение герпетических стоматитов необходимо проводить, учитывая степень тяжести заболевания. При среднетяжелой и тяжелой форме острого герпетического (ОГС) и рецидивирующего герпетического стоматита (РГС) показано на первых стадиях заболевания назначение противовирусных препаратов, согласно возрастной дозировке: бонафтон 0,1, алпизарин 0,1, хелипин 0,1 по 2 или 4 таблетки в день в течение

5–10 дней. Самым эффективным противогерпетическим средством в настоящее время является ацикловир (Герпевир, Виролекс, Цикловир), обладающий высокой избирательностью в отношении вируса герпеса и низкой токсичностью. Взрослым необходимо принимать по 200 мг ацикловира 5 раз в день каждые 4 ч. Детям до 2 лет препарат назначают по 100 мг 5 раз в день, а детям старше 2 лет назначают взрослые дозы. Своевременный прием данных лекарств приводит к снижению в будущем рецидивов герпетических заболеваний. При тяжелых общих поражениях назначают противогерпетические препараты: бромвинилдезоксисуридин, рибавирин, видарабин.

В комплексе общего лечения следует проводить гипосенсибилизирующую терапию: супрастин, диазолин, тавегил, пиполфен и другие в соответствующих возрасту дозах. Учитывая, что ОГС и в особенности РГС развиваются на фоне существенного снижения защитных сил организма, целесообразно в комплексную терапию включать средства стимулирующие иммунитет: лизоцим – по 75–100 мг ежедневно в течение 5–10 дней; продигозан – 1 раз в 3–4 дня по 15–25–50 мкг (3–5 инъекций); человеческий лейкоцитарный иммуноглобулин и противогерпетический иммуноглобулин по 1,5–3,0 мл 1 раз в 3–4 дня (2 или 3 инъекции); лейкоцитарный интерферон, Циклоферон 2,0 – 1 раз в день (по схеме, на 1, 2, 4, 6, 8-й день); тималин (при ОГС – 3 инъекции, РГС – 5 инъекций) – внутримышечно и метилурацил, нуклеинат натрия, левамизол (Декарис), препараты эхинацеи (Иммунал, Эстифан) – per os.

Язвенно-некротический стоматит осложняет травматические повреждения СОПР у ослабленных пациентов. Учитывая выясненность этиологии и возможность обратного развития клинических проявлений, большинство врачей отдают предпочтение местному лечению.

Последовательность врачебных манипуляций представлена следующим образом. Обильное орошение или полоскание полости рта антисептическим раствором, например хлоргексидина биглюконата (0,05%), перманганата калия (0,01%), фурациллина (0,02%). По показаниям выполняется обезболивание: аппликационное (пиромикаиновая мазь 1%) – при ограниченном очаге, инъекционное (лидокаин 0,5%, септанест) – при обширном поражении тканей. Стоматологом производится удаление некротического налета при помощи шпателя или ватных тампонов, пропитанных антисептиком. Можно использовать протеолитические ферменты. Устраняются явные травмирующие факторы (протез, острый край зуба, пломба). Учитывая анаэробный характер микрофлоры, проводится оксигенотерапия. Обнаженная язвенная поверхность обрабатывается растворами, выделяющими атомарный кислород (перманганат калия 1/5 000, перекись водорода 2%).

После устранения налета местно применяются препараты, ускоряющие регенерацию и эпителизацию (витамины А, Е – масляные растворы; метилурациловая мазь, солкосерил). Рациональный уход за полостью рта; частые обильные антисептические полоскания. Не показано применение кортикостероидов, прижигающих или раздражающих средств. Общие воздействия обычно ограничиваются назначением витаминных препаратов (поливитамины), рекомендациями по рациональному (полноценному) питанию. Можно назначить экстракт элеутерококка в гомеопатических дозах. В острой стадии – 2–3 капли в 1/4 стакана воды за 20 мин до еды утром и в обед. Через неделю дозу можно повысить в 2 раза (до 1 мес). В тяжелых случаях эффективным является прием внутрь метронидазола. Прием 2 таблеток в день приводит к быстрому заживлению язвы. Курс лечения – до 6 дней.

Если в острой стадии лечение не проводилось, процесс может приобретать затяжной характер, который гораздо сложнее ликвидировать. На месте разрушенных межзубных сосочков появляется грануляционная ткань, которая должна удаляться хирургическим путем с последующей консервативной терапией.

Заключение

В ряде случаев ограниченно в челюстно-лицевой области могут локализоваться симптомы общих заболеваний или проявляться последствия их лечения (хронический рецидивирующий афтозный, герпетический стоматит, грибковые поражения).

Еще одна группа объединяет пациентов, у которых элементы поражения в полости рта являются следствием патологических процессов, не будучи обязательными или специфичными симптомами основного заболевания. Стоматолог проводит симптоматическое лечение, прибегая к консультативной помощи врачей-интернистов. В ряде случаев врач общей практики, терапевт первыми выявляют патологию СОПР. Сюда относятся проявления на слизистой оболочке заболеваний ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, аллергических реакций, неврогенных и эндокринных расстройств.

Симптомы в полости рта общих заболеваний требуют комплексного воздействия. Врач общей практики, назначая лечение, ориентируется на симптомы со стороны органов и систем организма, однако может затрудняться с выбором помощи при патологии СОПР. Знание общей схемы воздействий и особенностей отдельных стоматитов поможет оказать требуемую на данный момент помощь с последующим направлением к стоматологу для продолжения лечения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Баринский И.Ф. и др. Герпес (этиология, диагностика, лечение). М.: Медицина, 1986.
[Barinskii I.F. et al. Gerpes (etiologiya, diagnostika, lechenie). Moscow: Meditsina, 1986 (in Russian).]
2. Гажва С.И., Иголкина Н.А. Взаимосвязь заболеваний внутренних органов и состояния полости рта. Терапевтический архив. 2013; 85 (10): 116–8.
[Gazhva S.I., Igolkina N.A. Vzaimosv'яз' zabolevanii vnutrennikh organov i sostoiianiia polosti rta. Terapevticheskii arkhiv. 2013; 85 (10): 116–8 (in Russian).]
3. Ланге Д.Е. Диагностика, клиника и лечение язвенных, везикулобуллезных и десквамативных поражений полости рта. Клиническая стоматология. 1999; 4: 44–7.
[Lange D.E. Diagnostika, klinika i lechenie iazvennykh, vezikulobulleznykh i deskvamativnykh porazhenii polosti rta. Klinicheskaya stomatologiya. 1999; 4: 44–7 (in Russian).]
4. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. Под ред. Е.В. Боровского, А.Л. Машикллейсона. М.: Медицина, 1984.
[Zabolevaniia slizistoi obolochki polosti rta i gub. Ed. E.V. Borovskoi, A.L. Mashkilleison. Moscow: Meditsina, 1984 (in Russian).]
5. Пилотович В.С. Новый взгляд на течение заболеваний почек. Медицина. 2007; 3: 36–9.
[Pilotovich V.S. Novyi vzgliad na techenie zabolevanii pochek. Meditsina. 2007; 3: 36–9 (in Russian).]
6. Борг К., Бургдорф В., Хедде Н. Болезни слизистой оболочки полости рта и губ. Клиника, диагностика и лечение. Атлас и руководство. Пер. с нем. Под ред. В.П. Адашкевича, И.К. Луцкой. М.: Медицинская литература, 2011.
[Bork K., Burgdorf V., Khede N. Bolezni slizistoi obolochki polosti rta i gub. Klinika, diagnostika i lechenie. Atlas i rukovodstvo. Translated from German. Ed. V.P. Adaskevich, I.K. Lutskaia. Moscow: Meditsinskaia literatura, 2011 (in Russian).]
7. Ayers KM, Colquhoun AN. Leukemia in children. Part 1: Orofacial complications and side-effects of treatment. Dent J 2000; 96 (424): 60–5.
8. Луцкая И.К. Заболевания слизистой оболочки полости рта: 2-е изд. М.: Медицинская литература, 2014.
[Lutskaia I.K. Zabolevaniia slizistoi obolochki polosti rta. Second edition. Moscow: Meditsinskaia literatura, 2014 (in Russian).]
9. Wood NR, Goaz PW. Differential Diagnosis of Oral and Maxillofacial Lesions. Maryland Heights, 1997.
10. Луцкая И.К., Мартов В.Ю. Лекарственные средства в стоматологии. 2-е изд. М.: Медицинская литература, 2018.
[Lutskaia I.K., Martov V.Iu. Lekarstvennye sredstva v stomatologii. Second edition. Moscow: Meditsinskaia literatura, 2018 (in Russian).]
11. Jones ChG. Chlorhexidine: is it still the gold standart. Periodontology 1997; 15: 55–62.
12. Коваль Н.И., Несин А.Ф. Заболевания губ. Клиническая картина. Диагностика. Дифференциальная диагностика. Лечение. Профилактика: учеб. пособие; под ред. проф. А.В. Борисенко. Киев: ВСИ «Медицина», 2013.
[Koval' N.I., Nesin A.F. Zabolevaniia gub. Klinicheskaya kartina. Diagnostika. Differentsial'naia diagnostika. Lechenie. Profilaktika: ucheb. posobie; ed. prof. A.V. Borisenko. Kiev: VSI "Meditsina", 2013 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Луцкая Ирина Константиновна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. терапевтической стоматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования (БелМАПО). E-mail: lutskaia@mail.ru

Irina K. Lutskaia – D. Sci. (Med.), Prof., Belarusian medical academy of postgraduate education. E-mail: lutskaia@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.10.2021

Клиническая задача для самоконтроля

Пациент 66 лет с жалобами на повышение температуры, одышку при незначительной нагрузке, непродуктивный кашель

Л.И. Дворецкий

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

Clinical case for self-monitoring

Patient aged 66 complaining of fever, shortness of breath on minimal exertion, nonproductive cough

Leonid I. Dvoretsky

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

66-летний больной поступил в стационар с жалобами на повышение температуры до 38° С, одышку при незначительной нагрузке, непродуктивный кашель. Болен в течение двух недель, когда появились вышеуказанные жалобы. Лечился ампициллином внутримышечно. В связи с отсутствием эффекта госпитализирован. В течение длительного времени страдает хроническим бронхитом с частыми обострениями (2–3 раза в год), по поводу чего получал антибактериальную терапию. Диагностирован 5 лет тому назад сахарный диабет. Курит 19 пачка/лет. Ранее злоупотреблял алкоголем. 4 года отбывал срок наказания в исправительной колонии.

Объективно: состояние тяжелое. Выраженная потеря массы тела, цианоз губ, частота дыхания – 22/мин. Перкуторно притупление ниже угла лопатки слева. Ды-

хание везикулярное с бронхиальным оттенком слева ниже угла лопатки, там же – влажные мелкопузырчатые хрипы. Сердечная тупость не определяется. Тоны сердца ритмичные, частот сердечных сокращений – 100/мин, артериальное давление – 150/90 мм рт. ст. Печень выступает из подреберной дуги на 3 см. Со стороны других органов и систем без особенностей.

Анализ крови: Hb – 100 г/л, эритроциты – $3,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – 10×10^9 /л, эозинофилы – 3, палочкоядерные – 10, сегментоядерные – 65, лимфоциты – 10, моноциты – 12, СОЭ – 40 мм/ч. Проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки (рис. 1).

Диагностирована пневмония. Назначен цефтриаксон в сочетании с азитромицином внутривенно. Состояние пациента не улучшалось, нарастала дыхательная недостаточность, интоксикация. Через 7 дней пребывания в стационаре наступила смерть.

Клинический диагноз. Двусторонняя пневмония тяжелого течения, возможно с деструкцией. Хроническая обструктивная болезнь легких. Дыхательная недостаточность 2–3-й степени. Сахарный диабет 2-го типа субкомпенсированный.

Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки.
Fig. 1. Chest X-ray image.

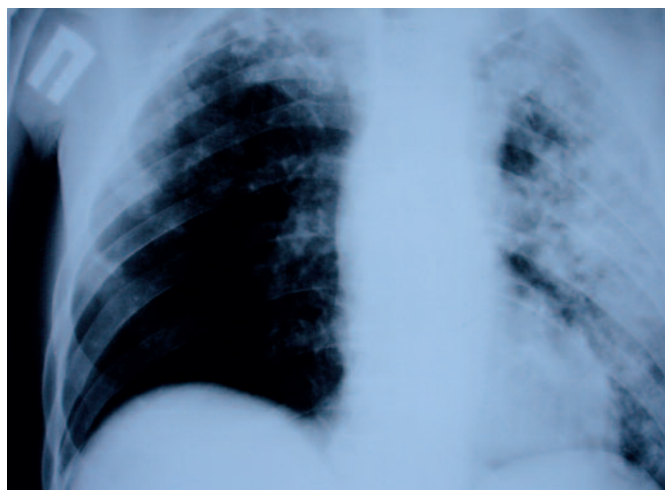


Рис. 2. Макроскопический препарат левого легкого.
Fig. 2. Macroscopic observation of the left lung specimen.

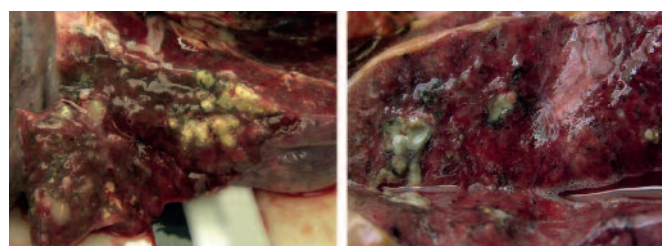
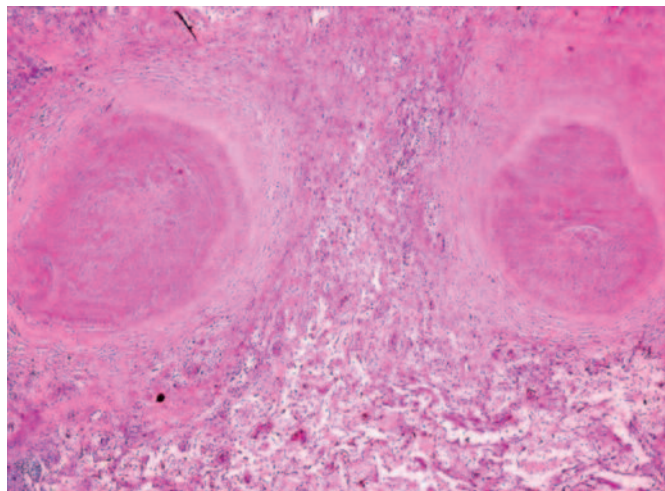


Рис. 3. Гистологическое исследование легкого (малое увеличение).

Fig. 3. Histological examination of the lung (low-power magnification).



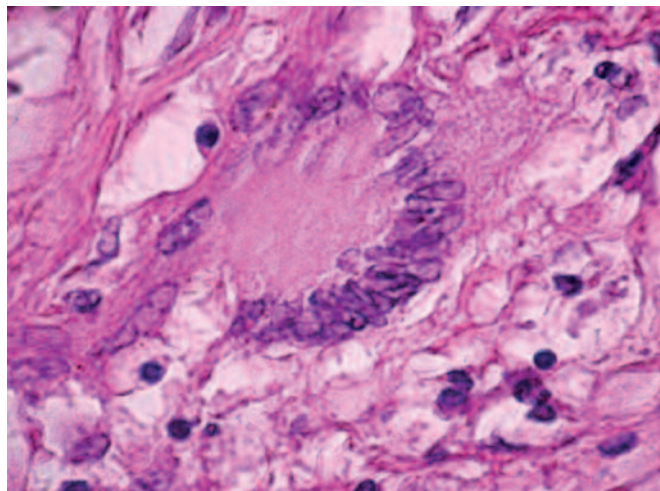
Результаты патолого-анатомического исследования представлены на рис. 2–4.

Какое утверждение правильно?

- А. Двусторонняя деструктивная пневмония
- Б. Туберкулез легких

Рис. 4. Гистологическое исследование легкого (большое увеличение).

Fig. 4. Histological examination of the lung (high-power magnification).



- В. Саркоидоз легких
- Г. Грибковое поражение легких
- Д. Рак легкого

Верный ответ на стр. 72.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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

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

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.06.2021

Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

Relevant articles published in the specialized foreign journals

COVID-19

Показатели по шкале HScore как предикторы исхода заболевания у пациентов с COVID-19

Bordbar M, Sanaei Dashti A, Amanati A et al. Assessment of the HScore as a predictor of disease outcome in patients with COVID-19. BMC Pulm Med 2021; 21 (1): 338. DOI: 10.1186/s12890-021-01706-0. PMID: 34715834.



В тяжелых случаях коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19) сопровождается гиперцитокинемией, подобной вторичному гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу (ГЛГ). Цель исследования – установить, позволяют ли показатели по шкале HScore прогнозировать тяжесть течения заболевания при COVID-19. Показатели HScore рассчитывали для госпитализированных детей и взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19. Выполняли регистрацию следующих показателей: необходимость госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), продолжительность пребывания в стационаре и госпитальная летальность. Средний показатель по шкале HScore составил 43,0 (межквартильный интервал 0,0–63,0), при этом он был выше у пациентов, которым требовалась госпитализация в ОРИТ (59,7, 95% доверительный интервал [ДИ] 46,4–72,7), чем у пациентов, находившихся в обычных палатах (38,8, 95% ДИ 32,2–45,4; $p=0,003$). Он также был значимо выше у пациентов, умерших от COVID-19 (105,1, 95% ДИ 53,7–156,5), чем у выживших пациентов (41,5, 95% ДИ 35,8–47,1; $p=0,005$). Анализ с применением многомерной логистической регрессии показал, что более высокие показатели по шкале HScore коррелировали с повышенным риском госпитализации в ОРИТ (скорректированное отношение шансов [ОШ] 4,93, 95% ДИ 1,5–16,17; $p=0,008$). Риск летального исхода увеличивался на 20% с ростом показателя по шкале HScore на каждые 10 баллов (скорректированное ОШ 1,02, 95% ДИ 1,00–1,04, $p=0,009$). Пациентов с высокими показателями по шкале HScore выписывали значимо позже, чем пациентов с низкими показателями (относительный риск [ОР] 0,41, 95% ДИ 0,24–0,69). Показатели HScore были существенно ниже у пациентов с тяжелым COVID-19, чем у пациентов со вторичным ГЛГ. Более высокие показатели по шкале HScore ассоциированы с более высокой частотой госпи-

тализаций в ОРИТ, большей продолжительностью пребывания в стационаре и более высокими показателями летальности. Модифицированная шкала HScore с новыми пороговыми значениями больше подходит для прогнозирования тяжести течения заболевания у пациентов с тяжелым COVID-19.

Слабовыраженная серологическая реакция на мРНК-вакцину против COVID-19 у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, проходящих лечение ингибиторами ФНО-α

Edelman-Klapper H, Zittan E, Bar-Gil Shitrit A, Rabinowitz KM et al; REsponses to COVid-19 vaccinE IsRaeli IBD group [RECOVERI]. Lower Serologic Response to COVID-19 mRNA Vaccine in Patients with Inflammatory Bowel Diseases Treated with Anti-TNFα. Gastroenterology 2021; S0016-5085(21)03701-X. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.029. Epub ahead of print. PMID: 34717923; PMCID: PMC8552587.



Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), в особенности те, кто проходит лечение биопрепаратами (ингибиторами фактора некроза опухоли α – ФНО-α), имеют высокий риск развития заболеваний, предупреждаемых вакцинацией. Способность таких пациентов к выработке адекватного иммунного ответа остается под вопросом.

Целью исследования была оценка выраженности серологической реакции на мРНК-вакцину против COVID-19 и профиль безопасности у пациентов с ВЗК, стратифицированных в соответствии с получаемой терапией, в сравнении со здоровыми лицами из контрольной группы.

Это многоцентровое проспективное контролируемое исследование было проведено в Израиле. Испытуемым вводили две дозы вакцины BNT162b2 (Pfizer/BioNTech). Выполняли лонгитюдный анализ уровня антител к спайковому белку и их функциональной активности, уровня ингибиторов ФНО-α и нежелательных побочных эффектов.

Обследованы 258 испытуемых: 185 пациентов с ВЗК (67 пациентов получали, а 118 пациентов не получали ингибиторы ФНО-α) и 73 здоровых человека из конт-

рольной группы. После введения первой дозы вакцины все здоровые испытуемые из контрольной группы были серопозитивными, при этом около 7% пациентов с ВЗК оставались серонегативными несмотря на лечение. После введения второй дозы все испытуемые были серопозитивными, однако пациенты, получавшие ингибиторы ФНО- α , имели значимо более низкий уровень антител к спайковому белку по сравнению с пациентами, не получавшими ингибиторы ФНО- α , и здоровыми испытуемыми из контрольной группы ($p < 0,001$). Нейтрализующая и ингибиторная активность антител была ниже у пациентов, получавших ингибиторы ФНО- α , по сравнению с пациентами, не получавшими ингибиторы ФНО- α , и здоровыми испытуемыми из контрольной группы ($p < 0,03$, $p < 0,0001$ соответственно). Уровень ингибитора ФНО- α и иммунный ответ после вакцинации не влияли на уровень антител к спайковому белку. Частота инфицирования (около 2%) и нежелательных побочных эффектов была сравнимой во всех группах. Вакцинация BNT162b2 не влияла на активность ВЗК.

В ходе настоящего проспективного исследования после введения двух доз вакцины BNT162b2 серологическая реакция имела место у всех пациентов с ВЗК, стратифицированных в соответствии с получаемым лечением. Однако выраженность реакции была значимо ниже у пациентов, получавших ингибиторы ФНО- α , вне зависимости от времени приема и уровня препарата в крови. Вакцина оказалась безопасной. Поскольку длительность гуморального иммунитета после вакцинации в этой группе пациентов может быть ограниченной, следует рассмотреть возможность введения бустерной дозы.

Связь между прогностическими факторами и исходами заболевания у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 с множественными спайковыми мутациями

Gunadi, Hakim MS, Wibawa H, Marcellus et al. Association between prognostic factors and the outcomes of patients infected with SARS-CoV-2 harboring multiple spike protein mutations. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 21352. DOI: 10.1038/s41598-021-00459-4. PMID: 34725366.



Исход заболевания, вызванного SARS-CoV-2, определяет множество факторов, в том числе генетические особенности вируса и хозяина, возраст и наличие сопутствующих заболеваний. Настоящее исследование предполагало изучение связи между прогностическими факторами и исходами заболевания у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, несущим множественные мутации S-белка. В исследование был включен 51 пациент с COVID-19. Полногеномное секвенирование 170 геномов SARS-CoV-2 было выполнено с помощью секвенатора Illumina MiSeq. У большинства пациентов (47%)

инфекция COVID-19 протекала в легкой форме. У остальных имели место среднетяжелая (19,6%), бессимптомная (13,7%), тяжелая (4%) и крайне тяжелая (2%) формы заболевания. Смертность пациентов с COVID-19 составила 13,7%. Были выявлены значимые различия по возрасту между госпитализированными ($53,4 \pm 18,0$ года) и негоспитализированными ($34,6 \pm 19,0$ года) пациентами ($p = 0,001$). Факт госпитализации пациента был в значительной мере связан с наличием гипертензии и сахарного диабета, а также с приемом антикоагулянтов – отношение шансов (ОШ) составило 17 (95% доверительный интервал [ДИ] 2–144, $p = 0,001$), 4,47 (95% ДИ 1,07–18,58, $p = 0,039$) и 27,97 (95% ДИ 1,54–507,13, $p = 0,02$) соответственно. При этом смертность пациентов значимо коррелировала с возрастом, приемом антикоагулянтов и стероидов, а также с наличием диабета – ОШ составило 8,44 (95% ДИ 1,5–47,49, $p = 0,016$), 46,8 (95% ДИ 4,63–472,77, $p = 0,001$), 15,75 (95% ДИ 2–123,86, $p = 0,009$) и 8,5 (95% ДИ 1,43–50,66, $p = 0,019$) соответственно. В ходе исследования выявлен следующий клайд: L (2%), GH (84,3%), GR (11,7%) и O (2%). Помимо D614G, обнаружены мутации L5F (18,8%), V213A (18,8%) и S689R (8,3%). Значимая связь между наличием множественных мутаций S-белка и фактом госпитализации пациента или смертностью отсутствовала. Многомерный анализ показал, что наличие гипертензии и прием антикоагулянтов не оказывают значимого влияния на показатели госпитализации и смертности пациентов с COVID-19 – ОШ составило 17,06 (95% ДИ 2,02–144,36, $p = 0,009$) и 46,8 (95% ДИ 4,63–472,77, $p = 0,001$) соответственно. Кроме того, установлена значимая корреляция между наличием множественных мутаций S-белка и фактом госпитализации пациента ($p = 0,07$). Мы пришли к выводу, что наличие гипертензии и лечение антикоагулянтами значимо влияют на исход COVID-19. Результаты исследования также позволяют предположить, что множественные мутации S-белка могут влиять на исход COVID-19. Это также подчеркивает важность мониторинга вариантов SARS-CoV-2 путем проведения геномных исследований, в особенности вариантов, способных повлиять на исход COVID-19.

Фактор некроза опухоли α и смертность пациентов, госпитализированных с тяжелой и крайне тяжелой пневмонией, ассоциированной с COVID-19

Jia F, Wang G, Xu J et al. Role of tumor necrosis factor- α in the mortality of hospitalized patients with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Aging (Albany NY)* 2021; 13 (undefined). DOI: 10.18632/aging.203663. Epub ahead of print. PMID: 34725309.



Коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19) в настоящее время представляет собой наиболее серьезную проблему общественного здравоохранения во всех странах мира. Цитокиновый

штурм является важным фактором, приводящим к гибели больных COVID-19. Целью настоящего исследования было охарактеризовать цитокины сыворотки крови пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19. Использованы истории болезни 149 пациентов, проходивших обследование в отделении Sino-French New City больницы «Тунцзи» с 30 января по 30 марта 2020 г. Произведен сбор и анализ клинических данных пациентов. Из 149 пациентов 45 (30,2%) человек были в тяжелом состоянии, а у 104 (69,8%) человек имела место критическая форма заболевания. В течение указанного периода 80 (53,7%) человек из 149 умерли в больнице. Число пациентов мужского пола составило 94 (69,1%) человека. По сравнению с пациентами с тяжелой COVID-19 у лиц с критической формой COVID-19 наблюдался значимо более высокий уровень фактора

некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-8 и ИЛ-10. Кроме того, у умерших пациентов было выявлено значимое повышение уровня ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 по сравнению с выжившими пациентами. Регрессионный анализ показал, что уровень ФНО- α в сыворотке крови является независимым фактором риска летального исхода у пациентов с тяжелой формой заболевания. Из всех проанализированных в ходе исследования провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8 и ИЛ-6) только ФНО- α рассматривали в качестве фактора риска летального исхода у пациентов с тяжелыми и критическими формами COVID-19. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что лечение ингибиторами ФНО- α позволит пациентам с тяжелыми и критическими формами COVID-19 ассоциированной пневмонии выздороветь.

Гастроэнтерология

Применение вспомогательных репродуктивных технологий при болезни Крона и язвенном колите: систематический обзор и метаанализ

Laube R, Tran Y, Paramsothy S, Leong RW. Assisted Reproductive Technology in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2021. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001537. Epub ahead of print. PMID: 34694245.



У женщин, страдающих болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК), может возникнуть бесплодие, в особенности после таких хирургических вмешательств, как операции по формированию подвздошно-анального анастомоза (ПРАА). В некоторых случаях показано применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), однако имеющиеся данные об их безопасности и эффективности в таких условиях получены путем анализа небольших когорт. Чтобы решить проблему нехватки данных, авторы выполнили систематический обзор и метаанализ с использованием модели случайных эффектов по май 2020 г. В качестве первичного исхода рассматривали частоту наступления беременности и частоту живорождения после одного цикла при применении ВРТ.

Одиннадцать исследований соответствовали критериям включения в систематический обзор, а 4 исследования – критериям включения в метаанализ. Частота наступления беременности у женщин с БК (как прооперированных, так и непрооперированных) не отлича-

лась от таковой в общей популяции (отношение шансов [ОШ] 0,69, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,45–1,05), однако у них наблюдалось снижение частоты живорождения (ОШ 0,67, 95% ДИ 0,53–0,85) после одного цикла при применении ВРТ. Частота живорождения при применении ВРТ не была снижена у женщин с БК, которым проводили медикаментозное лечение. При этом данный показатель снижался на 49–71% после хирургического лечения БК. Частота наступления беременности (ОШ 0,99, 95% ДИ 0,63–1,55) и частота живорождения (ОШ 0,88, 95% ДИ 0,67–1,17) у женщин с ЯК не отличались. При этом частота живорождения снижалась после неудачной операции по формированию подвздошно-анального анастомоза (ПРАА) (отношение рисков 0,36, 95% ДИ 0,14–0,92). В ходе двух исследований не были выявлены какие-либо значимые «сигналы» безопасности.

Применение ВРТ у пациенток с ЯК и пациенток с БК, получающих медикаментозное лечение, безопасно и эффективно, при этом частота наступления беременности и частота живорождения не отличаются от таковых в общей популяции. Тем не менее, с учетом ограниченного количества доступных литературных источников, имеющиеся данные указывают на то, что оно менее эффективно у женщин, перенесших хирургическое вмешательство по поводу БК или неудачную операцию по формированию подвздошно-анального анастомоза (ПРАА). Необходимо повышать осведомленность гастроэнтерологов о ВРТ, чтобы обеспечить своевременное направление на лечение бесплодия при наличии показаний, в особенности при БК.

Пульмонология

Факторы, ассоциированные с делирием, у лиц, переживших острый респираторный дистресс-синдром: общенациональное когортное исследование

Oh TK, Park HY, Song IA. Factors associated with delirium among survivors of acute respiratory distress syndrome: a nationwide cohort study. *BMC Pulm Med* 2021; 21 (1): 341. DOI: 10.1186/s12890-021-01714-0. PMID: 34724913.



Распространенность делирия, факторы, ассоциированные с делирием, и влияние делирия на отдаленную смертность у лиц, переживших острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), на сегодняшний день не установлены.

В связи с этим было выполнено популяционное исследование, данные получали из базы данных Национальной службы медицинского страхования Кореи. В исследование были включены все взрослые пациенты, поступившие в отделения интенсивной терапии с диагнозом ОРДС с 1 января 2010 г. по 31 декабря 2019 г., которые оставались в живых в течение 60 дней и дольше. Для выявления случаев делирия во время лечения в стационаре использовали Международную классификацию болезней Десятого пересмотра, код МКБ F05.

В анализ были включены 6809 лиц, переживших ОРДС, у 319 (4,7%) пациентов во время лечения в стационаре был диагностирован делирий. Многомерный логистический регрессионный анализ с корректировкой на ковариаты показал, что факторами, ассоциированными с большей распространенностью делирия у лиц, переживших ОРДС, были мужской пол (отношение шансов [ОШ] 1,60, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,23–2,08, $p < 0,001$), большая продолжительность пребывания в стационаре (ОШ 1,02, 95% ДИ 1,01–1,03, $p < 0,001$), использование непрерывной инфузии блокаторов нервно-мышечной передачи (ОШ 1,50, 95% ДИ 1,12–2,01, $p = 0,006$), бензодиазепинов (ОШ 1,55, 95% ДИ 1,13–2,13, $p = 0,007$) и пропофола (ОШ 1,48, 95% ДИ 1,01–2,17, $p = 0,046$), а также наличие депрессии (ОШ 1,31, 95% ДИ 1,01–1,71, $p = 0,044$). Применение многомерной регрессионной модели Кокса с корректировкой на ковариаты для сравнения с лицами, пережившими ОРДС, у которых не было делирия, продемонстрировало отсутствие значимой связи между развитием делирия и показателями одногодичной смертности от всех причин (отношение рисков: 0,85, 95% ДИ 1,01–1,71, $p = 0,044$).

наре был диагностирован делирий. Многомерный логистический регрессионный анализ с корректировкой на ковариаты показал, что факторами, ассоциированными с большей распространенностью делирия у лиц, переживших ОРДС, были мужской пол (отношение шансов [ОШ] 1,60, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,23–2,08, $p < 0,001$), большая продолжительность пребывания в стационаре (ОШ 1,02, 95% ДИ 1,01–1,03, $p < 0,001$), использование непрерывной инфузии блокаторов нервно-мышечной передачи (ОШ 1,50, 95% ДИ 1,12–2,01, $p = 0,006$), бензодиазепинов (ОШ 1,55, 95% ДИ 1,13–2,13, $p = 0,007$) и пропофола (ОШ 1,48, 95% ДИ 1,01–2,17, $p = 0,046$), а также наличие депрессии (ОШ 1,31, 95% ДИ 1,01–1,71, $p = 0,044$). Применение многомерной регрессионной модели Кокса с корректировкой на ковариаты для сравнения с лицами, пережившими ОРДС, у которых не было делирия, продемонстрировало отсутствие значимой связи между развитием делирия и показателями одногодичной смертности от всех причин (отношение рисков: 0,85, 95% ДИ 1,01–1,71, $p = 0,044$).

Выводы. В Южной Кореи во время лечения в стационаре делирий был диагностирован у 4,7% лиц, переживших ОРДС. Некоторые факторы являются потенциальными факторами риска развития делирия, однако развитие делирия не влияет на показатели одногодичной смертности от всех причин у лиц, переживших ОРДС.

Кардиология

Влияние пола на прогноз заболевания у пациентов с синдромом такоцубо (на общенациональном уровне)

Vincent LT, Grant J, Ebner B et al. Effect of Gender on Prognosis in Patients With Takotsubo Syndrome (from a Nationwide Perspective). *Am J Cardiol* 2021; S0002-9149(21)00937-1. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.09.026. Epub ahead of print. PMID: 34711393.



Синдром такоцубо (СТ) в основном возникает у женщин в постменопаузе, однако показано, что он связан с повышенным риском смертности у мужчин. Мы предприняли попытку оценить госпитальные исходы у мужчин и женщин, госпитализированных с СТ, на общенациональном уровне, чтобы лучше охарактеризовать эти различия. Используя данные из национальной базы данных стационарных пациентов (National Inpatient Sample), полученные с 2011 по 2018 г., мы идентифицировали 48 300 случаев госпитализации по поводу СТ как основного заболевания. Первичной конечной точкой

была внутрибольничная смертность от всех причин. Вторичными конечными точками были внутрибольничные осложнения, длительность пребывания в стационаре и состояние при выписке. Мужчины с СТ составили 8,9% случаев госпитализации, они были моложе ($62,0 \pm 15,1$ против $66,8 \pm 12,1$ года, $p < 0,001$), среди них чаще встречались афроамериканцы (9,7% против 5,8%, $p < 0,001$). На общенациональном уровне общая смертность от СТ составляла 1,1% и, возможно, снижалась, однако у мужчин данный показатель был выше, чем у женщин (2,2% против 1,0%, $p < 0,001$). Мужской пол был ассоциирован с повышенной смертностью от всех причин (скорректированное отношение шансов 2,41, 95% доверительный интервал 1,88–3,10, $p < 0,001$), большей длительностью пребывания в стационаре и проблемами при выписке. У мужчин было больше сопутствующих заболеваний, связанных с повышенным риском кардиогенного шока или летального исхода, таких как фибрилляция предсердий, тромбоцитопения, хроническая почечная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких. У мужчин чаще возникали острое почечное повреждение, желудочковые

аритмии, остановка сердца и дыхательная недостаточность. Мужской пол по-прежнему ассоциирован с 2,5-кратным повышением уровня внутрибольничной смертности. И наконец, раннее выявление пациентов с сопутствующими заболеваниями, связанными с высоким риском, а также пристальное наблюдение, направленное на выявление аритмий, почечного повреждения и кардиогенного шока, могут способствовать снижению заболеваемости и смертности.

Лодыжечно-плечевой индекс позволяет прогнозировать исход болезни почек и смертность от всех причин в популяции пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском: общенациональное проспективное когортное исследование в рамках проекта CORE

Aiumtrakul N, Supasyndh O, Krittayaphong R et al. Ankle-brachial index predicts renal outcomes and all-cause mortality in high cardiovascular risk population: a nationwide prospective cohort study in CORE project. *Int Urol Nephrol* 2021. DOI: 10.1007/s11255-021-03049-5. Epub ahead of print. PMID: 34724144.



Ишемические события, связанные с низкими показателями лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), часто встречаются у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Низкие показатели ЛПИ также связаны с повышенным риском быстрого снижения функции почек. Наличие заболевания периферических артерий в сочетании с низкими показателями ЛПИ увеличивает риск потери конечности и смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР).

Цель настоящего исследования – оценить связь между патологическим ЛПИ, почечными конечными

точками и смертностью от всех причин. Данное много-центровое проспективное когортное исследование, в которое были включены лица с высоким ССР или установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, проведено в Таиланде. Испытуемых разделили на три группы в соответствии с исходными показателями ЛПИ, $>1,3$, $0,91-1,3$ и $\leq 0,9$ соответственно. В качестве первичной комбинированной конечной точки рассматривали снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) более чем на 40%, рСКФ ниже 15 мл/мин/1,73 м², удвоение концентрации креатинина в сыворотке крови и начало диализа. В качестве вторичной конечной точки рассматривали смертность от всех причин. Выполнен анализ с применением регрессионной модели Кокса и кривой Каплана–Мейера.

В исследование были включены 5543 испытуемых (3005 мужчин и 2538 женщин). Модель пропорциональных рисков Кокса продемонстрировала значимую корреляцию между низкими показателями ЛПИ (ЛПИ $\leq 0,9$), достижением первичной комбинированной конечной точки и смертностью от всех причин. По сравнению с группой, имевшей нормальные показатели ЛПИ (ЛПИ $0,91-1,3$), после применения поправки на разнообразные факторы испытуемые с низкими исходными показателями ЛПИ имели значимо более высокий – в 1,42 раза (95% доверительный интервал [ДИ] 1,02–1,97) и в 2,03 раза (95% ДИ 1,32–3,13) риск достижения первичной комбинированной конечной точки и смертности от всех причин соответственно.

Результаты исследования позволяют предположить, что наличие заболевания периферических артерий является независимым предиктором прогрессирования болезни почек и смертности от всех причин у пациентов-тайцев, имеющих высокий ССР.

Эндокринология

Лечение сахарного диабета 2-го типа и ожирения посредством воздействия на инкретиновую систему: лекция по случаю вручения медали Бэнтинга за выдающиеся научные достижения в 2021 г.

Holst JJ. Treatment of Type 2 Diabetes and Obesity on the Basis of the Incretin System: The 2021 Banting Medal for Scientific Achievement Award Lecture. *Diabetes* 2021; 70 (11): 2468–75. DOI: 10.2337/dbi21-0026. PMID: 34711671.



Во время лекции по случаю вручения медали Бэнтинга за выдающиеся научные достижения в 2021 г. я коротко описал историю открытия инкретинового эффекта и обобщил информацию о разработках, которые легли в основу современных методов лечения ожирения и сахарного

диабета посредством применения гормонов инкретинового ряда – глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП). В приведенном ниже тексте я более подробно описал роль двух указанных гормонов в постпрандиальной секреции инсулина у человека, используя данные недавних исследований с применением антагонистов. Ниже приведено описание их прямого и непрямого воздействия на β -клетки, а также противоположного воздействия на секрецию глюкагона. После краткого обсуждения влияния инкретинов на чувствительность к инсулину я описал их мгновенное действие у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, акцентируя внимание на ГПП-1 и его воздействии на чувствительность β -клеток к глюкозе, а также привел описание экстрапанкреатического действия инкретинов, в том числе их влияния на аппетит и потребление пищи у че-

ловека. В заключение я описал возможные механизмы действия коагонистов ГИП/ГПП-1 и заключил, что методы лечения, в основе которых лежит действие инкре-

тинов, вероятно, изменят современный «нерешительный» подход к терапии как ожирения, так и сахарного диабета.

Неврология

Исследование применения средств для улучшения памяти и консультативной помощи при деменции: рандомизированное контролируемое исследование Dementia Early-Stage Cognitive Aids New Trial (DESCANT)

Clarkson P, Pitts R, Islam S et al. Dementia Early-Stage Cognitive Aids New Trial (DESCANT) of memory aids and guidance for people with dementia: randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; jnnp-2021-326748. DOI: 10.1136/jnnp-2021-326748. Epub ahead of print. PMID: 34667103.



В настоящее время пациентам, страдающим деменцией, рекомендуют использовать обычные средства для улучшения памяти в домашних условиях. При этом тщательный анализ того, какая именно консультативная помощь и поддержка является наиболее ценной, ранее проведен не был.

Целью настоящего рандомизированного контролируемого исследования было изучение последствия применения средств для улучшения памяти лицами с ранними стадиями деменции и предоставления им консультативной помощи специалистами по деменции (DSP).

Из 469 лиц с деменцией легкой и умеренной степени и их неофициальных опекунов 468 человек были рандомизированы следующим образом: одни получали помощь специалиста по деменции и использовали средства для улучшения памяти, а другие получали обычный уход и общепринятые рекомендации для больных деменцией. Участники были распределены по группам фондом/департаментом здравоохранения в соответствии со следующими показателями: время, прошедшее с момента первого обращения к специалисту по поводу проблем с памя-

тью, пол, возраст, наличие факта совместного проживания с опекуном. В качестве первичной конечной точки рассматривали показатели по Бристольской шкале (BADLS) через 3 и 6 мес. В качестве вторичных конечных точек для лиц, страдающих деменцией, рассматривали следующее: качество жизни (шкалы CASP-19, DEMQOL), когнитивные функции и уровень повседневного функционирования (Клиническая рейтинговая шкала деменции – Clinical Dementia Rating Scale), Стандартизованная краткая шкала оценки психического статуса S-MMSE), способности (шкала ICECAP-O), круг общения (шкала LSNS-R) и инструментальную деятельность в повседневной жизни (шкала R-IDDD). Вторичными конечными точками для опекунов были психологическое здоровье (опросник GHQ-12) и чувство компетентности (опросник SSCQ).

Специалисты по деменции успешно прошли обучение, комплаентность была высокой, лечение было благоприятно воспринято участниками. В среднем через 6 мес показатели по Бристольской шкале увеличились до 14,6 (SD: 10,4) у получивших лечение и до 12,6 (SD: 8,1) в группе сравнения, что свидетельствовало о большей зависимости от других людей в повседневной деятельности. Скорректированное различие между группами составило 0,38 (95% доверительный интервал [ДИ]: от -0,89 до 1,65, $p=0,56$). Несмотря на то что это значение указывало на большую зависимость получавших лечение лиц от других людей, различия не были значимыми. Оценка вторичных конечных точек не выявила каких-либо различий.

Результаты исследования показали, что рассмотренное вмешательство не позволило сохранить независимость от других людей в повседневной деятельности и не способствовало улучшению иных исходов у лиц, страдающих деменцией, или их опекунов.

Дерматология

Объем эпикардиальной жировой ткани увеличен у мужчин с тяжелыми формами псориаза, что указывает на повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний: кросс-секционное исследование

Ellis CN, Neville SJ, Sayyoub M et al. Epicardial adipose tissue volume is greater in men with severe psoriasis implying increased cardiovascular disease risk: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2021; S0190-9622(21)02648-7. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.09.069. Epub ahead of print. PMID: 34678237.



Псориаз увеличивает риск развития ишемической болезни сердца.

Цель – определить, имеют ли пациенты с тяжелыми формами псориаза увеличенный объем эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), коррелирующий с сердечно-сосудистым риском.

В настоящем кросс-секционном исследовании определяли, имеют ли пациенты с тяжелыми формами псориаза увеличенный объем ЭЖТ, коррелирующий с сер-

дечно-сосудистым риском. Контрольную группу составили пациенты без псориаза или с ревматологическими заболеваниями у них самих или их родственников 1-й линии родства. Участникам исследования в возрасте 34–55 лет без признаков ишемической болезни сердца и сахарного диабета выполняли компьютерную томографию (КТ); объем ЭЖТ определяли по КТ сердца без контраста.

В исследовании приняли участие 25 больных псориазом (14 мужчин, 11 женщин) и 16 испытуемых (5 мужчин, 11 женщин), составивших контрольную группу. Значимые различия между группами по таким показателям, как возраст, индекс массы тела, различные факторы сердечно-сосудистого риска (за исключением показателей высокочувствительного исследования С-реактивного белка у мужчин), уровень коронарного кальция и наличие бляшек, определенные методом КТ, или

раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний у родственников, отсутствовали. Средний объем ЭЖТ был выше в группе пациентов с псориазом, чем в контрольной группе ($p=0,04$). У женщин статистически значимые различия выявлены не были. При этом объем ЭЖТ у больных псориазом мужского пола был значимо выше, чем у пациентов из контрольной группы ($p=0,03$), даже после применения поправки на высокие показатели высокочувствительного исследования С-реактивного белка ($p=0,05$).

Мужчины с псориазом без признаков ишемической болезни сердца или диабета имеют больший объем ЭЖТ по сравнению с испытуемыми из контрольной группы. Определение объема ЭЖТ может быть использовано для раннего выявления лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых событий.

Онкология

Хронология развития рака поджелудочной железы и ее значение для успешного раннего выявления заболевания у лиц из группы высокого риска

Overbeek KA, Goggins MG, Dbouk M et al; International Cancer of the Pancreas Screening Consortium. Timeline of development of pancreatic cancer and implications for successful early detection in high-risk individuals. *Gastroenterology* 2021; S0016-5085(21)03651-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.014. Epub ahead of print. PMID: 34678218.



Для успешного внедрения вторичной профилактики и скрининга рака поджелудочной железы (РПЖ) с применением методов визуализации крайне важно изучить хронологию и морфологические проявления опухолевой прогрессии. Целью представленного исследования было изучение развития неоплазии путем проведения серии предиагностических визуализационных исследований поджелудочной железы у лиц из группы высокого риска, а также выявление факторов, связанных с успешным ранним выявлением заболевания.

Проведен ретроспективный анализ развития патологии поджелудочной железы у лиц из группы высокого риска, которым был поставлен диагноз РПЖ и/или проведена операция на поджелудочной железе в рамках одной из 16 международных программ вторичной профилактики и скрининга. Из 2552 находившихся под наблюдением лиц из группы высокого риска у 28 (1%) человек имело место развитие РПЖ или дисплазии высокой степени в течение периода наблюдения (в среднем через 29 мес после первичного обследования, межквартильный интервал [МКИ] 40). У 46% (13/28 чело-

век) образовался новый очаг опухолевого роста (средние размеры 15 мм, диапазон 7–57) – это произошло в среднем через 11 мес (МКИ 8, диапазон 3–17) после предыдущего обследования, за это время у 77% (10/13 человек) опухоль распространилась за пределы поджелудочной железы. У остальных 54% (15/28 человек) имела место прогрессия ранее выявленной опухоли (12 первоначально диагностированных кистозных образований, 2 недетерминированных образования, 1 солидное образование), у 11 (73%) человек РПЖ распространился за пределы поджелудочной железы. Группу из 12 пациентов с кистозными образованиями наблюдали в течение 21 мес (МКИ 15), а средний показатель роста опухоли составил 5 мм в год (МКИ 8). Успешное раннее выявление (в случае дисплазии высокой степени или РПЖ, не распространившегося за пределы поджелудочной железы) было ассоциировано с удалением кистозных образований (а не солидных или недетерминированных образований, отношение шансов [ОШ] 5,388, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,525–19,029) и образований небольших размеров (ОШ 0,890/мм, 95% ДИ 0,812–0,976).

Выводы. Примерно у половины лиц из группы высокого риска, у которых развивалась дисплазия высокой степени или РПЖ, проведенные ранее визуализационные исследования не выявили каких-либо образований, и обращение к врачу имело место уже при запущенной стадии заболевания. Прогрессия может произойти до следующего планового ежегодного обследования. Необходимы более чувствительные методы диагностики и иная тактика ведения пациентов с быстрорастущими кистами.

Ответ на клиническую задачу «Пациент 66 лет с жалобами на повышение температуры, одышку при незначительной нагрузке, непродуктивный кашель»

Correct answer on clinical case "Patient aged 66 complaining of fever, shortness of breath on minimal exertion, nonproductive cough"

Верный ответ: Б – туберкулез легких.

Обсуждение

У больного 2-сторонним легочным воспалением имеются такие факторы риска заболевания туберкулезом, как сахарный диабет и пребывание в пенитенциарных учреждениях. По данным рентгенологического исследования, наряду с инфильтрацией в левом легком с неоднородным затемнением обращало внимание поражение верхушки правого легкого. Кроме того, отсутствовал эффект от комбинированной антибактериальной терапии, назначенной в соответствии со стандартами ведения пациентов с тяжелой пневмонией, предполагаемой у больного. Все вышеперечисленное давало основания заподозрить туберкулезный процесс (возможно казеозную пневмонию с участками распада легочной ткани), однако в связи с отсутствием мокроты микробиологического исследования не проводилось.

Результаты макроскопического и микроскопического исследования легкого не подтверждают диагноз деструктивной пневмонии и рака легкого.

Аспергиллез легких протекает в виде неинвазивного (аспергиллома) и инвазивного, который возникает у больных с выраженным иммунодефицитом (лечение цитостатиками, иммунодепрессантами). Микроскопи-

чески обнаруживаются скопления грибов с характерным ветвящимся под острым углом мицелием.

На представленных макроскопических препаратах легкого имеются очаги казеозного некроза в верхних долях легких. При микроскопическом исследовании выявлено гранулематозное воспаление, с участками казеозного (творожистого) некроза (см. рис. 3) и гигантских многоядерных клеток Пирогова–Лангханса (см. рис. 4). Гранулематозное воспаление характерно также для саркоидоза легких, однако, в отличие от туберкулеза, при саркоидозе отсутствует творожистый некроз, что исключает данное заболевание у больного. Таким образом, при патолого-анатомическом исследовании диагностирован туберкулез легких.

Патолого-анатомический диагноз. Диссеминированный туберкулез легких в фазе прогрессирования: актинозно-лобулярные и нодозные фокусы казеозного некроза в верхних долях легких различной давности (свежие и с признаками инкапсуляции), очаг Гона в I сегменте правого легкого; диффузный пневмосклероз; обструктивная эмфизема легких.

Осложнения. Острая легочно-сердечная недостаточность. Хроническое легочное сердце. Хроническое общее венозное полнокровие: цианотическая индурация почек и селезенки. Отек легких. Кахексия.