



RNMOT

# ТЕРАПИЯ

## THERAPY

WWW.RNMOT.RU

WWW.THERAPY-JOURNAL.RU

# 17

## НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

С МЕЖДУНАРОДНЫМ  
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
ВЫСТАВОЧНЫЙ  
ЦЕНТР  
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте [congress.rnmot.ru](http://congress.rnmot.ru)

Конгресс-оператор:

**KST**

ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1  
Телефон: +7 (495) 419-08-68  
Электронная почта: [info@kstgroup.ru](mailto:info@kstgroup.ru)

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ  
ЭКСПРЕСС

### В НОМЕРЕ:

#### ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

«ПОД ОБЛОЖКОЙ ЭТОГО НОМЕРА, ПОСВЯЩЕННОГО ИНФЕКЦИОННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ, СОБРАНЫ ОПЫТ И ЗНАНИЯ ВРАЧЕЙ РАЗНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ГОРОДОВ НАШЕЙ СТРАНЫ. ХОТЕЛОСЬ БЫ ВЕРИТЬ, ЧТО ОНИ ПОМОГУТ СПЕЦИАЛИСТАМ В ПОЗНАНИИ И ПРЕОДОЛЕНИИ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ (И НЕ ТОЛЬКО ЕЕ) И ПОСЛУЖАТ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕЙ ВЫРАБОТКИ ЭФФЕКТИВНЫХ МЕТОДОВ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ».

**Е.Ю. МАЛИННИКОВА,**  
д.м.н., профессор,  
зав. кафедрой вирусологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО»  
Минздрава России,  
ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ вакцин  
и сывороток им. И.И. Мечникова»

- КАРДИОЛОГИЯ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
- ГЕПАТОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ
- РЕВМАТОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ

### MAIN ISSUE:

#### INFECTIOUS DISEASES

«UNDER THE COVER OF THIS ISSUE DEDICATED TO THE THEME OF INFECTIOUS DISEASES, EXPERIENCE AND KNOWLEDGE OF DOCTORS OF VARIOUS SPECIALTIES FROM VARIOUS CITIES OF OUR COUNTRY ARE COLLECTED. IT WOULD BE NICE TO BELIEVE THAT THEY WILL HELP SPECIALISTS IN UNDERSTANDING AND OVERCOMING INFECTIOUS PATHOLOGY (AND NOT ONLY IT) AND WILL SERVE TO FURTHER DEVELOPING THE EFFECTIVE METHODS OF HELPING PATIENTS».

**MALINNIKOVA E.YU.,**  
MD, professor,  
head of the Department of virology, Russian  
Medical Academy of Continuous Professional Education of the  
Ministry of Healthcare of Russia,  
leading researcher at the Laboratory of viral hepatitis,  
I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums

- CARDIOLOGY
- GASTROENTEROLOGY
- HEPATOLOGY
- PULMONOLOGY
- RHEUMATOLOGY
- NEUROLOGY

№ 3 (55) / том 8 / 2022 / стр. 1–164

2022

# 03

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
26–27 мая 2022

У ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ  
«МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ  
БОЛЬНОЙ»

У ВСЕРОССИЙСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ  
МОЛОДЫХ ТЕРАПЕВТОВ

Зарегистрироваться на сайте [saint-petersburg.rnmot.ru](http://saint-petersburg.rnmot.ru)

Конгресс-оператор:

**KST**  
группа

000 «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1  
Телефон: +7 (495) 419-08-68  
Электронная почта: [info@kstgroup.ru](mailto:info@kstgroup.ru)

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ  
ЭКСПРЕСС

ПОДПИСКА

# ТЕРАПИЯ

«Терапия» – научно-практический рецензируемый журнал, официальное издание Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Журнал включен в перечень изданий рекомендованных ВАК.

Главный редактор журнала – президент РНМОТ, академик РАН, профессор **А.И. Мартынов**.

[www.therapy-journal.ru](http://www.therapy-journal.ru)

Каждому подписчику журнала «Терапия» доступен эксклюзивный контент, представленные в разных формах:

1. Оригинальные исследования.
2. Клинические рекомендации и консенсусы, разработанные при участии РНМОТ, а также оригинальные переводы наиболее важных гайдлайнов мировых научно-медицинских ассоциаций.
3. Клинические случаи, включая истории ведения пациентов с редко встречающимися заболеваниями.
4. Обзоры, посвященные актуальным аспектам диагностики и терапии широко распространенных мультидисциплинарных патологий.
5. Полемически заостренные материалы, приглашающие читателя к обсуждению и осмыслению неоднозначных вопросов практической медицины.

**Предлагаем вам оформить подписку на журнал «Терапия»**

с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»!  
Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

**Стоимость подписки на 2022 год:**

Годовая подписка на 10 номеров **2 970 руб. 00 коп.**  
каждому оформившему **годовую подписку** – в подарок приложение  
«Алгоритмы диагностики и лечения» (два выпуска в год)

Подписка на первое полугодие (5 номеров) **1 650 руб. 00 коп.**

Оформить подписку вы можете на портале [www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru)  
или обратившись по телефону **8 (495) 786 25 41** и по e-mail: [podpiska@bionika.ru](mailto:podpiska@bionika.ru)

**Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания и подготовят необходимые документы.**

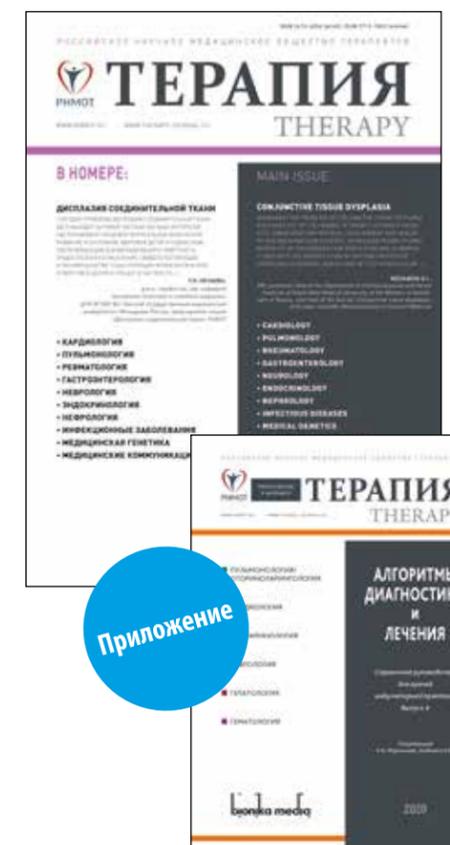
Оформить подписку на 2021 год можно в любом почтовом отделении  
**по каталогу «Почта России»**. Подписной индекс: ПР 313 (полугодовая).

16+ Реклама

**bionika media**

ТЕРАПИЯ

[www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru)



Приложение



# ТЕРАПИЯ

www.rnmot.ru

www.therapy-journal.ru

# 03 THERAPY

## 2022

### «Терапия»

научно-практический рецензируемый журнал

Выходит 10 раз в год  
Зарегистрирован Федеральной службой по  
надзору в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор)  
ПИ № ФС77-60473 от 30 декабря 2014 г.

www.therapy-journal.ru

### Учредитель журнала:

АНО ДПО «Учебный центр Российского  
научного медицинского общества  
терапевтов»  
E-mail: mailbox@rnmot.ru

Журнал включен в перечень изданий,  
рекомендованных ВАК  
Индексируется в EBSCO  
Двухлетний импакт-фактор  
РИНЦ 2020 -0,527

Издатель ООО «Бионика Медиа»



Председатель Совета директоров:  
**Красивская И.Г.**  
Генеральный директор:  
**Горяинова О.О.**

### АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117485 Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2  
Тел. (факс): (495) 786-25-59  
Заведующая редакцией: Абрамова С.В.  
e-mail: abramova@bionika-media.ru

**Дизайн-макет:** Ларин А.И.  
**Арт-директор:** Лындина М.А.  
**Отдел дизайна и верстки:**  
Полякова М.И.

### Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»  
Тел. (495) 786-25-57  
Руководитель департамента продаж рекламы  
в медицинской прессе: Дивлекеева Н.И.

### Подписка и распространение:

Тел.: (495) 786-25-41  
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 20,5  
Отпечатано в ООО «Борус-Принт»  
115201 г. Москва, 1-й Котляковский переулок,  
дом 3, этаж 1, оф. 10  
Тираж 15 000 экз.  
Сдано в печать –28.04.2022  
Цена договорная

Перепечатка и любое воспроизведение материалов  
и иллюстраций в печатном или электронном виде из  
журнала «Терапия» допускается только с письменного  
разрешения издателя ООО «Бионика Медиа»

### Главный редактор

#### Мартынов Анатолий Иванович

академик РАН, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1  
МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент RNMOT

### Заместитель главного редактора

#### Малявин Андрей Георгиевич

д.м.н., профессор кафедры физиотриии и пульмонологии  
МГМСУ им. А.И. Евдокимова, генеральный секретарь RNMOT

### Ответственный за выпуск номера

#### Е.Ю. Малинникова, д.м.н., профессор.

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

#### Аллергология, иммунология:

Болиева Л.З. (Владикавказ), д.м.н., проф.  
Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.

#### Гастроэнтерология:

Лазебник Л.Б. (Москва), д.м.н., проф.  
Маев И.В. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Никонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф.  
Тарасова Л.В. (Сургут), д.м.н., проф.

#### Интенсивная терапия, анестезиология и реанимация:

Аксельрод Б.А. (Москва), д.м.н., проф., профессор РАН.  
Петриков С.С. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

#### Инфекционные болезни, эпидемиология:

Малеев В.В. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Малинникова Е.Ю. (Москва), д.м.н., проф.  
Никифоров В.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Плоскирева А.А. (Москва), д.м.н., проф., профессор  
РАН.

#### Кардиология:

Адашева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Арутюнов Г.П. (Москва), д.м.н., проф.,  
член-корр. РАН  
Боева О. И. (Ставрополь), д.м.н., проф.  
Кобалава Ж.Д. (Москва), д.м.н., проф.,  
член-корр. РАН  
Кокорин В.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Палеев Ф.Н. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Шевченко А.О. (Москва), д.м.н., проф.,  
член-корр. РАН  
Якушин С.С. (Рязань), д.м.н., проф.

#### Клиническая фармакология:

Верткин А.Л. (Москва), д.м.н., проф.  
Сычев Д.А. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

#### Медицинская реабилитация:

Разумов А.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Расулова М.А. (Москва), д.м.н., проф.

#### Неврология:

Мартынов М.Ю. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Пирадов М.А. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Шмырев В.И. (Москва), д.м.н., проф.

#### Нефрология:

Батошин М.М. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.  
Сигитова О.Н. (Казань), д.м.н., проф.  
Терентьев В.П. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.  
Шиллов Е.М. (Москва), д.м.н., проф.

#### Общая патология, патоморфология:

Зайратьянц О.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Кактурский Л.В. (Москва), д.м.н., проф.,  
член-корр. РАН

#### Паллиативная медицина:

Генс Г.П. (Москва), д.м.н., проф.  
Новиков Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

#### Профилактическая медицина:

Бойцов С.А. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Драпкина О.М. (Москва), д.м.н., проф.,  
член-корр. РАН

#### Пульмонология:

Авдеев С.Н. (Москва), д.м.н., проф.,  
член-корр. РАН  
Невзорова В.А. (Владивосток), д.м.н., проф.  
Попова Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.

#### Ревматология:

Мазуров В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., акаде-  
мик РАН  
Насонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Лила А.М. (Москва), д.м.н., проф.

#### Терапия:

Воробьев П.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Заднонченко В.С. (Москва), д.м.н., проф.  
Ребров А.П. (Саратов), д.м.н., проф.  
Сайфутдинов Р.И. (Оренбург), д.м.н., проф.  
Хадзегова А.Б. (Москва), д.м.н., проф.  
Ягода А.В. (Ставрополь), д.м.н., проф.

#### Эндокринология:

Демидова Т.Ю. (Москва), д.м.н., проф.  
Мкртумян А.М. (Москва), д.м.н., проф.

#### Медицинская генетика:

Воевода М.И. (Новосибирск), д.м.н., проф.,  
академик РАН  
Затейщиков Д.А. (Москва), д.м.н., проф.



# THERAPY

www.rnmot.ru

www.therapy-journal.ru

# 03 TERAPIYA

2022

## Therapy

peer-reviewed scientific and practical magazine

Issued 10 times a year  
Registered by the Federal service for supervision of communications, information technologies and mass media (Roskomnadzor) PI No. FS77-60473 from December 30, 2014  
www.therapy-journal.ru

## Settler of the magazine:

Autonomous non-profit organization of continuing professional education «Training Center of the Russian scientific medical society of internal medicine»

E-mail: mailbox@rnmot.ru

Magazine is included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission Indexed in EBSCO  
RSCI 2020 two-year impact factor - 0,527

Publisher «Bionika Media» LLC



Chairman of the board of directors:

**Krasivskaya I.G.**

General director:

**Goryainova O.O.**

## EDITORIAL ADDRESS:

117485, Moscow, 30/1, build. 2 Obrucheva Str.

Tel (fax): +7 (495) 786-25-59

Head of the editorial office: Abramova S.V.

e-mail: abramova@bionika-media.ru

**Design market:** Larin A.I.

**Art director:** Lyndina M.A.

**Design and makeup department:**

Polyakova M.I.

## Advertising:

Bionika Media LLC

Tel.: +7 (495) 786-25-57

Head of the advertising sales department in the medical press: Divlekeeva N.I.

## Subscription and distribution:

Tel (fax): +7 (495) 786-25-41

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Format: 60 x 90 1/8: 20,5

Conventional printed sheets:

Printed at «Borus-Print» LLC

115021, Moscow, 3 1-yi Kotlyakovskii pereulok St., floor 1, off 10, 115201, Russian Federation Issue 15,000 copies.

Put to print – 28.04.2022

Contract price

Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in printed or electronic form from the Therapy magazine is allowed only with written permission of «Bionika Media» LLC publisher

## Editor in Chief

### Anatoly I. Martynov

academician of the Russian Academy of Sciences, MD, professor of the Department of hospital therapy No 1 of medical faculty of A.I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University, President of Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine

### Deputy Chief editor

### Andrey G. Malyavin

MD, professor of the Department of phthysiology and pulmonology of A.I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University, secretary general of Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine

### Issue manager

**Malinnikova E.Yu.**, MD, professor

## EDITORIAL TEAM

### Allergology, immunology:

Bolieva L.Z. (Vladikavkaz), MD, prof.

Ilyina N.I. (Moscow), MD, prof.

### Gastroenterology:

Lazebnik L.B. (Moscow), MD, prof.

Mayev I.V. (Moscow), MD, prof.,

academician of RAS

Nikonov E.L. (Moscow), MD, prof.

Tarasova L.V. (Surgut), MD, prof.

### Intensive care, anesthesiology and reanimation:

Akselrod B.A. (Moscow), MD, prof., professor of RAS

Petrikov S.S. (Moscow), MD, prof., corresponding

member of RAS

### Infectious diseases, epidemiology:

Maleev V.V. (Moscow), MD, prof.,

academician of RAS

Malinnikova E.Yu. (Moscow), MD, prof.

Nikiforov V.V. (Moscow), MD, prof.

Ploskireva A.A. (Moscow), MD, prof., professor of RAS

### Cardiology:

Adasheva T.V. (Moscow), MD, prof.

Arutyunov G.P. (Moscow), MD, prof.,

corresponding member of RAS

Boeva O.I. (Stavropol), MD, prof.

Kobalava J.D. (Moscow), MD, prof.

Kokorin V.A. (Moscow), MD, prof.

Paleev F.N. (Moscow), MD, prof., corresponding

member of RAS

### Clinical pharmacology:

Vyortkin A.L. (Moscow), MD, prof.

Sychev D.A. (Moscow), MD, prof., corresponding

member of RAS

### Medical rehabilitation:

Razumov A.N. (Moscow), MD, prof.,

academician of RAS

Rassulova M.A. (Moscow), MD, prof.

### Neurology:

Martynov M.Yu. (Moscow), MD, prof., corresponding

member of RAS

Piradov M.A. (Moscow), MD, prof., academician of RAS

Shmyrev V.I. (Moscow), MD, prof.

### Nephrology:

Batyushin M.M. (Rostov-on-Don), MD, prof.

Sigitova O.N. (Kazan), MD, prof.

Terentyev V.P. (Rostov-on-Don), MD, prof.

Shilov E.M. (Moscow), MD, prof.

### General pathology, pathomorphology:

Zairatyants O.V. (Moscow), MD, prof.

Kaktursky L.V. (Moscow), MD, prof., corresponding

member of RAS

### Palliative medicine:

Gens G.P. (Moscow), MD, prof.

Novikov G.A. (Moscow), MD, prof.

### Preventive medicine:

Boytsov S.A. (Moscow), MD, prof.,

academician of RAS

Drapkina O.M. (Moscow), MD, prof., corresponding

member of RAS

### Pulmonology:

Avdeev S.N. (Moscow), MD, prof., corresponding

member of RAS

Nevezorova V.A. (Vladivostok), MD, prof.

Popova E.N. (Moscow), MD, prof.

### Rheumatology:

Mazurov V.I. (St. Petersburg), MD, prof.,

academician of RAS

Nasonov E.L. (Moscow), MD, prof.,

academician of RAS

Lila A.M. (Moscow), MD, prof.

### Therapy:

Vorobyov P.A. (Moscow), MD, prof.

Zadionchenko V.S., (Moscow), MD, prof.

Rebrov A.P. (Saratov), MD, prof.

Sayfutdinov R.I. (Orenburg), MD, prof.

Khadzegova A.B. (Moscow), MD, prof.

Yagoda A.V. (Stavropol), MD, prof.

### Endocrinology:

Demidova T.Yu. (Moscow), MD, prof.

Mkrumyan A.M. (Moscow), MD, prof.

### Medical genetics:

Voevoda M.I. (Novosibirsk), MD, prof.,

academician of RAS

Zateyshikov D.A. (Moscow), MD, prof.



# ТЕРАПИЯ

www.rnmot.ru

www.therapy-journal.ru

# 03 THERAPY

## 2022

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### EDITORIAL REVIEW BOARD

Боровкова Н.Ю. (Нижний Новгород), д.м.н., проф.  
 Бош Ф. (Нидерланды), MD  
 Васюк Ю.А. (Москва), д.м.н., проф.  
 Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.  
 Гендлин Г.Е. (Москва), д.м.н., проф.  
 Еремина Е.Ю. (Саранск), д.м.н., проф.  
 Зыков К.А. (Москва), д.м.н., проф.  
 Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.  
 Келлер Х.П. (Швейцария), MD  
 Кок А. (ЮАР), MD  
 Корбелло К. (Испания), MD  
 Куняева Т.А. (Саранск), д.м.н., проф.  
 Кухарж Е.Й. (Польша), MD  
 Лович Б. (Сербия), MD  
 Лович Д. (Сербия), MD  
 Марцевич С.Ю. (Москва), д.м.н., проф.  
 Михин В.П. (Курск), д.м.н., проф.  
 Монтано Н. (Италия), MD  
 Нечаева Г.И. (Омск), д.м.н., проф.  
 Осипова И.В. (Барнаул), д.м.н., проф.  
 Полунина Т.Е. (Москва), д.м.н., проф.  
 Пуйоль Р. (Испания), MD  
 Симоненко В.Б. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
 Стаценко М.Е. (Волгоград), д.м.н., проф.  
 Стрюк Р.И. (Москва), д.м.н., проф.  
 Талибов О.Б. (Москва), к.м.н., доцент  
 Ткачева О.Н. (Москва), д.м.н., проф.  
 Трофимов В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.  
 Тюрин В.П. (Москва), д.м.н., проф.  
 Уметов М.А. (Нальчик), д.м.н., проф.  
 Унал С. (Турция), MD  
 Федин А.И. (Москва), д.м.н., проф.  
 Хохлов А.Д. (Ярославль), д.м.н., проф.  
 Хойс Р. (Словения), MD  
 Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.  
 Шапошник И.И. (Челябинск), д.м.н., проф.  
 Штройли Р. (Швейцария), MD

Borovkova N.Yu. (Nizhny Novgorod), MD, prof.  
 Bosch F. (Netherlands), MD  
 Vasyuk Yu.A. (Moscow), MD, prof.  
 Volkova N.I. (Rostov-on-Don), MD, prof.  
 Gendlin G.E. (Moscow), MD, prof.  
 Eremina E.Yu. (Saransk), MD, prof.  
 Zykov K.A. (Moscow), MD, prof.  
 Zyryanov S.K. (Moscow), MD, prof.  
 Keller H.P. (Switzerland), MD  
 Kok A. (South Africa), MD  
 Corbello K. (Spain), MD  
 Kunyayeva T.A. (Saransk), MD, prof.  
 Kuharzh E.Y. (Poland), MD  
 Lovich B. (Serbia), MD  
 Lovich D. (Serbia), MD  
 Martsevich S.Yu. (Moscow), MD, prof.  
 Mikhin V.P. (Kursk), MD, prof.  
 Montano N. (Italy), MD  
 Nechaeva G.I. (Omsk), MD, prof.  
 Osipova I.V. (Barnaul), MD, prof.  
 Polunina T.E. (Moscow), MD, prof.  
 Puyol R. (Spain), MD  
 Simonenko V.B. (Moscow), MD, prof.,  
 corresponding member of RAS  
 Stryuk R.I. (Moscow), MD, prof.  
 Statsenko M.E. (Volgograd), MD, prof.  
 Talibov O.B. (Moscow), PhD, associate prof.  
 Tkacheva O.N. (Moscow), MD, prof.  
 Trofimov V.I. (St. Petersburg), MD, prof.  
 Tyurin V.P. (Moscow), MD, prof.  
 Umetov M.A. (Nalchik), MD, prof.  
 Unal S. (Turkey), MD  
 Fedin A.I. (Moscow), MD, prof.  
 Khokhlov A.D. (Yaroslavl), MD, prof.  
 Hoys R. (Slovenia), MD  
 Chesnikova A.I. (Rostov-on-Don), MD, prof.  
 Shaposhnik I.I. (Chelyabinsk), MD, prof.  
 Shtroili R. (Switzerland), MD

## Уважаемые коллеги!



4

Конец минувшего столетия ознаменовался значительными достижениями в борьбе с рядом инфекционных заболеваний. Развитие биоинженерных технологий и современных молекулярно-биологических методов способствовало выявлению множества новых патогенов и, как следствие, разработке таргетной специфической терапии. Безусловные достижения в этой области медицины давали повод надеяться, что самые серьезные инфекционные угрозы человечеству остались позади. До тех пор, пока в XXI в. все мы не столкнулись с пандемией COVID-19.

Разумеется, мы не могли не посвятить COVID-19 значительную часть публикаций в данном выпуске журнала. Новая коронавирусная инфекция уже давно не воспринимается как проблема одних лишь инфекционистов; она стала вызовом и для многих других медицинских специалистов. Это объясняется, с одной стороны, пантропизмом вируса SARS-CoV-2, который связан с риском развития полиорганной патологии и в то же время с низким летальным потенциалом, а с другой — прогрессом в области медицинских исследований, результаты которых мы публикуем в сегодняшнем номере.

По прошествии двух лет борьбы с пандемией перед нами встала еще одна проблема — постковидный синдром. До сих пор остаются до конца неясными генез и перспективы терапии постковидных состояний. Этой теме отведен целый раздел «Актуальные вопросы фармако-терапии профилактики заболеваний», где приведен анализ современных терапевтических стратегий по восстановлению функций организма после коронавирусной инфекции.

К сожалению, серьезные вопросы относительно эффективного лечения и профилактики сохраняются не только в области COVID-19, но и других инфекционных болезней. В журнале освещены результаты экспериментальных работ, представлены оригинальные клинические исследования, описаны уникальнейшие клинические случаи такого социально значимого заболевания, как ВИЧ-инфекция. В них, наряду с прочим, детально рассматриваются различные аспекты антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции и резистентности к антиретровирусным препаратам.

Не обойден вниманием и хронический гепатит С: в оригинальных исследованиях наших коллег из Татарстана представлены региональные данные по выявляемости маркеров этого заболевания, врачами Санкт-Петербурга изучены отдаленные результаты эффективности этиотропной терапии.

Особое внимание хотелось бы обратить на впервые описанный в России и пока единственный клинический случай хронического гепатита E у пациента с лимфомой Беркитта. Другая статья этой рубрики, посвященная реактивации ЦМВ-инфекции у пациентки с ревматоидным артритом на фоне иммуносупрессивной терапии, дает хороший пример междисциплинарных взаимодействий специалистов различного профиля.

Таким образом, под обложкой этого номера, посвященного инфекционным заболеваниям, собраны опыт и знания врачей разных специальностей из различных городов нашей страны. Хотелось бы верить, что они помогут специалистам в познании и преодолении инфекционной патологии (и не только ее) и послужат для дальнейшей выработки эффективных методов помощи пациентам.

**Е.Ю. МАЛИННИКОВА,**

*д.м.н., профессор, зав. кафедрой вирусологии  
ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России,  
ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ вакцин и  
сывороток им. И.И. Мечникова»*

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*(инфекционные заболевания, гепатология, кардиология)*

- 7 **Ж.Б. Понежева, А.А. Гришаева, Л.К. Алимова, Е.А. Бурдакова, В.В. Макашова, С.В. Краснова**  
Клинико-лабораторная характеристика тяжелых форм новой коронавирусной инфекции
- 14 **Е.П. Амон, Е.В. Эсауленко, А.В. Таганов, М.А. Ширяева, Е.Ю. Малинникова**  
Терапия острых респираторных вирусных инфекций в амбулаторной практике в условиях пандемии COVID-19
- 27 **Е.И. Веселова, Э.В. Карамов, Д.А. Кудлай, А.Г. Самойлова, Г.Д. Каминский**  
Эффективность и безопасность антиретровирусной терапии у «наивных» пациентов с поздней стадии ВИЧ-инфекции
- 35 **Д.В. Капустин, Е.И. Краснова, М.Р. Халиков, Л.Л. Позднякова, Н.И. Хохлова, Л.В. Максимиенко, В.Е. Екушов, А.В. Тотменин, Н.М. Гашникова**  
Анализ распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам в Новосибирской области
- 42 **А.Н. Данилов, В.А. Сотскова, А.А. Шульдяков, Е.П. Ляпина, О.В. Колоколов**  
Региональные тренды заболеваемости ВИЧ-инфекцией и инфекциями, передающимися половым путем
- 50 **Е.В. Эсауленко, А.А. Дземова, К.Е. Новак, А.Д. Бушманова, Ю.В. Останкова, Д.Э. Валутите, Ю.А. Черногуз, Е.Б. Зуева, Е.Ю. Юшина, Н.В. Тюренкова**  
Анализ отдаленных результатов эффективной этиотропной терапии хронического гепатита С
- 59 **В.С. Кичатова, К.К. Кюрегян, А.А. Карлсен, И.А. Потемкин, Ф.А. Асади Мобархан, О.В. Исаева, М.А. Лопатухина, Е.Ю. Малинникова, И.Э. Кравченко, О.О. Знойко, Н.Д. Юшук, М.И. Михайлов**  
Частота выявления маркеров гепатита С среди условно здорового населения Республики Татарстан
- 59 **М.В. Деревянченко, В.В. Федотов, М.Ю. Шапошникова, С.В. Колодин**  
Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний по шкалам SCORE-2 и SCORE2-OP у больных артериальной гипертензией с помощью программных средств

## ОБЗОРЫ

*(инфекционные заболевания, гастроэнтерология, кардиология)*

- 72 **Е.В. Степанова, И.Д. Лоранская, А.М. Осадчук**  
Расстройства пищевого поведения: проблемы врача-гастроэнтеролога
- 81 **В.Э. Олейников, Н.А. Донецкая, А.В. Вдовкин, И.В. Авдеева, Е.А. Сретенская, Н.А. Борисова**  
Диагностика неишемического поражения миокарда при остром COVID-19-ассоциированном сердечно-сосудистом синдроме
- 91 **А.М. Алиева, Е.В. Резник, Н.В. Теплова, М.А. Батов, Л.М. Шнахова, Р.А. Аракелян, И.Е. Байкова, Г.Г. Тотолян, В.М. Волюнкина, В.А. Кисляков, И.Г. Никитин**

## ORIGINAL STUDIES

*(infectious diseases, hepatology, cardiology)*

- 7 **Ponezheva Z.B., Grishaeva A.A., Alimova L.K., Burdakova E.A., Makashova V.V., Krasnova S.V.**  
Clinical and laboratory characteristics of severe forms of new coronavirus infection
- 14 **Amon E.P., Esaulenko E.V., Taganov A.V., Shiryaeva M.A., Malinnikova E.Yu.**  
Therapy of acute respiratory viral infections in outpatient practice during the COVID-19 pandemic
- 27 **Veselova E.I., Karamov E.V., Kudlay D.A., Samoiloa A.G., Kaminsky G.D.**  
Efficacy and safety of antiretroviral therapy in «naive» patients with late stage of HIV infection
- 35 **Kapustin D.V., Krasnova E.I., Khalikov M.R., Pozdnyakova L.L., Khokhlova N.I., Maksimenko L.V., Ekushov V.E., Totmenin A.V., Gashnikova N.M.**  
Analysis of the prevalence of HIV-1 primary resistance to antiretroviral medicinal agents in Novosibirsk region
- 42 **Danilov A.N., Sotskova V.A., Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Kolokolov O.V.**  
HIV-infection and sexually transmitted infections: regional trends
- 50 **Esaulenko E.V., Dzemova A.A., Novak K.E., Bushmanova A.D., Ostankova Yu.V., Valutite D.E., Chernoguz Yu.A., Zueva E.B., Yushina E.Yu., Tyurenkova N.V.**  
Analysis of long-term results of effective etiotropic therapy of chronic hepatitis C
- 59 **Kichatova V.S., Kyuregyan K.K., Carlisen A.A., Potemkin I.A., Asadi Mobarkhan F.A., Isaeva O.V., Lopatukhina M.A., Malinnikova E.Yu., Kravchenko I.E., Znoyko O.O., Yuschuk N.D., Mikhailov M.I.**  
Frequency of detecting markers of hepatitis C among the conditionally healthy population of Tatarstan Republic
- 59 **Derevyanchenko M.V., Fedotov V.V., Shaposhnikova M.Yu., Kolodin S.V.**  
Assessment of the risk of developing cardiovascular diseases on the SCORE-2 and SCORE 2-OP scale in patients with arterial hypertension using software tools

## REVIEWS

*(infectious diseases, gastroenterology, cardiology)*

- 72 **Stepanova E.V., Loranskaya I.D., Osadchuk A.M.**  
Eating disorders: problems of a gastroenterologist
- 81 **Oleynikov V.E., Donetskaya N.A., Vdovkin A.V., Avdeeva I.V., Sretenskaya E.A., Borisova N.A.**  
Diagnosis of non-ischemic myocardial injury in acute COVID-19 cardiovascular syndrome
- 91 **Alieva A.M., Reznik E.V., Teplova N.V., Batov M.A., Shnahova L.M., Arakelyan R.A., Baykova I.E., Totolyan G.G., Volynkina V.M., Kislyakov V.A., Nikitin I.G.**

Прогностическая ценность сердечных тропонинов при COVID-19

101 Т.В. Адашева, Е.И. Саморукова, Е.Е. Губернаторова, Е.Г. Лобанова, Е.И. Горулева

Синдром длительного COVID-19 и эндотелиопатия: патофизиологические механизмы и терапевтические стратегии

Prognostic value of cardiac troponins in case of COVID-19

101 Adasheva T.V., Samorukova E.I., Gubernatorova E.E., Lobanova E.G., Goruleva E.I.

Long-term COVID-19 syndrome and endotheliopathy: pathophysiological mechanisms and therapeutic strategies

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*(инфекционные заболевания, гепатология, кардиология, пульмонология, ревматология)*

109 Л.Ю. Ильченко, Ф.А. Асади Мобархан, А.А. Карлсен, И.А. Потемкин, Е.Ю. Малинникова, К.К. Кюрегян, М.И. Михайлов

Хронический гепатит E у пациента с лимфомой Беркитта

116 Н.Г. Потешкина, Е.А. Ковалевская, Я.Р. Шашкина, И.А. Вдовенко, Д.В. Фетцер, А.А. Карасев, Н.С. Крылова

Острый коронарный синдром у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией (клинические наблюдения)

126 А.А. Будко, О.А. Георгинова  
Реактивация цитомегаловирусной инфекции у пациентки с ревматоидным артритом на фоне иммуносупрессивной терапии

### CLINICAL CASE

*(infectious diseases, hepatology, cardiology, pulmonology, rheumatology)*

109 Ilchenko L.Yu., Asadi Mobarkhan F.A., Karlsen A.A., Potemkin I.A., Malinnikova E.Yu., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I.

Chronic hepatitis E in a patient with Burkitt's lymphoma

116 Poteshkina N.G., Kovalevskaya E.A., Shashkina Ya.R., Vdovenko I.A., Fetzer D.V., Karasev A.A., Krylova N.S.

Acute coronary syndrome in patients with COVID-19-associated pneumonia

126 Budko A.A., Georginova O.A.  
Reactivation of cytomegalovirus infection in a rheumatoid arthritis patient with immunosuppressive therapy in the background

### В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ (КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ)

*(инфекционные заболевания)*

130 Возможности современной лекарственной терапии новой коронавирусной инфекции в амбулаторных условиях (резолюция экспертного совета)

### HELPING PRACTICING PHYSICIAN

*(infectious diseases)*

130 Possibilities of modern drug therapy for novel coronavirus infection in outpatient conditions (Resolution of the Expert council)

### ЛЕКЦИИ & ДОКЛАДЫ

*(инфекционные заболевания)*

134 Л.З. Болиева, А.Г. Малявин, Н.К. Айдарова, С.С. Бязрова

Мультисистемный воспалительный синдром у взрослых, ассоциированный с COVID-19

### LECTURES & REPORTS

*(infectious diseases)*

134 Bolieva L.Z., Malyavin A.G., Aidarova N.K., Byazrova S.S.

Multisystem inflammatory syndrome in adults associated with COVID-19

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*(инфекционные заболевания, неврология)*

144 П.Р. Камчатнов, С.Б. Ханмурзаева, А.В. Чугунов, Н.Б. Ханмурзаева

Неврологические аспекты постковидного синдрома

### ACTUAL ISSUES OF PHARMACOTHERAPY AND PREVENTIVE TREATMENT

*(infectious diseases, neurology)*

144 Kamchatnov P.R., Khanmurzayeva S.B., Chugunov A.V., Khanmurzayeva N.B.

Neurological aspects of the postcovid syndrome

### ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РНМОТ

153 «Завадские чтения»-2022: итоги

155 Межрегиональные научно-практические конференции, круглые столы и образовательные семинары РНМОТ (март – апрель 2022 г.)

### ACTIVITIES OF RSMSIM

153 «Zavadsky readings»-2022: results

155 Interregional research and practical conferences, round tables and educational seminars of RSMSIM (March – April 2022)

© Коллектив авторов, 2022

# КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ж.Б. ПОНЕЖЕВА<sup>1</sup>, А.А. ГРИШАЕВА<sup>1</sup>, Л.К. АЛИМОВА<sup>1</sup>, Е.А. БУРДАКОВА<sup>1</sup>, В.В. МАКАШОВА<sup>1</sup>, С.В. КРАСНОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы»



**Аннотация.** На сегодняшний день общепринятые предикторы COVID-19 требуют анализа на специфичность в качестве маркеров прогноза течения и исходов заболевания.

**Цель** – определить клинико-лабораторные особенности тяжелых форм COVID-19 для выявления наиболее значимых предикторов летального исхода.

**Материалы и методы.** Проведено клинико-лабораторное наблюдение 200 больных с диагнозом COVID-19, тяжелой формы в возрасте от 18 до 90 лет. Всем больным проводили стандартное обследование. Также был исследован уровень ИЛ-6 в сыворотке крови методом ИФА в динамике. В зависимости от исхода заболевания больные были разделены на 2 группы: 1-я группа – выжившие (n=110), 2-я – летальные (n=90).

**Результаты.** Основная группа состояла из 200 пациентов с тяжелой формой COVID-19 – 116 мужчин (58%) и 84 женщины (42%). Общая летальность составила 45%. Среди симптомов преобладали лихорадка (85,5%), одышка (81%), катаральный (63,5%) и астенический (77%) синдромы. При обследовании в общем анализе крови средний уровень лейкоцитов в исследуемой группе составил  $9,41 \pm 5,66 \times 10^9/\text{л}$ , эритроцитов –  $4,44 \pm 0,7 \times 10^{12}/\text{л}$ , тромбоцитов –  $206,66 \pm 90,89 \times 10^9/\text{л}$ . Уровень СРБ в среднем составил  $120,54 \pm 94,78$  мг/л, ЛДГ –  $635,49 \pm 392,1$  ЕД/л, ферритина –  $759,8 \pm 462,64$  нг/мл. По данным КТ, при поступлении 7,5% пациентов имели КТ-1, 28,5% – КТ-2, 46% – КТ-3, 18% – КТ-4. Среди осложнений, возникших в период госпитализации, наиболее часто встречались ОРДС, тромбоэмболические и бактериальные осложнения. Уровни ИЛ-6 были максимальны у пациентов в состоянии средней тяжести, в то время как тяжелые больные не демонстрировали высоких уровней данного цитокина.

**Заключение.** Известные предикторы тяжелого течения COVID-19 не позволяют в ряде случаев своевременно диагностировать прогрессирование болезни и развитие осложнений, что диктует необходимость поиска новых критериев неблагоприятного прогноза.

**Ключевые слова:** COVID-19, цитокины, симптомы COVID-19.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Ж.Б. Понежева, А.А. Гришаева, Л.К. Алимова, Е.А. Бурдакова, В.В. Макашова, С.В. Краснова. Клинико-лабораторная характеристика тяжелых форм новой коронавирусной инфекции.

Терапия. 2022; 3: 7–13.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.7-13>

## CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF SEVERE FORMS OF NEW CORONAVIRUS INFECTION

PONEZHEVA Z.B.<sup>1</sup>, GRISHAEVA A.A.<sup>1</sup>, ALIMOVA L.K.<sup>1</sup>, BURDAKOVA E.A.<sup>1</sup>, MAKASHOVA V.V.<sup>1</sup>, KRASNOVA S.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, Moscow

<sup>2</sup>Infectious Clinical Hospital No. 2 of the Moscow Healthcare Department

**Abstract.** The generally accepted COVID-19 predictors require specificity analysis as markers of the prognosis of the course and outcome of the disease.

**The purpose** of the study: to determine the clinical and laboratory features of severe forms of COVID-19 in order to identify the most significant predictors of a lethal outcome.

**Material and methods.** Clinical and laboratory observations of 200 patients diagnosed with severe COVID-19, aged 18 to 90 years, was carried out. All patients underwent a standard examination. In addition, the levels of IL-6 in blood serum in dynamics were measured by ELISA. Depending on the outcome of the disease, the patients were divided into 2 groups: the 1st group – survivors, n=110 and the 2nd group – lethal, n=90.

**Results.** The studied group consisted of 200 patients with severe course of New Coronavirus Infection: 116 men (58%) and 84 women (42%). The overall mortality was 45%. Fever (85,5%), shortness of breath (81%), catarrhal (63,5%) and asthenic (77%) syndromes prevailed among the symptoms that were present in patients upon hospitalization. During examination complete blood count, the average level of leukocytes in the study group was  $9,41 \pm 5,66 \times 10^9/l$ , erythrocytes –  $4,44 \pm 0,7 \times 10^{12}/l$ , platelets –  $206,66 \pm 90,89 \times 10^9/l$ . The average level of CRP was  $120,54 \pm 94,78$  mg/l, LDH –  $635,49 \pm 392,1$  U/l, ferritin –  $759,8 \pm 462,64$  ng/ml. According to computed tomography performed at hospitalization, 7,5% of patients had CT-1, 28,5% – CT-2, 46% – CT-3, 18% – CT-4. Acute respiratory distress syndrome (ARDS), thromboembolic and bacterial complications were the most common complications that occurred during hospitalization. Remarkably, patients that showed a state of moderate severity in the period before admission to the ICU had the highest average IL-6 value, while the patients in the intensive care unit had lower concentrations of IL-6.

**Conclusions.** Known predictors of the severe infection course do not allow in some cases to timely diagnose the progression of the disease and the development of complications, which dictates the need to search for new poor prognosis criteria.

**Key words:** COVID-19, cytokines, COVID-19 symptoms.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Ponezheva Z.B., Grishaeva A.A., Alimova L.K., Burdakova E.A., Makashova V.V., Krasnova S.V. Clinical and laboratory characteristics of severe forms of new coronavirus infection. Therapy. 2022; 3: 7–13.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.7-13>

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, привела к глобальной пандемии. Несмотря на успехи, достигнутые в профилактике и лечении этой инфекции, нельзя полностью исключить развитие тяжелых форм и летальных исходов новой коронавирусной инфекции (НКИ). К настоящему времени уже зарегистрировано свыше 6 млн смертей от НКИ по всему миру [1].

COVID-19 следует рассматривать как системное заболевание, которое затрагивает различные системы организма из-за неконтролируемой воспалительной реакции, возникающей в результате высвобождения иммунными эффекторными клетками большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов и получившей название «цитокиновый шторм» [2].

В патогенезе тяжелой дыхательной недостаточности, вызванной SARS-CoV-2, доминирует сдвиг провоспалительно-противовоспалительного баланса в сторону провоспалительных реакций, характеризующихся высокими значениями отношения интерлейкина 6 (ИЛ-6) к интерлейкину 10 (ИЛ-10) [3]. Прогрессирование от воспаления нижних дыхательных путей до тяжелой дыхательной недостаточности, требующей инвазивной вентиляции легких, происходит либо за счет чрезмерной продукции ИЛ-1β и развития синдрома активации макрофагов,

либо за счет чрезмерной активации рецепторного пути ИЛ-6, приводящей к уникальному паттерну дисрегуляции моноцитов [4].

Клинические и патологические особенности COVID-19 широко описаны – от бессимптомной инфекции до тяжелых форм с развитием острой дыхательной недостаточности [5]. Были выявлены основные группы риска развития тяжелых форм НКИ: так, основной группой с высоким риском смерти считаются пожилые пациенты с хроническими заболеваниями. Вместе с тем показано, что молодые люди без сопутствующих болезней также могут иметь осложнения, приводящие к летальному исходу [6].

Среди предикторов развития тяжелых форм НКИ выделяют повышение воспалительных маркеров в крови, развитие гиперкоагуляционного синдрома, наличие дыхательной недостаточности [7–9]. При этом общепринятые предикторы требуют анализа на специфичность в качестве маркеров прогноза течения и исходов заболевания.

**Цель исследования** – определить клинико-лабораторные особенности тяжелых форм COVID-19 для выявления наиболее значимых предикторов летального исхода.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-лабораторное наблюдение 200 больных с диагнозом COVID-19 тяжелой

формы в возрасте от 18 до 90 лет, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы» в период с марта по декабрь 2020 г.

Клиническое обследование и наблюдение включали анализ историй болезни, сбор и анализ жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, клинических проявлений и исхода НКИ.

Форму тяжести COVID-19 определяли клинически в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версии 3–9).

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 90 лет, COVID-19, подтвержденный лабораторно выделением вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), наличие информированного согласия пациента на обработку персональных данных.

Критерии невключения: возраст младше 18 и старше 90 лет, отсутствие лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19, наличие беременности, ВИЧ-инфекции, отсутствие информированного добровольного согласия от больного на обработку персональных данных и медицинское вмешательство, наличие на момент болезни аутоиммунных и онкологических заболеваний в стадии обострения.

Всем больным проводили стандартное обследование, включающее ежедневный осмотр, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови и коагулограмму, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и пульсоксиметрию. Общеклиническая лабораторная диагностика проводилась на базе лабораторий ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Кроме стандартных анализов, исследовался уровень ИЛ-6 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в динамике на 1, 5 и 10-е сутки поступления пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Использовались наборы Bioscience с автоматической обработкой микропланшетным ридером Anthos 2020 (Anthos Labtec Instruments GmbH, Австрия).

Подтверждение этиологии основного заболевания проводили методом ПЦР: исследование мазков или отделяемого слизистой полости рта, носа, мокроты на наличие РНК вируса SARS-CoV-2.

В зависимости от исхода заболевания больные были разделены на 2 группы: 1-я группа – выжившие (n=110), 2-я группа – летальные (n=90).

В ходе исследования были проанализированы осложнения, возникшие у больных в период госпитализации.

Для обработки данных использовались стандартизированные статистические методы. Для сравне-

ния выборок пациентов и определения достоверности различий применялся t-критерий Стьюдента. Для оценки вклада факторов в развитие летального исхода проводился расчет показателя отношения шансов (OR). Статистическую обработку и представление полученных данных проводили с помощью программного обеспечения (ПО) Microsoft Office (Microsoft Excel) и библиотек Matplotlib и Numpy среды программирования Python.

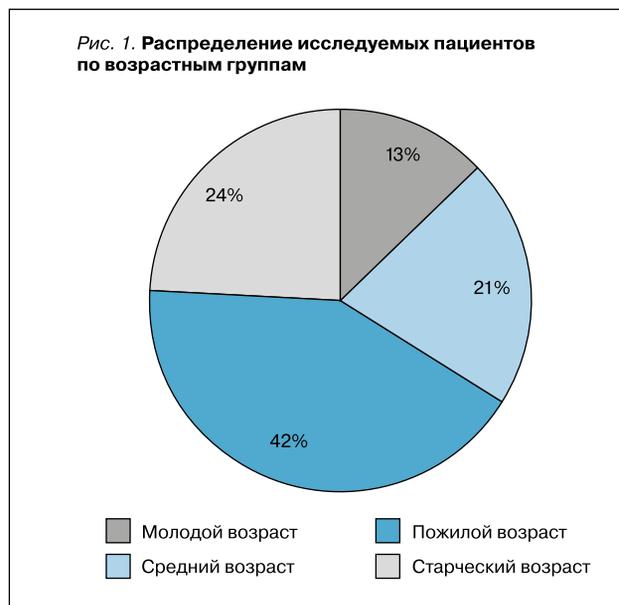
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Основная группа состояла из 200 пациентов с тяжелой формой НКИ, соответствующих критериям включения: 116 мужчин (58%) и 84 женщины (42%). Средний возраст в группе женщин составил  $68,02 \pm 14,64$  лет, в группе мужчин –  $59,31 \pm 15,25$  лет ( $p < 0,001$ ).

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения больные были разделены по возрастам на следующие группы (рис. 1): молодой возраст (18–44 лет) – 26 человек (13%); средний возраст (45–59 лет) – 42 человека (21%); пожилой возраст (60–74 лет) – 84 человека (42%); старческий возраст (74–90 лет) – 48 человек (24%).

Срок госпитализации от момента появления первых симптомов составил в среднем  $7,94 \pm 4,48$  дней. 114 пациентов (57%) были госпитализированы в первую неделю от начала симптомов, 68 (34%) – на второй неделе, 14 (7%) – на третьей и 4 (2%) – на сроке свыше 3 нед от момента появления симптомов. У всех больных, госпитализированных свыше 3 нед от начала болезни, был зарегистрирован летальный исход.

149 пациентов (74,5%) поступили сразу в отделение ОРИТ, 37 человек (18,5%) были переведены в отделение реанимации на первой неделе от момен-



та поступления, 12 (6%) – на второй неделе и только 4 (2%) – на сроке свыше 2 нед пребывания в инфекционном отделении.

Общая летальность составила 45%. 12 (13,3%) пациентов умерли в первые двое суток от момента поступления в стационар, 17 человек (18,9%) – в сроки с 3-го по 7-й дни, 32 (35,6%) – с 8-го по 14-й дни, 19 (9,5%) – свыше 15 дней.

У 126 пациентов (63%) диагноз COVID-19 был установлен амбулаторно до госпитализации, у 74 (37%) – при поступлении в инфекционную больницу.

Среди симптомов, имевшихся у больных при поступлении в стационар, преобладали лихорадка (85,5%), одышка (81%), катаральный (63,5%) и астенический (77%) синдромы.

При поступлении дыхательная недостаточность (ДН) I степени ( $SpO_2$  90–94%) наблюдалась у 28%, ДН II степени ( $SpO_2$  75–89%) – 51,5%, ДН III степени ( $SpO_2 < 75%$ ) – у 9% пациентов. У 11,5% больных ДН не регистрировалась.

Респираторная поддержка при поступлении понадобилась 79,5% больных. При этом 15% при поступлении получали увлажненный кислород через лицевую маску, 34,5% находились на высокопоточной оксигенации, а 30% нуждались в инвазивной вентиляции легких уже при поступлении.

В структуре сопутствующей патологии (рис. 2) преобладали гипертоническая болезнь (68,5%), ишемическая болезнь сердца (ИБС, 43,5%) и сахарный диабет (34). Обращало на себя внимание, что наличие ИБС в анамнезе увеличивало риск летального исхода более чем в 2 раза ( $OR=2,47$ ), а хронической болезни почек – более чем втрое ( $OR=3,1$ ).

При обследовании в общем анализе крови средний уровень лейкоцитов в исследуемой группе составил  $9,41 \pm 5,66 \times 10^9$ /л, эритроцитов –  $4,44 \pm 0,7 \times 10^{12}$ /л, тромбоцитов –  $206,66 \pm 90,89 \times 10^9$ /л. Показатели общего анализа крови в исследуемых группах представлены в таблице. Статистически значимых различий между двумя группами выявлено не было.

Таблица. Показатели клинического анализа крови в исследуемых группах при поступлении

| Показатель                        | Группа 1:<br>выжившие (n=110) | Группа 2:<br>летальные (n=90) |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Эритроциты ( $\times 10^{12}$ /л) | 4,56 $\pm$ 0,6                | 4,31 $\pm$ 0,78               |
| Тромбоциты ( $\times 10^9$ /л)    | 213,06 $\pm$ 84,25            | 196,95 $\pm$ 98,24            |
| Лейкоциты ( $\times 10^9$ /л)     | 8,35 $\pm$ 4,4                | 10,68 $\pm$ 6,68              |
| Нейтрофилы ( $\times 10^9$ /л)    | 6,69 $\pm$ 4,06               | 9,19 $\pm$ 6,61               |
| Лимфоциты ( $\times 10^9$ /л)     | 1,12 $\pm$ 0,96               | 0,99 $\pm$ 0,79               |

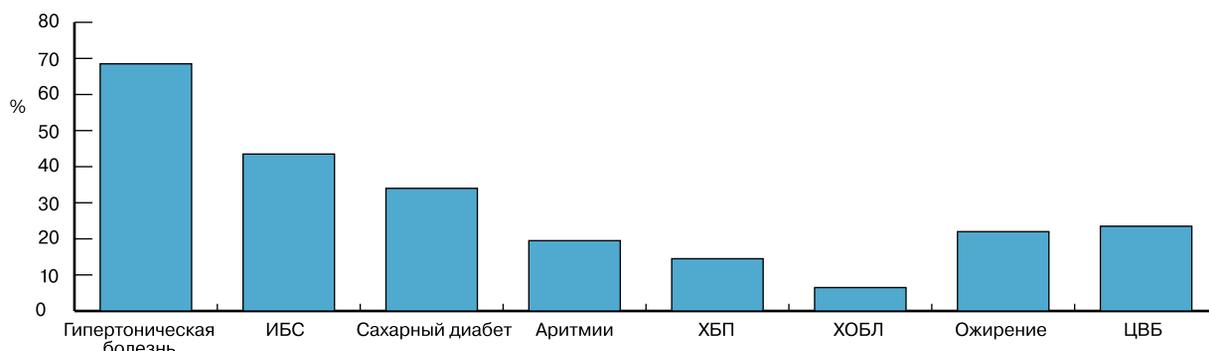
Лейкопения встречалась лишь у 3,5% пациентов, тромбоцитопения – у 30%. Лейкоцитоз при поступлении имел место у 39% больных, при этом в группе 2 он встречался достоверно чаще ( $p=0,01$ ).

При поступлении в биохимическом анализе крови пациентов были оценены основные показатели воспалительной реакции – С-реактивный белок (СРБ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и ферритин. Уровень СРБ в среднем составил  $120,54 \pm 94,78$  мг/л, ЛДГ –  $635,49 \pm 392,1$  ЕД/л, ферритина –  $759,8 \pm 462,64$  нг/мл. Статистически значимых отличий в уровнях представленных показателей между двумя группами обнаружено не было.

По данным КТ, при поступлении 7,5% пациентов имели КТ-1, 28,5% – КТ-2, 46% – КТ-3, 18% – КТ-4. При этом обращало на себя внимание преобладание больных с КТ-3, 4 в группе 2. За время госпитализации в группе 1 ухудшение результатов КТ с 0-й до 1-й стадии наблюдалось в 10%, на 2-й стадии – в 11% случаев. В группе 2 прогрессирование КТ-картины с 0-й до 1-й стадии наблюдалось

10

Рис. 2. Структура сопутствующей патологии у исследуемых пациентов



Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь почек; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

у 13% больных, до 2-й стадии – у 25,7%, до 3-й стадии – у 4,3%.

Среди осложнений, возникших в период госпитализации (рис. 3), наиболее часто встречались острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), тромбоэмболические и бактериальные осложнения.

В структуре бактериальных осложнений доминировало поражение легких с развитием пневмонии – 25% случаев. Инфекции мочевыводящих путей встречались в 16%, синуситы – в 6% случаев, у 26,5% пациентов имел место сепсис. В единичных случаях наблюдались хирургические патологии органов брюшной полости с развитием перитонита. Лишь в 29,4% случаев удалось верифицировать возбудителей, среди которых преобладали *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*.

В отделение ОРИТ на 1, 5 и 10-е сутки у 100 пациентов (по 50 человек из каждой группы) был исследован уровень ИЛ-6. У части пациентов (n=31) концентрация ИЛ-6 была проанализирована в момент нахождения в инфекционных отделениях, т.е. до поступления в отделения ОРИТ. Динамика изменений содержания ИЛ-6 представлена на рисунке 4.

Обращало на себя внимание, что наибольшее значение ИЛ-6 в среднем имели пациенты, находившиеся в состоянии средней тяжести в сроки

до поступления в ОРИТ, тогда как пациенты, пребывавшие в отделении реанимации, демонстрировали более низкие концентрации этого маркера. Вероятно, это связано с массовым применением биологической активной терапии, а также более поздними сроками поступления больных.

## ОБСУЖДЕНИЕ

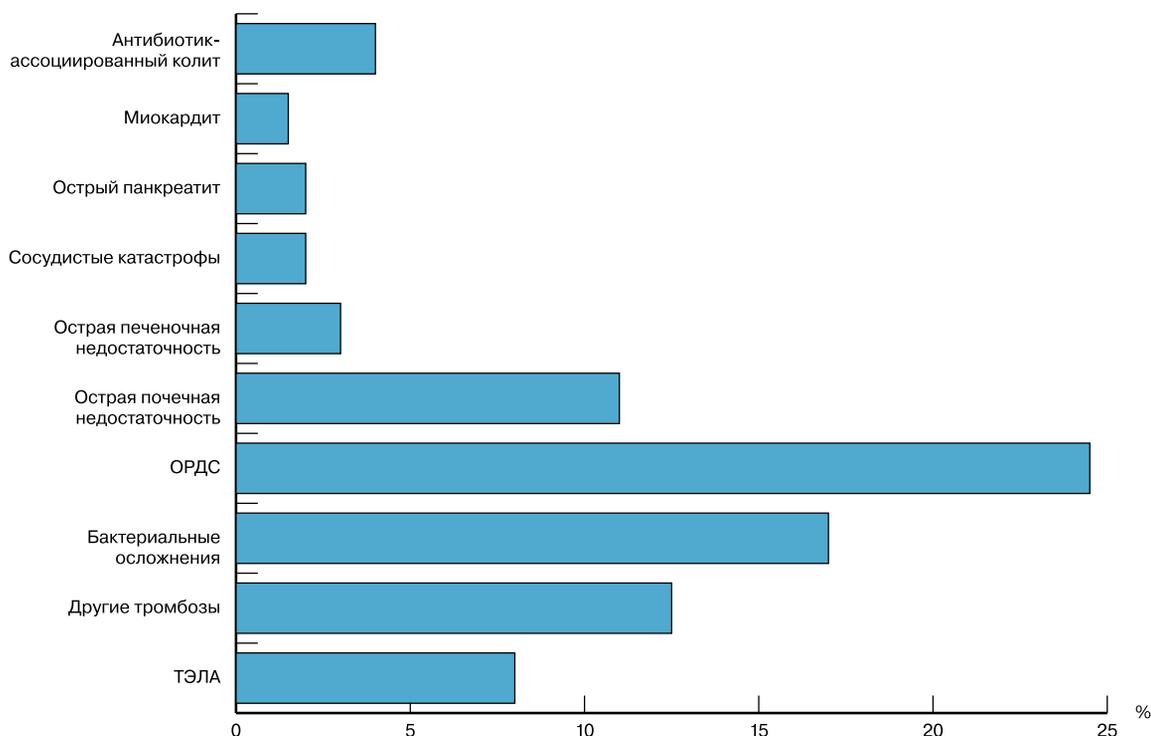
Таким образом, в структуре исследованных нами больных преобладали лица пожилого и старческого возраста, что согласуется с другими исследованиями [5, 6]. Однако более 1/3 исследуемых составили пациенты молодого и среднего возраста.

В нашем исследовании у подавляющего числа больных был отягощенный преморбидный фон, однако лишь наличие ИБС и хронической болезни почек статистически значимо влияло на исход заболевания.

Показано, что поздние сроки госпитализации с развитием массивного поражения легких и дыхательной недостаточности, а также возникновение вторичных бактериальных осложнений являются частыми причинами летального исхода.

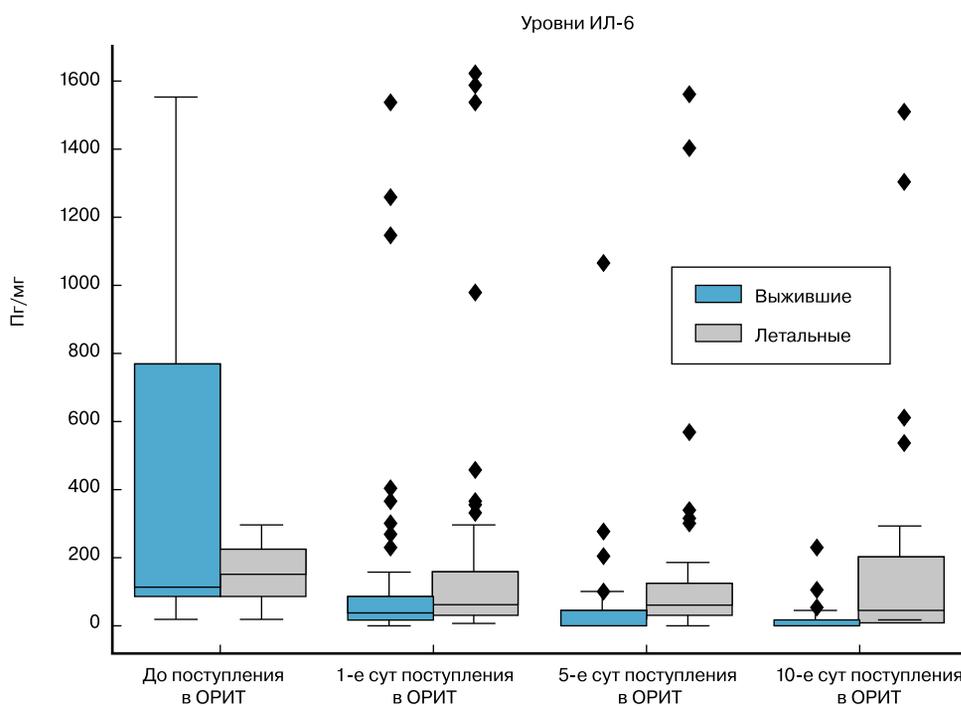
Лейкоцитопения и тромбоцитопения наблюдались менее чем у 1/3 больных и не служили достоверным прогностическим признаком, в то время

Рис. 3. Наиболее часто встречавшиеся осложнения у исследуемых пациентов



Примечание: ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Рис. 4. Динамика концентрации интерлейкина 6 (ИЛ-6) у исследуемых пациентов



Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

как развитие лейкоцитоза достоверно чаще встречалось у пациентов с летальным исходом.

У большинства пациентов в ОРИТ не отмечались высокие уровни ИЛ-6 даже в 1-е сутки поступления. В то же время у больных, поступивших в инфекционные отделения в состоянии средней тяжести, регистрировались значимо высокие уровни этого цитокина и хороший прогностический исход при применении биологической активной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении COVID-19, тактика лечения тяжелых форм НКИ остается сложной. Известные предикторы тяжелого течения инфекции не позволяют в ряде случаев своевременно диагностировать прогрессирование болезни и развитие осложнений, что диктует необходимость поиска новых критериев неблагоприятного прогноза.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (date of access – 02.04.2022).
2. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
3. McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.J.F. et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(6): 812–21. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.202005-1583OC>.
4. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N. et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*. 2020; 27(6): 992–1000.e3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>.
5. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020; 323(13): 1239–42. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
6. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(5): 475–81. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
7. Verity R., Okell L.C., Dorigatti I. et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: A model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(6): 669–77. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7).
8. Нурпейсова А.Х., Алимова Л.К., Понежева Ж.Б. с соавт. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у людей молодого возраста. *Лечащий врач*. 2021; 3: 45–50. [Nurpeisova A.Kh., Alimova L.K., Ponezheva Zh.B. et al. Clinical and laboratory features of COVID-19 in young people. *Lechashchiy vrach = Attending physician*. 2021; 3: 45–50 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.51793/OS.2021.24.3.009>.
9. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. et al. Factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature*. 2020; 584(7821): 430–36. <https://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.

Поступила/Received: 29.12.2021  
Принята в печать/Accepted: 07.04.2022



### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Жанна Бетовна Понежева**, д.м.н., зав. клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, Новогиреевская ул., д. 3А. E-mail: doktorim@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

**Антонина Алексеевна Гришаева**, младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, Новогиреевская ул., д. 3А. E-mail: antoninagrishaeva@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1326-9274>

**Лилия Камильевна Алимова**, младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, Новогиреевская ул., д. 3А. E-mail: ra154.b@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1814-6281>

**Елизавета Александровна Бурдакова**, аспирант ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, Новогиреевская ул., д. 3А. E-mail: elisobol@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6729-677X>

**Вера Васильевна Макашова**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, Новогиреевская ул., д. 3А. E-mail: veramakashova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0982-3527>

**Светлана Васильевна Краснова**, к.м.н., главный врач ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, д. 15. E-mail: krasnovasv@ikb2.ru

### ABOUT THE AUTHORS:

**Zhanna B. Ponezheva**, Dr. med. habil., head of the Clinical Department of infectious pathology, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор. Address: 111123, Moscow, 3A Novogireevskaya Str. E-mail: doktorim@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

**Antonina A. Grishaeva**, junior researcher of the Clinical Department of infectious pathology, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор. Address: 111123, Moscow, 3A Novogireevskaya Str. E-mail: antoninagrishaeva@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1326-9274>

**Lilia K. Alimova**, junior researcher of the Clinical Department of infectious pathology, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор. Address: 111123, Moscow, 3A Novogireevskaya Str. E-mail: ra154.b@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1814-6281>

**Elizaveta A. Burdakova**, postgraduate student at Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор. Address: 111123, Moscow, 3A Novogireevskaya Str. E-mail: elisobol@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6729-677X>

**Vera V. Makashova**, Dr. med. habil, professor, senior researcher of the Clinical Department of infectious pathology, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор. Address: 111123, Moscow, 3A Novogireevskaya Str. E-mail: veramakashova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0982-3527>

**Svetlana V. Krasnova**, PhD in Medicine, chief physician at Infectious Clinical Hospital No. 2 of the Moscow Healthcare Department. Address: 105275, Moscow, 15 8th Sokolinoy Gory Str. E-mail: krasnovasv@ikb2.ru

©Е.П. Амон, Е.В. Эсауленко, А.В. Таганов, М.А. Ширяева, Е.Ю. Малинникова, 2022

# ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

**Е.П. АМОН<sup>1</sup>, Е.В. ЭСАУЛЕНКО<sup>2</sup>, А.В. ТАГАНОВ<sup>3</sup>, М.А. ШИРЯЕВА<sup>1</sup>, Е.Ю. МАЛИННИКОВА<sup>1</sup>**<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

**Аннотация.** Фавипиравир является препаратом прямого этиотропного действия, способным подавлять РНК-вирусы, к которым относятся различные возбудители ОРВИ.

**Цель** – оценка безопасности и переносимости препарата Арепливив (фавипиравир) у взрослых пациентов с легким и среднетяжелым течением ОРВИ, имеющих хронические заболевания органов и систем и находящихся на амбулаторном лечении в период пандемии COVID-19, на основании динамики клинической картины и субъективного состояния.

**Материал и методы.** Проспективное открытое инициативное исследование безопасности и переносимости препарата Арепливив проводилось на базе 7 амбулаторно-поликлинических лечебных учреждений в 3 субъектах РФ с декабря 2021 г. по март 2022 г. В исследование включены 137 взрослых коморбидных пациентов, имеющих симптомы ОРВИ и высокий риск COVID-19, исходя из эпидемиологического анамнеза, и страдающих хроническими заболеваниями. Безопасность и переносимость фавипиравира в группе наблюдения оценивались по выявленным нежелательным явлениям в соответствии со шкалой степеней достоверности причинно-следственной связи «лекарственный препарат – нежелательная реакция». Качество жизни и его динамику до и после лечения определяли по результатам опросника COV19-QoL.

**Результаты.** По результатам исследования пациентов, терапия препаратом Арепливив характеризовалась благоприятным профилем безопасности. По оценке врачей, у пациентов отмечалась хорошая переносимость препарата. Только у трети пациентов (n=46; 33,58%) наблюдались типичные для фавипиравира кратковременные нежелательные явления (НЯ). Такие изменения не сопровождалось жалобами пациентов или другими клиническими проявлениями. После окончания терапии была отмечена нормализация значений. По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь возникновения НЯ с проводимой терапией исследуемым препаратом отсутствовала в 34 (40,96%) из 83 случаев. В 25 (30,12%) случаях эта связь была возможной, в 10 (12,04%) – вероятной, в 3 (3,61%) – условной, в 3 (3,61%) – сомнительной, в 8 (9,63%) – неклассифицируемой. У всех пациентов, принимавших исследуемый препарат, не было выявлено выраженное ухудшение состояния, потребовавшее отмены препарата или госпитализации.

**Заключение.** Терапия препаратом Арепливив (фавипиравир) характеризовалась благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью у коморбидных пациентов с ОРВИ. Своевременное и обязательное назначение этиотропной направленной противовирусной терапии позволяет в условиях пандемии снизить риски отягощенного течения COVID-19 при несвоевременной постановке диагноза и, соответственно, уменьшить фармакоэкономическую нагрузку на систему здравоохранения, превентивно влияя на возможные последствия перенесенных РНК-ассоциированных респираторных заболеваний, а также улучшить качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** Арепливив, фавипиравир, ОРВИ, пандемия COVID-19, терапия ОРВИ.

**Для цитирования:** Е.П. Амон, Е.В. Эсауленко, А.В. Таганов, М.А. Ширяева, Е.Ю. Малинникова. Терапия острых респираторных вирусных инфекций в амбулаторной практике в условиях пандемии COVID-19.

Терапия. 2022; 3: 14–26.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.14-26>

# THERAPY OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN OUTPATIENT PRACTICE DURING THE COVID-19 PANDEMIC

AMON E.P.<sup>1</sup>, ESAULENKO E.V.<sup>2</sup>, TAGANOV A.V.<sup>3</sup>, SHIRYAEVA M.A.<sup>1</sup>, MALINNIKOVA E.YU.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

**Abstract.** Favipiravir is one of the modern medicinal agents able to suppress RNA viruses, which include various pathogens of ARVI.

**The aim** of the research is to assess the safety and tolerability of Areplivir (favipiravir) use in adult patients with mild to moderate ARVI clinical course, who have chronic diseases of organs and systems and who was becoming outpatient treatment during the COVID-19 pandemic, based on the dynamics of their clinical picture and subjective state.

**Material and methods.** A prospective open initiative study of the safety and tolerability of Areplivir medicine was carried out on the basis of 7 outpatient medical institutions in 3 regions of the Russian Federation from December 2021 to March 2022. The study included 137 adult comorbid patients with symptoms of ARVI and a high risk of COVID-19 (based on the epidemiological history), having chronic diseases. Safety and tolerability of favipiravir in the observation group was assessed by identified adverse events in accordance with the scale of degrees of reliability of the cause-and-effect relationship «medicine – adverse reaction». The life quality and its dynamics before and after treatment were determined according to the results of the «COV19-QoL» questionnaire.

**Results.** According to the results of the study in patients, therapy with Areplivir was characterized by a favorable safety profile. According to the doctors, the patients showed good tolerability of the medicine. Only a third of patients (n=46; 33,58%) experienced short-term adverse events (AEs) typical of favipiravir. Such changes were not accompanied by complaints of patients or other clinical manifestations. According to the evaluation of the doctors-researches, there was no causal relationship between the occurrence of AEs and the therapy with the study medicine in 34 (40,96%) of 83 cases. In 25 (30,12%) cases, this connection was possible, in 10 (12,04%) – probable, in 3 (3,61%) – conditional, in 3 (3,61%) – doubtful, in 8 (9,63%) – unclassified. All patients treated with study medicine did not experience significant deterioration of the condition requiring drug withdrawal or hospitalization.

**Conclusion.** Therapy with Areplivir (favipiravir) was characterized by a favorable safety profile and good tolerability in comorbid patients with ARVI. Timely and mandatory prescription of etiotropic targeted antiviral therapy allows, in a pandemic, to reduce the risk of a aggravated course of COVID-19 in case of late diagnosis and, accordingly, reduce the pharmaco-economic burden on the healthcare system, preventively influencing the possible consequences of RNA-associated respiratory diseases, as well as improve the quality of life of patients.

**Key words:** Areplivir, favipiravir, ARVI, COVID-19 pandemic, ARVI therapy.

**For citation:** Amon E.P., Esaulenko E.V., Taganov A.V., Shiryayeva M.A., Malinnikova E.Yu. Therapy of acute respiratory viral infections in outpatient practice during the COVID-19 pandemic. *Therapy*. 2022; 3: 14–26.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.14-26>

## ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп и COVID-19, рино- и аденовирусные инфекции, относятся к наиболее часто встречающимся инфекционным заболеваниям: на их долю приходится 90% всех заболеваний этой группы. В России до пандемии COVID-19 ежегод-

но ОРВИ и гриппом болели свыше 30 млн человек (10–15% трудоспособного населения, 45–60% – дети). Ежегодный экономический ущерб от сезонного гриппа в России достигает 100 млрд руб. [1], что соответствует 80% ущерба от всех инфекционных болезней [1].

На сегодняшний день, по данным Роспотребнадзора, ОРВИ продолжают удержи-

вать лидерство в структуре инфекционной заболеваемости человека в первую очередь вследствие пандемии COVID-19 и сезонных вспышек респираторных вирусных инфекций [2], и остаются самой частой причиной первичного обращения пациентов за медицинской помощью. Проблема остается актуальной и в связи с тем, что пандемия накладывается на другие ОРВИ, которые остаются неконтролируемыми из-за широкого спектра возбудителей, циркуляции их на протяжении всего года, высокой трансмиссивности и контагиозности, отсутствия для большинства респираторных вирусных инфекций вакцинопрофилактики, а также формирующейся невосприимчивости и/или устойчивости к лекарственным препаратам. При этом поиск и внедрение в практику новых противовирусных препаратов являются сложной задачей из-за высокого уровня изменчивости вирусного генома и повышения резистентности к методам терапии.

Мировая статистика относит семейство *Coronaviridae* (CoV) к одним из основных патогенов как человека, так позвоночных, демонстрирующих различный спектр хозяев и пантропизм. В структуре этиологии респираторных вирусных инфекций доля коронавирусов до пандемии была сопоставима с вирусами гриппа и составляла около 15%. Среди этого большого семейства выделяют несколько групп инфекционных агентов, которые вызывают заболевания от легких форм воспаления верхних дыхательных путей до тяжелых; примером последних могут служить вспышки инфекций, вызванных  $\beta$ -коронавирусами MERS-CoV и SARS-CoV, представляющих наибольшую опасность для человека.

Сегодня мы являемся свидетелями пандемии, вызванной новым коронавирусом – SARS-CoV-2, который постоянно мутирует. С начала апреля 2022 г. зафиксирован новый рост заболеваемости COVID-19. Согласно последним опубликованным данным, в мире зарегистрировано 499 млн случаев этого заболевания и 6,18 млн летальных исходов [3]. Зафиксированные в последнее время крупнейшая с начала пандемии вспышка COVID-19 в Китае, подъемы заболеваемости в США, Европе и Африке связаны с новой линией мутировавшего SARS-CoV-2 – омикроном BA.2.1. Омикрон имеет больше мутаций, чем другие штаммы, – всего 72. Наиболее опасные мутации делают вирус более трансмиссивным и способным уклоняться от иммунной системы и вакцин. По оценкам датских исследователей, эффективное число воспроизводства омикрона в 3,19 раза больше, чем у дельта-штамм SARS-CoV-2, чей средний индекс репродукции равен 5 (в диапазоне от 3,2 до 8) [4]. Точно так же японские исследования пришли к выводу, что омикрон в 4,2 раза более заразен, чем

дельта. Риск заразиться COVID-19 возрос в 5 раз даже у тех, кто ранее уже перенес эту инфекцию и/или был вакцинирован.

В начале пандемии COVID-19 был определен как инфекция, вызывающая тяжелые формы пневмонитов (вирусных пневмоний), но далее, с появлением новых мутаций SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция показала себя как системное заболевание. Собранный мировым медицинским сообществом материал по клинике этой инфекции показывает значительную разнообразность симптомов за счет пантропизма вируса. Кроме того, вирус зачастую не выявляется при полимеразной цепной реакции (ПЦР) в отличие от других инфекций. Это, в частности, показали исследователи из Сеченовского университета, сотрудники Имперского колледжа Лондона, Пизанского университета, Университета Отто фон Герике в Магдебурге и Оксфордского университета, которые провели масштабное исследование проблемы диагностики COVID-19 в России и других странах, изучив течение заболевания у 3,5 тыс. больных. У половины из них наличие вируса было подтверждено лабораторным тестом, у остальных же наблюдались отрицательные результаты, хотя специфические симптомы и состояние легких указывали на COVID-19. В общей сложности тесты ПЦР «ошибались» более чем в половине случаев [5].

Все это обуславливает необходимость дифференцированного подхода к диагностике COVID-19, однако в условиях пандемии такая диагностика затруднена. Экспресс-тесты, предложенные для таких целей, при первичном обращении не вносят ясности из-за частых ложноотрицательных результатов. Анализ данных литературы по изменчивости SARS-CoV-2 показал, что вирус научился уходить от иммунного ответа и давал нетипичные ответы при иммуноферментном анализе (ИФА). Первыми появлялись иммуноглобулины класса G и только потом IgM [6].

Теперь доказано, что коронавирусная инфекция как системное заболевание имеет дальнейшее развитие в виде постковидного синдрома. Варианты мутаций вирусов дают клинику с преобладанием тех или иных симптомов. Установлено, что циркулирующие два основных варианта коронавируса – дельта и омикрон – отличаются по заразности, симптомам, степени тяжести и защите от вакцины.

Схожесть, размытость клинических проявлений COVID-19 и ОРВИ, риск развития тяжелых инфекционных и постинфекционных поражений органов и систем побуждают исследователей к поиску эффективных методов ранней этиотропной терапии. Особую озабоченность вызывают вирусы гриппа и коронавирусы, так как они приводят к развитию острых респираторных синдромов, а

также вирусных ринитов, фарингитов, ларингитов и более опасных состояний, вплоть до летального исхода. При этом значительная часть пациентов может переносить COVID-19 субклинически, что, в свою очередь, представляется опасным в эпидемиологическом аспекте [7, 8].

Одним из методов борьбы с РНК-вирусами, к которым относятся возбудители большого числа ОРВИ, служит прямое (противовирусное) воздействие на РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp), что влечет за собой ингибирование вирусной репликации [9]. Противовирусные молекулы, обладающие такими свойствами, оказывают терминирующее действие не только на SARS-CoV-2 и вирус гриппа, но и другие РНК-вирусы. Аналоги нуклеозидов (адениновые, гуаниновые производные) влияют на активность RdRp, блокируя синтез вирусной цепи РНК у широкого спектра РНК-вирусов, включая SARS-CoV-2 [10].

Одной из современных молекул, способных подавлять РНК-вирусы, является фавипиравир (6-флуоро-3-гидрокси-2-пиазинкарбоксамид). Он активен в отношении различных РНК-вирусов (вирусов гриппа, в том числе штаммов H1N1, H5N1, H7N9, фило- и буньявирусов, в том числе тех, которые вызывают острую лихорадку с тромбоцитопеническим синдромом, аренавирусов, норовирусов, флавивирусов, альфавирусов, гантавирусов), что было продемонстрировано в клинических и экспериментальных исследованиях [11–17].

Фавипиравир, представляющий собой синтетический селективный ингибитор RdRp, применялся как мощный ингибитор вирусной репликации в исследованиях штаммов вируса гриппа типа А, В и С, включая штаммы, резистентные к другим противовирусным средствам, таким как ингибиторы нейраминидазы и M2 [18, 19]. Активная форма фавипиравира селективно взаимодействует с RdRp, включается в формирующуюся цепь вирусной РНК или связывается с сохраненными доменами полимеразы, блокируя репликацию вирусной РНК, приводит к утилизации «дефектной» РНК и исчезновению вирусного генома.

История лечения фавипиравиром до пандемии показала значимое снижение смертности и повышение уровня выживаемости на фоне его приема во время эпидемии лихорадки Эбола (2014, 2016 г.), а также эффективность применения препарата для постконтактной профилактики [18].

Следует заметить, что, по данным исследований, не выявлено ни одного штамма вируса, резистентного к фавипиравиру. Вызываемый препаратом «фатальный» мутагенез у широко распространенных коронавирусов, а также ингибирование RdRp, описанное у других РНК-содержащих вирусов, позволяет рассматривать фавипиравир как универсальный ингибитор эпидемиологически значимых РНК-содержащих вирусов [20].

РНК-зависимая РНК-полимераза обладает высокой консервативностью с точки зрения возникновения мутаций, которые преимущественно возникают в элементах внешней оболочки вируса. Данное обстоятельство делает ее уязвимой мишенью в борьбе с наиболее распространенными РНК-вирусами – возбудителями ОРВИ – путем использования препаратов, направленных на гибель вируса [21, 22].

Зарегистрированный в России и широко используемый препарат прямого противовирусного действия Арепливир на основе фавипиравира, по данным клинических исследований, показал высокую эффективность и безопасность в сравнении со стандартной терапией у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [23]. В исследовании приняли участие 200 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет включительно, госпитализированные с диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (подтвержденная)» и рандомизированные в основную и контрольную группы после подписания формы информированного согласия. Результаты показали, что применение фавипиравира для лечения инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, позволяет сократить период до наступления клинического улучшения в среднем на 4 дня по сравнению со стандартной терапией, достичь улучшения состояния легких, по данным компьютерной томографии (КТ), и элиминации вируса более чем у 90% пациентов; все это способствует ускорению выздоровления. При этом терапия фавипиравиром характеризуется благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью. Так, общая частота нежелательных явлений в группе, получавшей фавипиравир, была сопоставима с показателями на фоне стандартной терапии. Своевременное начало терапии фавипиравиром (Арепливир) способствует улучшению прогноза заболевания и снижению глобального социально-экономического бремени текущей пандемии [23].

Предложенная во Временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (15-я версия) схема ранней и эффективной прямой этиотропной терапии фавипиравиром уже на амбулаторном этапе имеет приоритет и предотвращает развитие тяжелых форм инфекции [24].

**Цель настоящей работы** – оценка безопасности и переносимости препарата Арепливир (фавипиравир) – таблетки, покрытые пленочной оболочкой – у взрослых пациентов с легким и среднетяжелым течением ОРВИ, имеющих хронические заболевания органов и систем и находящихся на амбулаторном лечении в период пандемии COVID-19, на основании динамики клинической картины и субъективного состояния.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наблюдение за пациентами проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики с декабря 2021 г. по март 2022 г. в 3 субъектах Российской Федерации (Московская, Ленинградская и Смоленская области) на базе 7 амбулаторно-поликлинических лечебных учреждений.

Под наблюдением находились 137 пациентов, мужчин и женщин в возрасте от 18 до 80 лет включительно, обратившиеся в поликлинику с симптомами ОРВИ легкой и среднетяжелой степени. Интервал между появлением первых симптомов заболевания и включением в исследование не превышал 36 ч. Установленный диагноз острой респираторной инфекции верхних дыхательных путей (J00–J06) с другими респираторными проявлениями (J10.1; J11.2) легкого и среднетяжелого течения ставился исследуемым на основании отрицательного результата экспресс теста на COVID-19, наличия как минимум двух из общих симптомов ОРВИ с другими респираторными проявлениями (ринорея, заложенность носа, кашель, чихание, головная боль), а также астеновегетативного синдрома. Степень тяжести заболевания определялась с учетом выраженности астеновегетативного синдрома с респираторными проявлениями в соответствии с клиническими рекомендациями «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» (утв. Минздравом России, 2022) [25]. Температура тела (аксиллярная) исследуемых пациентов находилась в пределах от 37,5 до 39 °С включительно.

В наблюдение не включались пациенты с повышенной чувствительностью к фавипираву или другим компонентам препарата в анамнезе; пациенты с синдромом мальабсорбции или другим клинически значимым заболеванием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); пациенты с выраженной почечной (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин, клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта–Голта <45 мл/мин) или печеночной недостаточностью (аланинаминотрансфераза (АЛТ) и/или аспартатаминотрансфераза (АСТ) >3 значений верхней границы нормы (ВГН), общий билирубин >3 ВГН) по данным анамнеза; пациенты, участвовавшие в других клинических исследованиях лекарственных препаратов и/или медицинских изделий менее чем за 30 дней до визита скрининга и/или 5 периодов полувыведения препарата; пациенты с любым другим состоянием, препятствующим, по обоснованному мнению врача-исследователя, участию в исследовании.

Среди пациентов были 77 (56,2%) мужчин и 60 (43,8%) женщин. Средний возраст пациентов составил  $48,78 \pm 12,06$  лет (от 20 до 78 лет), масса

тела –  $83,63 \pm 12,04$  кг (от 63 до 140 кг), рост –  $167,71 \pm 5,85$  см (от 154 до 187 см).

Все пациенты имели одно или несколько сопутствующих хронических заболеваний (вне обострения), подтвержденных в учетном медицинском документе – карте медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в амбулаторных условиях взрослому населению (учетная форма № 025/у).

Доля коморбидных пациентов составляла 89% ( $n=122$ ), при этом они имели следующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа (СД 2); ожирение (ОЖ) 1–3-й степени; артериальную гипертензию (АГ) 1–3-й степени; другие сердечно-сосудистые заболевания, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) в анамнезе; заболевания ЖКТ, в том числе неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП); хронические заболевания легких, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и др. 100 пациентов (73%) имели 2 и более сопутствующих заболевания: сочетание СД 2 + АГ, АГ + ОЖ, ОЖ + НАЖБП, ХОБЛ + ОЖ + АГ, АГ + ОЖ + СД 2. Таким образом, в исследование были включены пациенты с высоким риском развития жизнеугрожающих состояний и ухудшения прогноза.

Препарат Арепливир противопоказан беременным, а также мужчинам и женщинам во время планирования беременности, поэтому при назначении его женщинам, способным к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2 лет), до начала лечения подтверждался отрицательный результат теста на беременность. Пациенты были предупреждены о необходимости использовать эффективные методы контрацепции (презерватив со спермицидом) во время приема препарата и после его окончания – в течение 1 мес у женщин и в течение 3 мес у мужчин.

Пациенты, находясь на амбулаторном лечении, принимали Арепливир (фавипиравир) внутрь за 30 мин до еды по следующей схеме:

- пациенты с массой тела <75 кг – по 1600 мг (8 табл.) 2 раза в 1-й день терапии каждые 12 ч, далее (со 2-го по 10-й день терапии) – по 600 мг (3 табл.) 2 раза/сут;

- пациенты с массой тела >75 кг по 1800 мг (9 табл.) 2 раза в 1-й день терапии, далее (со 2-го по 10-й день терапии) – по 800 мг (4 табл.) 2 раза/сут.

Общая продолжительность курса лечения составляла 10 дней, что является достаточным для достижения требуемой эффективности терапии. Кроме этого, пациенты получали симптоматическую терапию, включая жаропонижающие, болеутоляющие препараты, согласно клиническим рекомендациям «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» (утв. Минздравом России, 2022).



# ЭСПЕРАВИР®

МОЛНУПИРАВИР

## Новый препарат направленной противовирусной терапии



После 5 дней элиминация (полное выведение) вируса из организма у 9 из 10 пациентов<sup>1</sup>



Каждый второй пациент добился полного выздоровления\*<sup>1</sup>



Благоприятный профиль безопасности<sup>1</sup>



Снижение риска госпитализации и ухудшения состояния пациентов<sup>1</sup>



ВНЕСЕН В МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МЗ РФ: «ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)». ВЕРСИЯ 15 (22.02.2022)

## ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ЛЕГКОГО ИЛИ СРЕДНЕГО ТЕЧЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ



Продолжительность курса лечения — 5 суток

\*0 баллов по категориальной порядковой шкале клинического статуса ВОЗ

\*\*Лечение лекарственным препаратом ЭСПЕРАВИР® должно быть начато как можно раньше после постановки диагноза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и/или в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания

<sup>1</sup> Открытое двухэтапное многоцентровое исследование по оценке основных фармакокинетических параметров, безопасности, а также эффективности в отношении COVID-19 лекарственного препарата JCB00101, капсулы (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у взрослой популяции, MOL-112021. 2022г

Лечение лекарственным препаратом ЭСПЕРАВИР® должно быть начато при появлении первых симптомов заболевания!\*\*

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Обследование больных проводили до лечения, на 5-й день терапии и после окончания терапии по общепринятым клиническим, лабораторным (клинический и биохимический анализы крови) и инструментальным методам. В день исследования до назначения терапии проводили забор биологического образца (мазок из рото- и носоглотки) на выявление антигенов коронавируса SARS-CoV-2 методом иммунохроматографического анализа (ИХА, экспресс-тестирование) производства компании Beijing Lepu Medical Technology Co. Ltd. Исследуемая терапия могла быть назначена пациентам до получения результатов этого анализа. Через 14 дней после лечения исследуемым пациентам проводили качественный тест (обнаружено/не обнаружено) на наличие в цельной крови антител (иммуноглобулинов М и G) против коронавируса SARS-CoV-2 и гриппа тем же методом ИХА (экспресс-тестирование).

В соответствии с протоколом исследования безопасность и переносимость препарата Арепливир (фавипиравир) в группе наблюдения оценивались по шкале степеней достоверности причинно-следственной связи «лекарственный препарат – нежелательная реакция» (табл. 1) [26], а также результатам анкетирования по протоколу COV19-QoL для определения качества жизни и ее динамики до и после лечения.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 12.5. Показатели выборочных распределений были представлены как среднее значение ( $m$ )  $\pm$  стандартное отклонение (SD). Уровень статистической значимости принят за  $p < 0,05$ . Для оценки межгруппового различия использовался U-критерий

Манна–Уитни. Значимость различия показателей до и после лечения оценивалась критерием Уилкоксона для связанных выборок. Взаимосвязь числовых показателей определялась коэффициентом корреляции Спирмена. Для оценки связи нечисловых данных применялся критерий Хи квадрат Пирсона или точный критерий Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Осень 2021 г. ознаменовалась новым подъемом заболеваемости COVID-19 и совпала с эпидемическим ростом ОРВИ в Северном полушарии. В ноябре 2021 г. линия омикрон SARS-CoV-2 была впервые обнаружена в Ботсване и Южно-Африканской Республике. Омикроном заболевают во всех возрастных группах, при этом новая мутация характеризуется способностью уходить от иммунного ответа и «пробивать» защиту у ранее переболевших COVID-19. Омикрон становится еще более заразным, чем линия дельта. Быстро распространившись более чем в 165 странах, в настоящее время он является доминирующим штаммом SARS-CoV-2 в мире. Сейчас известны 3 подветви омикрона – BA.1, BA.2 и BA.3, причем у них намечаются дополнительные ответвления.

Таким образом, в России одновременно с другими респираторными вирусами стали циркулировать два штамма SARS-CoV-2 – дельта и омикрон. С подъемом заболеваемости ОРВИ на амбулаторную часть здравоохранения легла беспрецедентная нагрузка, которая требует оперативности в проведении лечения.

С учетом клиническо-эпидемиологических факторов и коморбидности пациентов в проведенном

Таблица 1. Классификация степеней достоверности причинно-следственной связи «лекарственный препарат – нежелательная реакция» [26]

| Степень достоверности причинно-следственной связи | Характеристика причинно-следственной связи   |
|---|--|
| Определенная                                      | Клинические проявления нежелательной реакции, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема лекарственного препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления нежелательной реакции регрессируют после отмены препарата и возникают вновь при его повторном назначении |
| Вероятная   | Клинические проявления нежелательной реакции, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарственного препарата, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам; клинические проявления регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение препарата                  |
| Возможная   | Клинические проявления нежелательной реакции, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарственного препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других препаратов и влиянием химических соединений. Информация о реакции на отмену препарата неясная                              |
| Сомнительная                                      | Клинические проявления нежелательной реакции, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарственного препарата; присутствуют другие факторы (прием других лекарственных средств, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения                          |
| Условная  | Клинические проявления нежелательной реакции, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к нежелательной реакции, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются   |
| Неклассифицируемая                                | Сообщения о подозреваемой нежелательной реакции нельзя оценить, так как нет достаточной информации, или же она противоречива   |

Рис. 1. Встречаемость (абсолютные показатели) симптомов ОРВИ у пациентов, получавших Ареплививр (фавипиравир), n=137



исследовании в первые 36 ч заболевания была оперативно назначена этиотропная терапия препаратом Ареплививром (фавипиравир), которая ориентированная на предотвращение возможных тяжелых проявлений болезни и минимизацию поражений различных органов и систем в постковидном периоде.

У исследуемых пациентов преобладали такие симптомы, как интенсивная головная боль (94%), першение в горле, осиплость голоса, переходящие в выраженную интенсивную боль в горле (74,5%), выраженная слабость, повышенная утомляемость и усталость (73%), ломота в теле, артралгии и миалгии (70,8%), частое чихание, насморк и обильные жидкие выделения из носа (67,9%), заложенность носа (47,4%), сухой кашель (53,3%), нарушение обоняния и/или вкуса (18,2%). Встречаемость симптомов ОРВИ в динамике в абсолютных показателях у пациентов (n=137), получавших фавипиравир, представлена на рисунке 1.

Длительность течения заболевания, сопровождающегося лихорадкой и описанными симптомами, оценена в днях и количеством пациентов в период исследования. Применение фавипиравира позволило добиться положительной динамики, характеризовавшейся купированием катарально-лихорадочного синдрома, а также исключить из схемы лечения жаропонижающие и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) уже на 5-й день лечения в группе наблюдения у 70% пациентов. Ускорение клинического улучшения и сокращение времени выздоровления свидетельствуют о потенциальных фармакоэкономических преимуществах препарата Ареплививр (фавипиравир) у коморбидных пациентов.

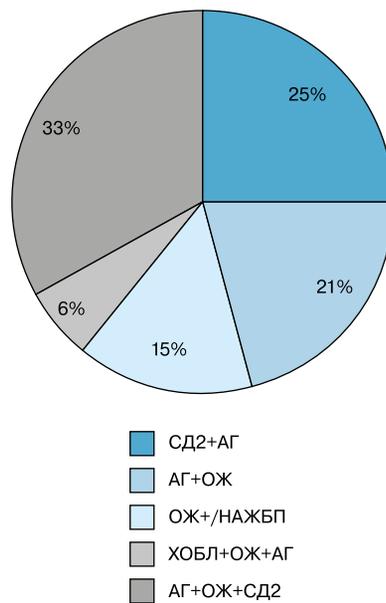
Встречаемость сопутствующих заболеваний (%) среди всех исследуемых пациентов (n=137), получавших противовирусную терапию препаратом Ареплививр (фавипиравир), была следующей: СД – 35%; ОЖ 1-й степени (индекс массы тела, ИМТ >30) – 32,8%, 2-й степени (ИМТ ≥35) – 21,9%; АГ

1–2-й степени – 51,8%, 3-й степени – 10,2%; заболевания ЖКТ, в том числе НАЖБП, – 25,5%; хронические заболевания легких, включая ХОБЛ, – 19,7%.

100 пациентов (73%) имели 2 и более сопутствующих заболевания. Среди них у 25 (25%) наблюдалось сочетание СД 2 + АГ, у 21 (21%) – АГ + ОЖ, у 15 (15%) – ОЖ + НАЖБП, у 6 (6%) – ХОБЛ + ОЖ + АГ, у 33 (33%) – АГ+ОЖ+СД2 (рис. 2).

В описанных законченных клинических исследованиях у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и гриппозной инфекцией при приеме фавипиравира наблюдались нежела-

Рис. 2. Встречаемость (%) сочетанных сопутствующих заболеваний у пациентов, получавших лечение препаратом Ареплививр (фавипиравир), n=100



Примечание: СД 2 – сахарный диабет 2-го типа; АГ – артериальная гипертензия; ОЖ – ожирение; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

тельные реакции или явления (НЯ) со стороны нервной системы (головная боль, головокружение), сердца (фибрилляция предсердий), ЖКТ (диарея, тошнота, рвота, запор, глоссит, дискомфорт в эпигастральной области), кожи и подкожных тканей (зуд). Также отмечались отрицательные изменения данных лабораторных обследований: повышение активности АЛТ, АСТ и других печеночных ферментов, повышение уровня мочевой кислоты в крови [23].

До недавнего времени доказательная медицина в основном была нацелена на лечение отдельных заболеваний, при этом очень мало исследований было посвящено коморбидным пациентам. Сегодняшняя клиническая практика ориентирована на пациента, имеющего несколько хронических заболеваний. Показано, что коморбидность связана с более высокими показателями смертности, инвалидности, побочными эффектами лечения, а также с более низким качеством жизни. По результатам нашего исследования, у коморбидных пациентов терапия препаратом Ареплививир (фавипиравиром) характеризовалась благоприятным профилем безопасности. По оценке врачей, у пациентов наблюдалась хорошая переносимость препарата. Лишь у трети пациентов ( $n=46$ ; 33,58%) имели место типичные для фавипиравира НЯ: со стороны ЖКТ – боли в животе неинтенсивного характера, тошнота, снижение аппетита ( $n=23$ ; 16,8%); со стороны кожи и подкожных тканей – зуд ( $n=7$ ; 5,1%); со стороны нервной системы – головокружение ( $n=16$ ; 11,68%). Головная боль расценивалась врачами как симптом болезни, не связанный с приемом препарата. Все НЯ носили легкий характер и не потребовали отмены препарата.

В лабораторных показателях исследуемых пациентов, получавших фавипиравир, у 83 человек (60,6%) было выявлено транзиторное повышение АЛТ и АСТ: у 54 пациентов (39,4%) – не более 2 ВГН, у 29 (21,16%) – более 3 норм. Анализ пациентов с повышенными печеночными ферментами показал, что они имели НАЖБП и ОЖ как 1-й, так и 3-й степени. 2 пациента злоупотребляли алкоголем. После окончания терапии на 14-й день наблюдения (4-й день после отмены препарата) было отмечено снижение названных показателей у 92 пациентов, 1 пациент не прекратил употреблять алкоголь после лечения.

Другим нежелательным явлением на фоне приема фавипиравира в исследовании стала гиперурикемия (повышение мочевой кислоты в крови), отмечавшаяся у 85 пациентов (62,04%).

Отметим, что указанные изменения не сопровождались жалобами пациентов или другими клиническими проявлениями. После окончания терапии наблюдалась нормализация перечисленных лабораторных показателей.

По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь возникновения НЯ с проводимой терапией исследуемым препаратом отсутствовала в 34 (40,96%) из 83 случаев. В 25 (30,12%) случаях эта связь была возможной, в 10 (12,04%) – вероятной, в 3 (3,61%) – условной, в 3 (3,61%) – сомнительной, в 8 (9,63%) – неклассифицируемой. Ни у одного пациента, принимавшего фавипиравир, не наблюдалось ухудшения состояния. Случаев отмены препарата из-за НЯ не было. Госпитализация не потребовалась ни одному амбулаторному пациенту, получавшему исследуемый препарат, за весь период наблюдения.

Ожидаемые изменения в клиническом анализе крови, такие как нейтропения, лейкопения также не были зафиксированы ни у одного пациента.

В ходе исследования у пациентов, получавших терапию фавипиравиром, отмечалась положительная динамика уровня маркеров воспаления – снижение D-димера и С-реактивного белка (СРБ). Содержание D-димера в крови у пациентов в ходе наблюдения статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) уменьшалось к 10-му дню – с 4,43 мг/л (до лечения/среднее значение) до 1,72 мг/л. Статистически значимым ( $p \leq 0,05$ ) оказалось и снижение СРБ – с 72,72 мг/л (до лечения/среднее значение) до 11,5 мг/л (после лечения, 10-й день).

Таким образом, проведенная терапия не оказала негативного влияния на лабораторные показатели (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма), показатели жизненно важных функций, что свидетельствует о ее безопасности у коморбидных пациентов.

В данном исследовании также не наблюдалось негативного влияния терапии на показатели жизненно важных функций – артериальное давление, частоту сердечных сокращений, показатели ЭКГ. Ни в начале, ни в промежуточном периоде, ни в конце терапии не было отмечено связанного с приемом препарата ранее описанного удлинения интервала QTc, что говорит об отсутствии аритмогенного эффекта при терапии Ареплививиром (фавипиравиром). Этот факт подтверждает установленные ранее данные о рациональности и целесообразности подобранной схемы приема исследуемого препарата в зависимости от веса и дозы [27].

Детальный анализ субъективного состояния пациентов позволил оценить переносимость фавипиравира. В группе наблюдения проводилось анкетирование по протоколу COVID-19-QoL для определения качества жизни и его динамики до и после лечения (табл. 2).

В динамике наблюдения за пациентами выявлено статистически значимое изменение общего среднего балла качества жизни по опроснику COVID-19-QoL ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об улучшении этого параметра. Общее значение COVID-19-QoL в выборке до лечения свидетельствует об умеренном уров-

не негативного воздействия заболевания на качество жизни ( $M=3,3$ ); после проведенного лечения пациенты ощущали это влияние в сравнительно меньшей степени ( $M=2,43$ ). При этом произошло снижение количества баллов по каждому пункту опросника COV19-QoL, т.е. наблюдался регресс по всей шкале COV19-QoL, по всем категориям вопросов при сравнении результатов до/после лечения. Наиболее выраженная динамика в контексте повышения качества жизни регистриро-

валась при ответе на вопросы: «Я думаю, что мое психическое здоровье ухудшилось» и «Я чувствую, что моя личная безопасность находится под угрозой» (рис. 3).

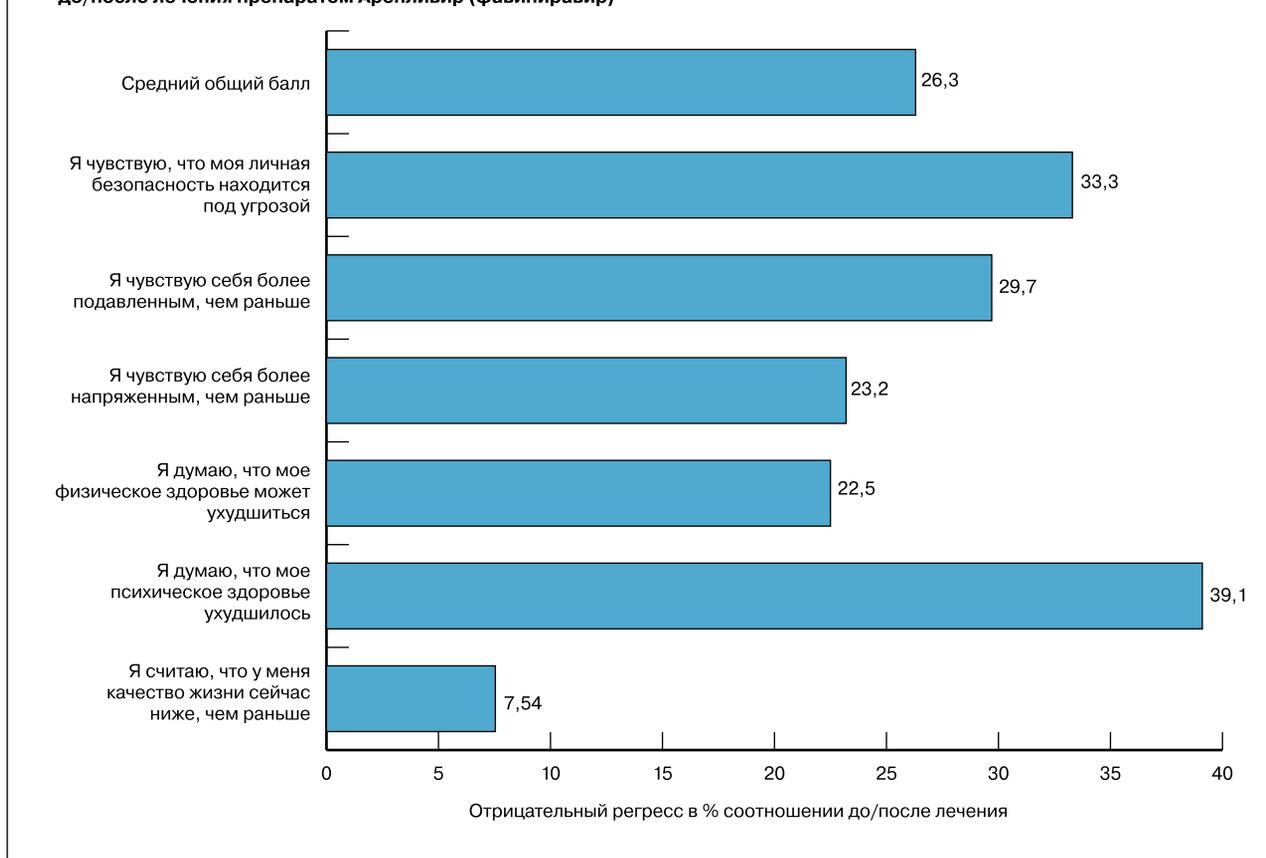
Таким образом, терапия препаратом Ареплививр (фавипиравир) характеризуется предсказуемым профилем благоприятной переносимости у пациентов, имеющих статус коморбидности. Можно утверждать, что прием исследуемого препарата позволял предотвратить прогресси-

Таблица 2. Средние арифметические общие баллы по опроснику COV19-QoL (оценка качества жизни) до и после лечения (10-й день) у 137 пациентов, включенных в исследование

| Вопросы COV19-QoL   | До лечения | После лечения | Отклонение M1/M2, % (до/после) |
|---|------------|---------------|--------------------------------|
|   | M±m        | M±m           |                                |
| Я считаю, что у меня качество жизни сейчас ниже, чем раньше   | 3,05       | 2,82          | -7,5                           |
| Я думаю, что мое психическое здоровье ухудшилось              | 3,55       | 2,16          | -39,2                          |
| Я думаю, что мое физическое здоровье может ухудшиться         | 3,41       | 2,64          | -22,6                          |
| Я чувствую себя более напряженным, чем раньше                 | 3,36       | 2,58          | -23,2                          |
| Я чувствую себя более подавленным, чем раньше                 | 3,43       | 2,41          | -29,7                          |
| Я чувствую, что моя личная безопасность находится под угрозой | 3          | 2             | -33,3                          |
| Средний общий балл  | 3,3        | 2,43          | -26,4                          |

**Примечание:** M – среднее арифметическое значение; M1/M2 – отношение M±m до лечения/M±m после лечения (процентное соотношение).

Рис. 3. Динамика качества жизни у пациентов по опроснику «COV19-QoL», отрицательный регресс в % соотношении до/после лечения препаратом Ареплививр (фавипиравир)



рование заболевания до более тяжелой формы и развитие угрожающих жизни состояний у таких пациентов.

Как уже отмечалось, по прошествии двух лет пандемии исследователи многих стран заявили, что ПЦР-метод, используемый для выявления РНК коронавируса, дает высокий процент ложноотрицательных результатов [5]. Это необходимо учитывать при масштабном скрининге во время эпидемического подъема ОРВИ. При постановке диагноза следует прежде всего сопоставлять симптомы и характер поражения легких, однако скудность клинических проявлений или бессимптомное течение COVID-19 могут способствовать ошибочному диагнозу и приводить к осложнениям в постковидном периоде.

Учитывая эти данные, в соответствии с протоколом исследования после окончания лечения через 14 дней пациентам были определены антитела (IgM и IgG) в отношении COVID-19 и гриппа с помощью экспресс тестов иммунохроматографическим методом. Согласно описанию использованного теста, в ходе исследования устанавливалась качественная характеристика – наличие или отсутствие антител.

Из 137 исследуемых пациентов с установленным диагнозом ОРВИ при отрицательном результате ПЦР на COVID-19 суммарные антитела IgM и IgG к SARS-CoV-2 имели 4 (2,91%) человека, только IgG – 105 (76,64%). У 14 пациентов (10,22%) были обнаружены IgG антитела к вирусу гриппа (рис. 4).

Пациентам, у которых были выявлены антитела класса G к SARS-CoV-2, был проведен дополнительный количественный тест ИФА с указанием уровня антител в единицах BAU (BAU – binding

antibody units – единицы связывающих антител), принятых первым международным стандартом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). При этом использовалась рекомендуемая ВОЗ шкала: 0–10 BAU/мл – результат считать отрицательным, антител практически нет; 80–149,9 BAU/мл – вирус-нейтрализующий эффект сохраняется только в 50% образцах проб;  $\geq 150$  BAU/мл – все образцы обладают вирус-нейтрализующим эффектом;  $\geq 500$  BAU/мл – выработан максимальный уровень антител, вирус-нейтрализующий эффект ярко выражен. У 105 пациентов (76,64%) были обнаружены титры антител (к SARS-CoV-2) в следующих количествах: IgG  $> 10$  BAU/мл – у 39 (28,46%), IgG  $> 150$  BAU/мл – у 66 (48,17%) человек. Значений  $\geq 500$  BAU/мл выявлено не было.

Следует отметить, что данный метод обнаружения антител по времени их накопления у пациентов с различным иммунным статусом при наличии коморбидности не может считаться рациональной оценкой истинной инфекции, вызванной вирусами SARS-CoV-2 или гриппа, поскольку может иметь место перенесенная инфекция без выработки достаточного количества антител. Однако опосредованно полученные результаты доказывают целесообразность назначения препарата Арепливир (фавипиравир) при ОРВИ даже в отсутствие положительного ПЦР-теста с учетом эпидемиологической обстановки, клинического статуса пациента, особенно коморбидных состояний, а также оценки пользы терапии/риска развития или утяжеления состояния и минимизации различных клинических проявлений в постковиде. С высокой долей вероятности можно предположить, что под общей маской ОРВИ мог протекать как COVID-19, так и/или сезонный грипп. Выбор терапии был оправдан по причине эффективного влияния препарата Арепливир (фавипиравир) на все штаммы SARS-CoV-2 и другие РНК-вирусы (вирус гриппа).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение препарата Арепливир (фавипиравир) позволяет добиться положительной динамики у пациентов с ОРВИ (включая коморбидных пациентов) и приводит к быстрому регрессу катарально-лихорадочного синдрома.

2. Этиотропная терапия ОРВИ в условиях пандемии (при отрицательном тесте ПЦР на COVID-19) является обоснованной в контексте своевременного предотвращения прогрессирования заболевания до более тяжелой формы и развития угрожающих жизни состояний, снижает риск постинфекционных осложнений в случае ложно-отрицательных анализов на выявление SARS-CoV-2.

3. Анализ полученных результатов демонстрирует, что использование прямой противови-



русской терапии (ингибиторов вирусной РНК-полимеразы) эффективно при ОРВИ, включая COVID-19 (SARS-CoV-2 и его различные штаммы) и грипп, а также может быть перспективным в отношении широкого спектра респираторно-вирусных инфекций, вызванных РНК-вирусами. Целесообразно проведение клинических исследований для дальнейшего изучения данного вопроса.

4. Своевременное и обязательное назначение этиотропной направленной противовирусной терапии, особенно в условиях пандемии, позволяет снизить фармакоэкономическую нагрузку на систему здравоохранения за счет превентивного влияния на возможные последствия перенесенных РНК-ассоциированных респираторных заболеваний, а также улучшить качество жизни пациентов.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л. с соавт. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. Пульмонология. 2014; 5: 11–19. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Chernyaev A.L. et al. Federal guidelines on diagnosis and management of severe influenza on behalf of Russian Respiratory Society. Pulmonologiya = Pulmonology. 2015; 5: 11–19 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-11-19>.
2. URL: <https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news> (date of access – 02.04.2022).
3. URL: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer> (date of access – 02.04.2022).
4. URL: <https://russian.rt.com/inotv/2022-01-07/Fox-News-legche-obhodit-vakcinnij> <https://russian.rt.com/inotv/2022-01-07/Fox-News-legche-obhodit-vakcinnij> (date of access – 02.04.2022).
5. Munblit D., Nekliudov N., Bugaeva P. et al. Stop COVID cohort: An observational study of 3480 patients admitted to the Sechenov University Hospital Network in Moscow City for suspected coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. Clin Infect Dis. 2021; 73(1): 1–11. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1535>.
6. Boger B., Fachi M.M., Vilhena R.O. et al. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. Am J Infect Control. 2021; 49(1): 21–29. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.011>.
7. McArthur L., Sakthivel D., Ataide R. et al. Review of burden, clinical definitions, and management of COVID-19 cases. Am J Trop Med Hyg. 2020; 103(2): 625–38. <https://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-0564>.
8. Никифоров В.В., Орлова Н.В., Ломайчиков В.В. Острые респираторные вирусные инфекции в пандемию COVID-19 в практике врача поликлиники. Медицинский алфавит. 2021; 11: 29–33. [Nikiforov V.V., Orlova N.V., Lomaychikov V.V. Acute respiratory viral infections in COVID-19 pandemic in practice of polyclinic doctor. Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet. 2021; 11: 29–33 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-29-33>.
9. Грановская М.В., Заславская К.Я., Балыкова Л.А., Пушкарь Д.Ю. COVID-19: набор симптомов или системная патология? Клиническая лекция. Часть 2. Арепливири (фавипиравир) в терапии пациентов с коронавирусной инфекцией: предпосылки для назначения и первые результаты использования. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020; 3 (приложение): 10–17. [Granovskaya M.V., Zaslavskaya K.Ya., Balykova L.A., Pushkar D.Yu. COVID-19 – a set of symptoms or a systemic pathology? Clinical lecture. Part 2. Areplivir (favipiravir) in the treatment of patients with coronavirus infection: background of use and first results. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2020; 3 (Suppl): 10–17 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3S-10-17>.
10. De Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. Chem Asian J. 2019; 14(22): 3962–68. <https://dx.doi.org/10.1002/asia.201900841>.
11. Song R., Chen Z., Li W. Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) treated with a novel antiviral medication, favipiravir (T-705). Infection. 2020; 48(2): 295–98. <https://dx.doi.org/10.1007/s15010-019-01364-9>.
12. Wang Y., Fan G., Salam A. et al. Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection. J Infect Dis. 2020; 221(10): 1688–98. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiz656>.
13. Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. Antiviral Res. 2018; 153: 85–94. <https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003>.
14. Safronetz D., Falzarano D., Scott D.P. et al. Antiviral efficacy of favipiravir against two prominent etiological agents of hantavirus pulmonary syndrome. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57(10): 4673–80. <https://dx.doi.org/10.1128/AAC.00886-13>.
15. Rocha-Pereira J., Jochmans D., Dallmeier K. et al. Favipiravir (T-705) inhibits in vitro norovirus replication. Biochem Biophys Res Commun. 2012; 424(4): 777–80. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.034>.
16. Zmurko J., Marques R.E., Schols D. et al. The viral polymerase inhibitor 7-deaza-2'-c-methyladenosine is a potent inhibitor of in vitro Zika virus replication and delays disease progression in a robust mouse infection model. PLoS Negl Trop Dis. 2016; 10(5): e0004695. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004695>.
17. Delang L., Segura Guerrero N., Tas A. et al. Mutations in the chikungunya virus non- structural proteins cause resistance to favipiravir (T-705), a broad-spectrum antiviral. J Antimicrob Chemother. 2014; 69(10): 2770–84. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dku209>.
18. Furuta Y., Takahashi K., Kuno-Maekawa M. et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49(3): 981–86. <https://dx.doi.org/10.1128/AAC.49.3.981-986.2005>.
19. Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2017; 93(7): 449–63. <https://dx.doi.org/10.2183/pjab.93.027>.
20. Baranovich T., Wong S.S., Armstrong J. et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. J Virol. 2013; 87(7): 3741–51. <https://dx.doi.org/10.1128/JVI.02346-12>.
21. Vanderlinden E., Vrancken B., Van Houdt J. et al. Distinct effects of T-705 (favipiravir) and ribavirin on influenza virus replication and viral RNA synthesis. Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60(11): 6679–91. <https://dx.doi.org/10.1128/AAC.01156-16>.
22. Arias A., Thorne L., Goodfellow I. Favipiravir elicits antiviral mutagenesis during virus replication in vivo. Elife. 2014; 3: e03679. <https://dx.doi.org/10.7554/eLife.03679>.

23. Балыкова Л.А., Грановская М.В., Заславская К.Я. с соавт. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020; 3: 16–29. [Balykova L.A., Granovskaya M.V., Zaslavskaya K.Ya. et al. New possibilities for targeted antiviral therapy for COVID-19. Results of a multicenter clinical study of the efficacy and safety of using the drug Areplivir. *Inktsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* = Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2020; 3: 16–29 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29>.
24. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия № 15 от 22.02.2022). Минздрав России. Доступ: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf) [дата обращения – 02.04.2022]. [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)» (version No. 15 of 22.02.2022). URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf) (date of access – 02.04.2022) [In Russ.]].
25. Клинические рекомендации. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов», Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов». 2022. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. ID: 724. Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724_1) [дата обращения – 02.04.2022]. [Clinical guidelines. Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults. National Scientific Society of Infectious Diseases, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. 2022. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. ID: 724. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724_1) (date of access – 02.04.2022) [In Russ.]].
26. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО. 2016; 249 с. [Sychev D.A. Polypharmacy in clinical practice: problem and solutions: a study guide. Moscow: Russian Medical Academy of Postgraduate Education 2016; 249 pp. [In Russ.]]. ISBN: 978-5-7249-2542-6.
27. COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis. February 18, 2020, Geneva, Switzerland. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/covid-19-therapeutic-trial-synopsis.pdf?sfvrsn=44b83344\\_1&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/covid-19-therapeutic-trial-synopsis.pdf?sfvrsn=44b83344_1&download=true) (date of access – 02.04.2022).

Поступила/Received: 23.12.2021

Принята в печать/Accepted: 14.04.2022



### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Елена Павловна Амон**, к.б.н., доцент кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38. E-mail: [amoner@rmapo.ru](mailto:amoner@rmapo.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5501-7325>

**Елена Владимировна Эсауленко**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, зав. лабораторией вирусных гепатитов ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». Адрес: 191167, г. Санкт-Петербург, ул. Миргородская, д. 3. E-mail: [eve-gpmu@mail.ru](mailto:eve-gpmu@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3669-1993>

**Алексей Викторович Таганов**, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов». Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: [matis87177@yandex.ru](mailto:matis87177@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>

**Мargarita Александровна Ширяева**, ординатор кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38. E-mail: [r.schiryayeva@yandex.ru](mailto:r.schiryayeva@yandex.ru)

**Елена Юрьевна Малинникова**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Адрес: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38. E-mail: [malinacgb@mail.ru](mailto:malinacgb@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5501-5707>

### ABOUT THE AUTHORS:

**Elena P. Amon**, PhD in Biology, associate professor of the Department of virology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125445, Moscow, 19/38 Belomorskaya Str. E-mail: [amoner@rmapo.ru](mailto:amoner@rmapo.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5501-7325>

**Elena V. Esaulenko**, Dr. med. habil., professor, head of the Department of infectious diseases of adults and epidemiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the Laboratory of viral hepatitis, Saint Petersburg Pasteur Institute. Address: 191167, Saint Petersburg, 3 Mirgorodskaya Str. E-mail: [eve-gpmu@mail.ru](mailto:eve-gpmu@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3669-1993>

**Alexey V. Taganov**, Dr. med. habil., professor of the Department of dermatovenerology with a course of cosmetology of the Faculty of Continuous Medical Education of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 117198, Moscow, 6 Miklukho-Maklaya Str. E-mail: [matis87177@yandex.ru](mailto:matis87177@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>

**Margarita A. Shiryayeva**, resident of the Department of virology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125445, Moscow, 19/38 Belomorskaya Str. E-mail: [r.schiryayeva@yandex.ru](mailto:r.schiryayeva@yandex.ru)

**Elena Y. Malinnikova**, Dr. med. habil., professor, head of the of the Department of virology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, leading researcher at the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Address: 125445, Moscow, 19/38 Belomorskaya Str. E-mail: [malinacgb@mail.ru](mailto:malinacgb@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5501-5707>

©Е.И. Веселова, Э.В. Карамов, Д.А. Кудлай, А.Г. Самойлова, Г.Д. Каминский, 2022

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У «НАИВНЫХ» ПАЦИЕНТОВ С ПОЗДНЕЙ СТАДИЕЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Е.И. ВЕСЕЛОВА<sup>1</sup>, Э.В. КАРАМОВ<sup>1</sup>, Д.А. КУДЛАЙ<sup>2,3</sup>, А.Г. САМОЙЛОВА<sup>1</sup>, Г.Д. КАМИНСКИЙ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» ФМБА, г. Москва

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)



**Аннотация.** При лечении пациентов со СПИДом антиретровирусная терапия (АРТ) должна иметь максимальную вирусологическую эффективность, способствовать быстрой иммунной реституции и быть метаболически благоприятной.

**Цель исследования** – определить эффективность и безопасность применения у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции схемы АРТ, имеющей три мишени воздействия.

**Материал и методы.** Проведено открытое проспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности лечения 110 ранее не леченных пациентов с ВИЧ-инфекцией стадии 4В (СПИД) с использованием схем АРТ, включавших препараты из трех и двух классов противовирусных средств для терапии ВИЧ-инфекции. Наблюдение выполнялось в течение 24 нед от момента начала АРТ.

**Результаты.** Через 24 нед АРТ при применении схемы, включавшей препараты из трех классов, средний уровень вирусной нагрузки (ВН) был значимо ниже (12 против 23 копий/мл,  $p=0,049$ ), а доля пациентов с неопределяемой ВН – выше (84,6 против 66,7%,  $p=0,028$ ), чем при использовании стандартной схемы АРТ (лечение препаратами из двух классов). Схема с препаратами из трех классов, по сравнению со стандартной схемой, обеспечивала более быстрый и интенсивный прирост CD4 Т-лимфоцитов: за первые 12 нед АРТ этот показатель составил 193,3 и 95,5 кл/мкл соответственно. Схема АРТ препаратами из трех классов, не включающая тенофовир, продемонстрировало хорошую переносимость, сопоставимую с препаратами для лечения вторичных заболеваний. Количество ДНК TREC до начала АРТ определяет прирост количества CD4 Т-лимфоцитов после начала лечения.

**Заключение.** Применение у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции схемы АРТ, состоящей из препаратов трех классов, продемонстрировало высокую эффективность и хороший профиль безопасности. Использование в качестве дополнительного маркера ДНК TREC позволяло прогнозировать прирост CD4 Т-лимфоцитов.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, синдром приобретенного иммунодефицита, эффективность антиретровирусной терапии, прирост CD4 Т-лимфоцитов, ДНК TREC.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Е.И. Веселова, Э.В. Карамов, Д.А. Кудлай, А.Г. Самойлова, Г.Д. Каминский. Эффективность и безопасность антиретровирусной терапии у «наивных» пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции.

Терапия. 2022; 3: 27–34.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.27-34>

## EFFICACY AND SAFETY OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN «NAIVE» PATIENTS WITH LATE STAGE OF HIV INFECTION

VESELOVA E.I.<sup>1</sup>, KARAMOV E.V.<sup>1</sup>, KUDLAY D.A.<sup>2,3</sup>, SAMOILOVA A.G.<sup>1</sup>, KAMINSKY G.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

<sup>2</sup>State Research Center «Institute of Immunology» of FMBA, Moscow

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University)

**Abstract.** In the treatment process of patients with AIDS, antiretroviral therapy (ART) should be of maximal virological efficacy, promote rapid immune restitution, and be metabolically favorable. The aim of the study is to determine the efficacy and safety of using a three targets-ART scheme in patients with advanced HIV infection.

**Material and methods.** An open prospective observational study of the efficacy and safety of treatment of 110 previously untreated patients with stage 4B HIV infection (AIDS) using ART schemes that included medicines from three and two classes of antiviral agents for HIV infection treatment was carried out. Observation was performed during 24 weeks from the ART start.

**Results.** After 24 weeks of ART, by using a scheme, including medicines of 3 classes, the mean viral load (VL) was significantly lower (12 copies/mL vs. 23 copies/mL,  $p=0,049$ ), and the proportion of patients with undetectable VL was higher (84,6% vs. 66,7%,  $p=0,028$ ) than with the standard ART scheme (treatment with medicines of two classes). The scheme with medicines from three classes, comparatively with the standard regimen, provided a faster and more intensive increase in CD4 T-lymphocytes: during the first 12 weeks of ART, this figure was 193,3 cells/mcL and 95,5 cells/mcL, respectively. A three-class ART scheme that did not include tenofovir demonstrated a good tolerance, which could be comparable to medicines for the treatment of secondary diseases. The amount of TREC DNA before starting ART determines the increase in the number of CD4 T-lymphocytes after the beginning of treatment.

**Conclusion.** Use of an ART scheme consisting of three classes of medicines in patients with advanced HIV infection has demonstrated a high efficacy and good safety profile. Use of TREC DNA as an additional marker made it possible to predict the increase in CD4 T-lymphocytes.

**Key words:** HIV infection, acquired immunodeficiency syndrome, efficacy of antiretroviral therapy, increase in CD4 T-lymphocytes, TREC DNA.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Veselova E.I., Karamov E.V., Kudlay D.A., Samoiloa A.G., Kaminsky G.D. Efficacy and safety of antiretroviral therapy in «naive» patients with late stage of HIV infection. *Therapy*. 2022; 3: 27–34.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.27-34>

## ВВЕДЕНИЕ

Лечение пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) имеет определенные сложности, связанные с необходимостью применения не только антиретровирусной терапии (АРТ) для подавления ВИЧ и нормализации иммунологических показателей, но и лечения вторичных заболеваний. Схема АРТ у этой категории больных должна иметь максимальную вирусологическую эффективность, способствовать быстрой иммунной реституции и быть метаболически благоприятной.

Подбор АРТ пациентам затруднен из-за необходимости учитывать межлекарственные взаимодействия с препаратами для лечения вторичных заболеваний [1]. В ранее проведенном исследовании показано, что на исход лечения пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез влияет не столько время начала АРТ или исходный уровень CD4 Т-лимфоцитов, сколько другие факторы, включающие потенциальные лекарственные взаимодействия, побочные эффекты от терапии, большое число одновременно применяемых лекарственных средств и тяжесть сопутствующего заболевания [2]. Применяемые схемы терапии с базовым препаратом из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) 1-го поколения (эфавиренз) имеют меньшую вирусологиче-

скую эффективность, чем схемы терапии с ингибиторами интегразы (ИИ). По сравнению с эфавирензом, через 48 нед терапии долутегравиrom или ралтегравиrom неопределяемый уровень вирусной нагрузки ВН отмечался чаще: отношение шансов (ОШ) 1,87 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,34–2,64) и 1,40 (ДИ: 1,02–1,96) соответственно [3]. При этом у ранее не получавших лечение пациентов, начавших АРТ на основе эфавиренза, чаще регистрировались побочные эффекты средней и тяжелой степени [4].

Применение АРТ на основе ралтегравира у пациентов, переключенных с других схем лечения, снижало уровень триглицеридов ( $p < 0,01$ ), в то время как трансаминазы печени, функция почек и уровень холестерина колебались, оставаясь в пределах нормальных значений, а у пациентов, ранее не получавших лечение, терапия этим препаратом существенно не влияла на функцию почек, печени и липидный профиль сыворотки крови [5] даже при значительном превышении дозы [6]. Лечение схемами АРТ на основе этравирин у ранее не получавших лечение пациентов к концу 48 нед терапии не демонстрировало существенных изменений общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов или глюкозы натощак [7].

В настоящем исследовании использовалась схема АРТ, имеющая три мишени воздействия (интегразу ВИЧ, обратную транскриптазу ВИЧ

при помощи нуклеозидного и нуклеозидного ингибиторов этого фермента) и состоящая из препаратов, которые не оказывают значимого воздействия на метаболические показатели.

**Цель исследования** – определить эффективность и безопасность применения у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции схемы АРТ, имеющей три мишени воздействия.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено открытое проспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности лечения 110 ранее не леченных пациентов с ВИЧ-инфекцией стадией 4В (СПИД). Наблюдение проводилось в течение 24 нед от момента начала АРТ. В зависимости от получаемой терапии пациенты были поделены на две группы:

- группа 1 (n=65): лечение тремя препаратами из трех классов – ИИ (ралтегравир), ННИОТ 2-го поколения (этравирин), нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (НИОТ – ламивудин);
- группа 2 (n=45): лечение тремя препаратами из двух классов (базовым препаратом и двумя препаратами из класса НИОТ).

Пациенты наблюдались в условиях инфекционного отделения федеральной клиники. В процессе лечения оценивалась динамика клинических (симптомы вторичных заболеваний), вирусологических (ВН), иммунологических (субпопуляции Т-лимфоцитов), метаболических показателей (креатинин, трансаминазы, холестерин, альбумин). Дополнительно изучалась динамика ДНК ТREC (кольцевых фрагментов ДНК, образующихся при созревании Т-лимфоцитов; в количественном выражении этот показатель служит маркером активности тимуса, позволяя оценить возможности восстановления количества CD4 Т-лимфоцитов) для выявления пациентов с риском иммунологической неэффективности.

Инструментальная и лабораторная диагностика вторичных инфекций включала следующие обследования (по показаниям):

- инструментальные исследования: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, ультразвуковое исследование почек и надпочечников, КТ органов брюшной полости с контрастированием, электрокардиография, фибробронхоскопия;
- лабораторные исследования: рутинные клинические и биохимические исследования, выявление генетического материала возбудителей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в различном биологическом материале (мокроте, бронхоальвеолярном лаваже, крови, моче, кале, ликворе), серологические исследования (выявление антител к токсоплазме, герпес-вирусам 1, 2, 4, 5, 6 типа), микробиологические исследования

(посев на микобактерию туберкулеза, нетуберкулезные микобактерии, неспецифическую микрофлору, грибы).

Оценка показателей осуществлялась до начала лечения и через каждые 12 нед АРТ. Первичной конечной точкой служила вирусологическая и иммунологическая эффективность АРТ. Вирусологическая эффективность определялась по среднему уровню ВН и доле пациентов, имевших неопределяемую ВН (РНК ВИЧ менее 50 копий/мл). Иммунологическая эффективность оценивалась по количеству и приросту CD4 Т-лимфоцитов.

Вторичной конечной точкой исследования была динамика дополнительных маркеров: количество ДНК ТREC на 105 лейкоцитов, метаболические показатели.

Уровень ВН, количество ДНК ТREC исследовались методом ПЦР в «реальном времени», количество CD4, CD8 Т-лимфоцитов – методом проточной цитометрии, общий анализ крови, биохимический анализ крови с использованием рутинных методик.

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакета статистических программ Excel, SPSS 23.0, использовались параметрические и непараметрические критерии. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Характеристика групп исследования

Основные демографические, клинические, вирусологические и иммунологические показатели в группах сравнения представлены в *таблице 1*.

Таблица 1. Характеристика групп 1 и 2 на старте лечения

| Характеристики  | Группа 1       | Группа 2       |
|---|----------------|----------------|
| Число пациентов   | 65             | 45             |
| Пол   | М – 41, Ж – 24 | М – 32, Ж – 13 |
| Средний возраст, лет                                    | 37,2±7,7       | 39,6±6,7       |
| Стадия ВИЧ-инфекции (по классификации В.И. Покровского) | 4В – 65        | 4В – 45        |
| Средний уровень CD4, кл/мкл                             | 190,6±209,8    | 159,4±168,2    |
| Средний уровень CD8, кл/мкл                             | 945,9±670,8    | 948,0±615,5    |
| Среднее соотношение CD4/CD8                             | 0,19±0,17      | 0,17±0,13      |
| Средний уровень ВН, ЛОГ10 копий/мл                      | 5,01±0,88      | 5,14±0,90      |

**Примечание:** ВН – вирусная нагрузка.

Группы были сопоставимы по возрасту пациентов ( $p=0,134$ ), полу ( $p=0,381$ ), стадии ВИЧ-инфекции (все пациенты имели стадию 4В), количеству CD4 Т-лимфоцитов ( $p=0,471$ ), CD8 Т-лимфоцитов ( $p=0,988$ ), соотношению CD4/CD8 ( $p=0,502$ ), уровню ВН ( $p=0,487$ ), а также по стартовому уровню метаболических показателей: АЛТ ( $p=0,773$ ), АСТ ( $p=0,940$ ), креатинина ( $p=0,955$ ), холестерина ( $p=0,479$ ), альбумина ( $p=0,148$ ), общего билирубина ( $p=0,587$ ), прямого билирубина ( $p=0,460$ ).

Все пациенты в обеих группах имели клинические проявления ВИЧ-инфекции (рис. 1).

Наиболее частым вторичным заболеванием в группе 1 была активная цитомегаловирусная инфекция (у 28 пациентов из 65), а в группе 2 – туберкулез (21 из 45). В группе 1 у 21,5% (14/65) пациентов имело место одно ассоциированное с ВИЧ-инфекцией заболевание, у 78,5% (51/65) – два и более. В группе 2 аналогичные показатели составляли 71,1% (32/45) и 28,9% (13/45). Вирусный гепатит С наблюдался у 16,9% (11/65) и 20% (9/45) пациентов, вирусный гепатит В – у 3,1% (2/65) и 2,2% (1/45) пациентов в группах 1 и 2 соответственно. В группе 2 был один случай гепатитов В+С.

Во всех случаях лечение пациентов начиналось с терапии вторичных заболеваний, АРТ присоединяли к концу второй недели лечения в соответствии с рекомендациями ВОЗ [8]. Большинство пациентов получало 5–6 препаратов и более.

В группе 1 52,3% (34/65) пациентов получали сульфаметоксазол + триметоприм (как с лечебной, так и профилактической целью), 38,5% (25/65) – ганцикловир, 4,6% (3/65) – валганцикловир, 36,9% (24/65) – противотуберкулезные препараты (ПТП), 12,3% (8/65) – ацикловир, 35,4% (23/65) – противогрибковые средства, 26,1% (17/65) – антибиотики широкого спектра действия, 9,2% (6/65) – средства терапии микобактериоза (кларитромицин, рифабутин, левофлоксацин или моксифлоксацин, этамбутол), 1,5% (1/65) – липосомальный доксорубин, 13,8%

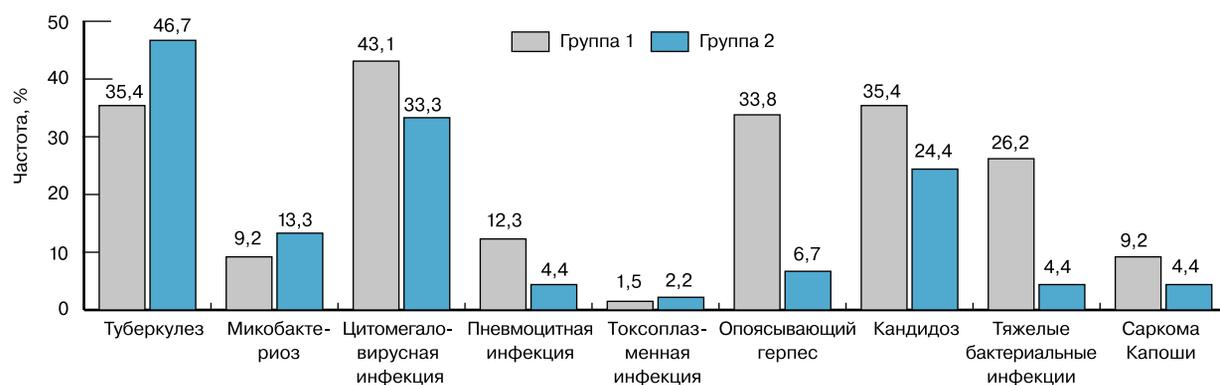
(9/65) – средство химиопрофилактики туберкулеза (изониазид). В группе 2 пациенты в 46,7% (21/45) случаев получали ПТП, в 31,1% (14/45) – ганцикловир, в 4,4% (2/45) – валганцикловир, в 24,4% (11/45) – сульфаметоксазол+триметоприм, в 24,4% (11/45) – противогрибковые средства, в 6,7% (3/45) – ацикловир, в 4,4% (2/45) – антибиотики широкого спектра действия, в 13,3% (6/45) – средства терапии микобактериоза (кларитромицин, рифабутин, левофлоксацин или моксифлоксацин, этамбутол), в 2,2% (1/45) – средство химиопрофилактики туберкулеза (изониазид).

В группе 1 все пациенты получали единую схему АРТ. В группе 2 базовым препаратом в схеме у 13,3% (6/45) пациентов служил ННИОТ 1-го поколения, у 37,8% (17/45) – ингибитор протеазы (в двух случаях – дарунавир, бустированный ритонавиром, в остальных – лопинавир, бустированный ритонавиром), у 48,9% (24/45) – ИИ. У 93,3% случаев (42/45) в состав нуклеозидной основы входил тенофовир, в 6,7% (3/45) вместо него использовался абакавир.

#### Динамика клинических проявлений ВИЧ-инфекции

За период наблюдения летальных исходов у пациентов в группах исследования не было. В 38,5% (25/65) случаев в группе 1 и в 33,3% (15/45) в группе 2 ( $p=0,583$ ) отмечался полный регресс симптомов вторичных заболеваний, в 56,9% (37/65) и 62,2% (28/45) случаев ( $p=0,579$ ) – уменьшение симптомов вторичных заболеваний, в 4,6% (3/65) и 4,4% (2/45) случаев ( $p=0,967$ ) – отсутствие выраженной динамики (в обеих группах все случаи микобактериальной инфекции). Синдром восстановления иммунной системы (СВИС) регистрировался у 3,1% (2/65) и 2,2% (1/65) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно ( $p=0,787$ ). На фоне коррекции терапии вторичных заболеваний проявления СВИС у пациентов обеих групп были купированы. Различий в клинических исходах по окончании 24 нед терапии между группами не было.

Рис. 1. Вторичные заболевания у пациентов в 1 и 2 группах

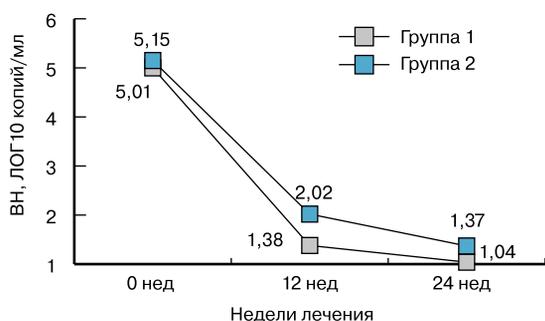


### Динамика вирусологических показателей

У пациентов обеих групп ВН критически снижались в течение первых 12 нед АРТ до уровня 1,38 ЛОГ 10 копий/мл и 2,02 ЛОГ 10 копий в группах 1 и 2 соответственно ( $p=0,004$ ), затем темпы снижения замедлялись. Через 24 нед АРТ средний уровень ВН составил 1,04 и 1,37 ЛОГ10 копий/мл в группах 1 и 2 соответственно ( $p=0,049$ ), неопределяемый уровень ВН отмечался у 55 пациентов (84,6%) в группе 1 и у 30 (66,7%) в группе 2 ( $p=0,028$ ). У остальных пациентов в группе 1 ВН колебалась в пределах 1,7–2,0 ЛОГ 10 копий/мл (50–100 копий/мл), в группе 2 – 1,7–2,95 ЛОГ 10 копий/мл (50–890 копий/мл; рис. 2).

Через 24 нед АРТ в 1-й группе исследования средний уровень ВН был значимо ниже, а доля пациентов с неопределяемой ВН – выше. Подавление репликации вируса достигалось быстрее и в большем числе случаев при лечении схемой с тремя точками приложения.

Рис. 2. Уровень вирусной нагрузки у пациентов 1 и 2 групп



Примечание: ВН – вирусная нагрузка.

### Динамика иммунологических показателей

После начала АРТ в обеих группах наблюдалось повышение среднего количества CD4 Т-лимфоцитов. Среднее количество CD8 Т-лимфоцитов повышалось в течение первых 12 нед АРТ и снижалось к концу 24-й недели АРТ (рис. 3).

Рост обеих субпопуляций Т-лимфоцитов в течение первых 12 нед АРТ был связан с восстановлением угнетенного Т-клеточного ростка. Средний прирост как CD4 Т-лимфоцитов, так и CD8 Т-лимфоцитов был более значительным в группе 1 (табл. 2).

Среднее соотношение CD4/CD8 повышалось с 0,19 до 0,38 (+0,19;  $p < 0,001$ ) в группе 1 и с 0,17 до 0,35 (+0,18;  $p < 0,001$ ) в группе 2.

Схема АРТ с тремя точками приложения по сравнению со стандартной схемой с двумя точками приложения обеспечивала более быстрый и интенсивный рост субпопуляций Т-лимфоцитов.

### Динамика метаболических показателей

Уровень АЛТ, АСТ, креатинина, холестерина, общего и прямого билирубина в группах оценивался на старте лечения и через 24 нед лечения (табл. 3). До начала терапии группы были сопоставимы по уровню всех вышеуказанных показателей.

За 24 нед АРТ в 1-й группе средние уровни АЛТ, АСТ, креатинина, общего и прямого билирубина, несмотря на сложные межлекарственные взаимодействия и большое количество применяемых препаратов, значимо не изменялись. Отмечался прирост холестерина, однако средний уровень этого показателя за пределы нормальных значе-

Рис. 3. Среднее количество CD4 (а) и CD8 (б) Т-лимфоцитов в 1 и 2 группах

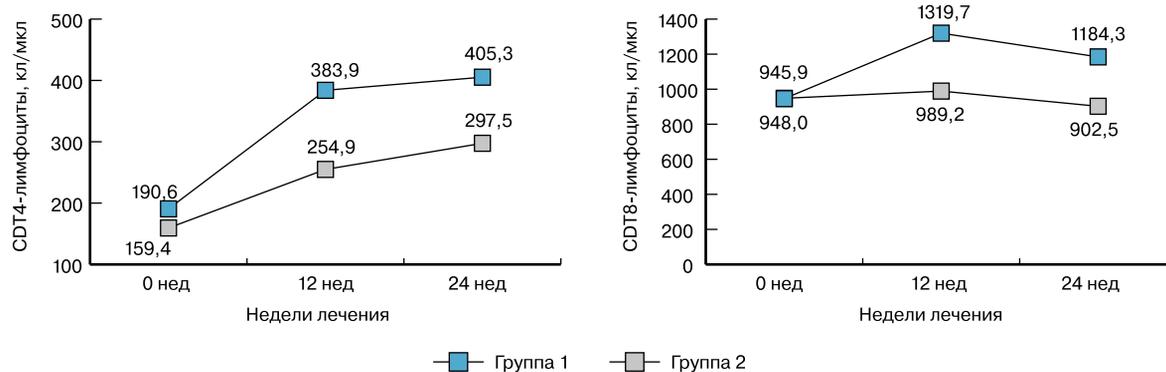


Таблица 2. Изменение среднего количества субпопуляций Т-лимфоцитов в группах 1 и 2

| Показатель прироста | Группа | 0–12 нед | 12–24 нед | $p_{0-12}$ | $p_{12-24}$ |
|---------------------|--------|----------|-----------|------------|-------------|
| CD4, кл/мкл         | 1      | 193,3    | 21,2      | <0,001     | 0,317       |
|                     | 2      | 95,5     | 42,6      | 0,002      | 0,164       |
| CD8, кл/мкл         | 1      | 373,8    | -135,4    | <0,001     | 0,712       |
|                     | 2      | 41,2     | -86,7     | 0,067      | 0,436       |

ний не выходил. К концу 24 нед терапии 8 пациентов (12,3%) имели уровень холестерина выше 5,5 ммоль/л, при этом в 4 случаях его уровень был выше нормы и до начала лечения. Наблюдалось возрастание среднего уровня альбумина. Таким образом, прирост холестерина был связан с улучшением белково-синтетической функции печени.

После аналогичного срока АРТ во 2-й группе уровни АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина, альбумина, холестерина значимо не изменялись. В то же время отмечалось повышение среднего уровня креатинина, что было обусловлено включением в стандартную схему лечения у практически 100% пациентов препарата тенофовир, который может оказывать негативное воздействие на почки. Применение схемы с тремя точками приложения, не включающей тенофовир, продемонстрировало хорошую переносимость, сопоставимую с препаратами для лечения вторичных заболеваний.

#### *Динамика ДНК TREC в ходе антиретровирусной терапии*

На старте лечения у пациентов отмечались значительные колебания ДНК TREC – от 0 до 139 копий/ $10^5$  лейкоцитов. Медиана ДНК TREC находилась на уровне 27,6 копий/ $10^5$  лейкоцитов, что было на порядок ниже показателей у здоровых взрослых. Среднее количество ДНК TREC составило 51,1 копий/ $10^5$  лейкоцитов.

Количество CD4 Т-лимфоцитов через 12 и 24 нед было переменным и определялось количеством ДНК TREC до начала лечения ( $R_{xy}=0,583$ ,  $p=0,002$  и  $R_{xy}=0,637$ ,  $p=0,008$ ). Кроме того, прирост количества CD4 Т-лимфоцитов по окончании первых 12 нед АРТ также определялся этим показателем ( $R_{xy}=0,523$ ,  $p=0,007$ ).

У пациентов при стартовом количестве TREC менее среднего (51,1 копий/ $10^5$  лейкоцитов) среднее количество CD4 Т-лимфоцитов через 12 нед АРТ было ниже по сравнению с пациентами, которые имели на старте количество TREC, равное среднему уровню или больше. Аналогичная тенденция отмечалась и через 24 нед АРТ (табл. 4).

Количество ДНК TREC до начала лечения позволяло прогнозировать количество CD4 Т-лимфоцитов через 12 и 24 нед АРТ, а также их прирост за первые 12 нед терапии. Таким образом, ДНК TREC может быть использовано для прогноза динамики CD4 Т-лимфоцитов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией в поздней стадии схемой АРТ препаратами из трех разных классов (группа 1) демонстрировало более высокую вирусологическую эффективность по сравнению со стандартной схемой АРТ из двух разных классов (группа 2): через 24 нед терапии доля пациентов с неопределяемым уровнем ВН составила 84,6 и 66,7% соответственно ( $p=0,028$ ). Увеличение количества CD4 Т-лимфоцитов происходило в течение первых 12 нед АРТ в обеих группах, более значимый рост отмечался в группе 1. Значимое увеличение CD8 Т-лимфоцитов за этот же период АРТ отмечалось только в группе 1, колебания количества CD8 Т-лимфоцитов на указанный период значимыми не были. Установлена совместимость терапии препаратами из трех различных классов с препаратами для лечения туберкулеза основного и резервного ряда (при условии замены рифампицина на рифабутин), равно как и со средствами для

Таблица 3. Метаболические показатели у пациентов групп 1 и 2

| Показатель       | Группа 1   |                |       | Группа 2   |                |       |
|------------------|------------|----------------|-------|------------|----------------|-------|
|                  | До лечения | 24 нед лечения | p     | До лечения | 24 нед лечения | p     |
| АЛТ              | 42         | 27             | 0,193 | 38         | 32             | 0,155 |
| АСТ              | 42         | 28             | 0,054 | 41         | 34             | 0,052 |
| Альбумин         | 36,6       | 44,9           | 0,001 | 39         | 41             | 0,162 |
| Креатинин        | 75,5       | 78,7           | 0,368 | 75,3       | 86,6           | 0,001 |
| Холестерин       | 4,1        | 4,7            | 0,001 | 4,8        | 4,5            | 0,063 |
| Общий билирубин  | 10,3       | 10,1           | 0,128 | 8,5        | 6,8            | 0,101 |
| Прямой билирубин | 6,1        | 4,8            | 0,161 | 4,2        | 3,1            | 0,107 |

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Таблица 4. Динамика CD4 Т-лимфоцитов у пациентов с разным количеством TREC на старте

| Показатель         | CD4                 |       | CD4                 |       | CD4                 |       |
|--------------------|---------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|-------|
|                    | Т-лимфоциты, кл/мкл | p     | Т-лимфоциты, кл/мкл | p     | Т-лимфоциты, кл/мкл | p     |
| Срок АРТ           | 0 нед               |       | 12 нед              |       | 24 нед              |       |
| При TREC <среднего | 153,1               | 0,109 | 243,5               | 0,046 | 276,8               | 0,014 |
| При TREC ≥среднего | 196,6               |       | 397,6               |       | 423,3               |       |

лечения МАК-инфекции, пневмоцистной пневмонии и цитомегаловирусной инфекции.

Наши данные сопоставимы с наблюдениями некоторых зарубежных авторов.

Терапевтические концентрации этривирин и ралтегравира (при их совместном приеме) регистрировались в крови практически во всех случаях, что способствовало достижению вирусологической эффективности более, чем у 90% пациентов. Длительный период полувыведения этривирин и более высокая несвязанная фракция ралтегравира (57%) обеспечивали адекватные концентрации препаратов в половых органах. Ралтегравири и этривирин обладают хорошими взаимодополняющими фармакокинетическими профилями и могут одновременно использоваться в схемах лечения [9].

В последнее время для лечения ВИЧ-инфекции стали применяться схемы, содержащие один НИОТ (не тенофовир) вместо двух или вообще не содержащие нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы [10–13]. Традиционно схемы АРТ имеют две точки приложения при воздействии на вирус: ингибирование одного из ферментов ВИЧ базовым препаратом в схеме и ингибирование обратной транскриптазы средствами, входящими в «нуклеозидную» основу. Материалы проведенного исследования показали возможности воздействия на вирус путем применения схемы АРТ с тремя точками воздействия: ингибирование двух ферментов ВИЧ двумя базовыми препаратами и ингибирование обратной транскриптазы препаратом из группы НИОТ.

Оценка количества ДНК ТREC в ранее выполненных исследованиях продемонстрировала, что этот показатель может служить ранним маркером последующей динамики CD4 Т-лимфоцитов у пациентов с иммунодефицитом. В нашем исследовании также показано, что ДНК ТREC до начала АРТ определяет прирост количества CD4 Т-лимфоцитов после начала лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Пациенты с поздней стадией ВИЧ-инфекции, направленные из различных регионов России на госпитализацию в стационар федеральной клиники, имели от 1 до 4 сопутствующих заболеваний, получали лечение 5–6 препаратами.

2. Терапия ВИЧ-инфекции препаратами из трех классов (ИИ, ННИОТ 2-го поколения, НИОТ) продемонстрировала большую вирусологическую, иммунологическую эффективность по сравнению со стандартной схемой АРТ, состоящей из препаратов двух классов (ИП и два НИОТ, ННИОТ 1-го поколения и два НИОТ, ИИ и два НИОТ).

3. Поражение иммунной системы, сопровождающееся снижением количества CD4 Т-лимфоцитов, ведет к истощению Т-клеточного неогенеза, которое проявляется снижением пролиферативной активности костного мозга и тимуса.

4. Количество ДНК ТREC позволяет прогнозировать темпы восстановления уровня CD4 Т-лимфоцитов на проводимой терапии.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Regazzi M., Carvalho A.C., Villani P., Matteelli A. Treatment optimization in patients co-infected with HIV and Mycobacterium tuberculosis infections: Focus on drug-drug interactions with rifamycins. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53(6): 489–507. <https://dx.doi.org/10.1007/s40262-014-0144-3>.
2. Djimeu E.W., Heard A.C. Treatment of HIV among tuberculosis patients: A replication study of timing of antiretroviral therapy for HIV-1-associated tuberculosis. *PLoS One.* 2019; 14(2): e0210327. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0210327>.
3. Kanters S., Vitoria M., Doherty M. et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic re-view and network meta-analysis. *Lancet HIV.* 2016; 3(11): e510–e520. [https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30091-1](https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30091-1).
4. Cao W., Hsieh E., Li T. Optimizing treatment for adults with HIV/AIDS in China: Successes over two decades and remaining challenges. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2020; 17(1): 26–34. <https://dx.doi.org/10.1007/s11904-019-00478-x>.
5. Rizzardo S., Lanzafame M., Lattuada E. et al. Efficacy and safety of abacavir/lamivudine with raltegravir in treatment-experienced and treatment-naïve patients with HIV-1 infection: an observational, retrospective, multicentre study. *Int J STD AIDS.* 2019; 30(5): 467–71. <https://dx.doi.org/10.1177/0956462418817049>.
6. Hosoda T., Uehara Y., Naito T. An HIV-infected patient with no serious adverse events after overdosing on raltegravir. *Intern Med.* 2020; 59(2): 285–87. <https://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.3498-19>.
7. Floris-Moore M.A., Mollan K., Wilkin A.M. et al. Antiretroviral activity and safety of once-daily etravirine in treatment-naïve HIV-infected adults: 48-week results. *Antivir Ther.* 2016; 21(1): 55–64. <https://dx.doi.org/10.3851/IMP2982>.
8. World Health Organization. Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. March 2021. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022232> (date of access – 02.04.2022).
9. Le M.P., Valantin M.A., Assoumou L. et al. Lack of a clinically significant pharmacokinetic interaction between etravirine and raltegravir using an original approach based on drug metabolism, protein binding, and penetration in seminal fluid: A pharmacokinetic substudy of the ANRS-163 ETRAL study. *Pharmacotherapy.* 2019; 39(4): 514–20. <https://dx.doi.org/10.1002/phar.2242>.
10. Mussini C., Lorenzini P., Cozzi-Lepri A. et al. Switching to dual/monotherapy determines an increase in CD8+ in HIV-infected individuals: An observational cohort study. *BMC Med.* 2018; 16(1): 79. <https://dx.doi.org/10.1186/s12916-018-1046-2>.
11. Cahn P., Rolon M.J., Figueroa M.I. et al. Dolutegravir–lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naïve patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. *J Int AIDS Soc.* 2017; 20(1): 21678. <https://dx.doi.org/10.7448/IAS.20.01.21678>.

12. Libre J.M., Hung C.C., Brinson C. et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir–rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: Phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet*. 2018; 391(10123): 839–49. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33095-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33095-7).
13. Aaron L., Saadoun D., Calatroni I. et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: A comprehensive review. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10(5): 388–98. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00758.x>.

Поступила/Received: 09.01.2021

Принята в печать/Accepted: 13.04.2022

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Елена Игоревна Веселова**, научный сотрудник научного отдела инфекционной патологии ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2. E-mail: drveselovae@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4339-126X>

**Эдуард Владимирович Карамов**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научного отдела инфекционной патологии ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2. E-mail: karamov2004@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1162-118X>

**Дмитрий Анатольевич Кудлай**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» ФМБА, профессор кафедры фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. E-mail: D624254@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

**Анастасия Геннадьевна Самойлова**, д.м.н., первый зам. директора ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2. E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

**Григорий Дмитриевич Каминский**, д.м.н., руководитель научного отдела инфекционной патологии ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2. E-mail: gregkaminski.gk@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3016-6920>

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Elena I. Veselova**, researcher at the Scientific Department of infectious pathology, ФГБУ Scientific Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 4/2 Dostoevskogo Str. E-mail: drveselovae@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4339-126X>

**Eduard V. Karamov**, Dr. med. habil., professor, chief researcher at the Scientific Department of infectious pathology, ФГБУ Scientific Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 4/2 Dostoevskogo Str. E-mail: karamov2004@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1162-118X>

**Dmitry A. Kudlay**, Dr. med. habil., professor, chief researcher at the Laboratory of personalized medicine and molecular immunology No. 71, State Research Center «Institute of Immunology» of FMBA, professor of the Department of pharmacology of the Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 115522, Moscow, 24 Kashirskoe Highway. E-mail: D624254@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

**Anastasia G. Samoilova**, Dr. med. habil., first deputy director of Scientific Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 4/2 Dostoevskogo Str. E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

**Grigory D. Kaminsky**, Dr. med. habil., head the Scientific Department of infectious pathology, ФГБУ Scientific Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 4/2 Dostoevskogo Str. E-mail: gregkaminski.gk@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3016-6920>

© Коллектив авторов, 2022

# АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПЕРВИЧНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИЧ-1 К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Д.В. КАПУСТИН<sup>1, 2</sup>, Е.И. КРАСНОВА<sup>1, 2</sup>, М.Р. ХАЛИКОВ<sup>3</sup>, Л.Л. ПОЗДНЯКОВА<sup>2</sup>, Н.И. ХОХЛОВА<sup>1, 2</sup>,  
Л.В. МАКСИМЕНКО<sup>3</sup>, В.Е. ЕКУШОВ<sup>3</sup>, А.В. ТОТМЕНИН<sup>3</sup>, Н.М. ГАШНИКОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup>ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница № 1», г. Новосибирск

<sup>3</sup>ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область



**Аннотация.** Своевременное выявление вариантов ВИЧ, устойчивых к антиретровирусным препаратам (АРП), и коррекция линии терапии позволяют предотвратить формирование мутаций.

**Цель** – изучить распространенность первичной резистентности ВИЧ-1 к АРП у больных с ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области в 2021 г.

**Материал и методы.** Обследованы 119 больных с впервые установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» в возрасте от 22 до 66 лет, наблюдавшихся в ГКБ № 1 г. Новосибирска в 2021 г. Проведено исследование нуклеотидной последовательности фрагментов генома ВИЧ-1, кодирующих протеазу и обратную транскриптазу вируса, определен генотип ВИЧ-1 и выполнен анализ наличия мутаций, связанных с развитием резистентности вируса к АРП.

**Результаты.** В числе 119 обследованных больных ВИЧ-инфекцией преобладали мужчины – 68,1%. Доминировал половой гетеросексуальный путь передачи ВИЧ-инфекции – 61,3%. При генотипировании ВИЧ-1 у 110 больных выявлено 6 генетических вариантов ВИЧ: субтип А6 (12,7%), субтип В (1,8%), CRF63\_02A6 (80,9%), CRF01\_AE (1,8%), CRF02\_AGFSU (0,9%) и два варианта уникальных рекомбинантных ВИЧ (URF), образованных с участием субтипа А6 и CRF63\_02A6 (по 0,9%). Согласно основному перечню мутаций, подлежащих надзору за первичной резистентностью ВИЧ-1, обнаружено 16 резистентных вариантов ВИЧ-1 – у 13,4% от исследуемой группы больных. По совокупности всех выявленных мутаций (в том числе подлежащих надзору) первично резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены в 19,3% случаев (n=23 из 119). Чаще других регистрировались изолированные мутации к препаратам из группы ННИОТ – в 61,0% (n=14 из 23); изолированные мутации к НИОТ отмечались у 21,8% (n=5 из 23), сочетание мутаций к НИОТ + ННИОТ – у 12,9% (n=3 из 23), к ИП + ННИОТ – у 4,3% больных (n=1 из 23). У пациентов с мутациями резистентности ВИЧ (n=23) наиболее часто встречалась K103N – одна (30,6%) и в сочетании с P225H или с K70T (по 4,3%). Наиболее часто высокий уровень устойчивости выявлялся к АРП группы ННИОТ – эфавирензу (7,5%) и невирапину (8,4%). Средний уровень устойчивости в единичных случаях был зарегистрирован к этравирину, рилпивирину и эфавирензу (по 0,8%).

**Заключение.** Среди наивных ВИЧ-инфицированных распространенность первичной резистентности ВИЧ-1 к АРП соответствует среднему уровню для территорий России – 13,4%. Среди мутаций резистентности ВИЧ (n=23) наиболее часто встречалась K103N – одна (30,6%) и в сочетании с P225H и K70T (по 4,3%).

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, СПИД, резистентность, антиретровирусные препараты, мутации.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии Вектор» Роспотребнадзора.

**Для цитирования:** Д.В. Капустин, Е.И. Краснова, М.Р. Халиков, Л.Л. Позднякова, Н.И. Хохлова, Л.В. Максименко, В.Е. Екушов, А.В. Тотменин, Н.М. Гашникова. Анализ распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам в Новосибирской области. Терапия. 2022; 3: 35–41.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.35-41>

# ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF HIV-1 PRIMARY RESISTANCE TO ANTIRETROVIRAL MEDICINAL AGENTS IN NOVOSIBIRSK REGION

KAPUSTIN D.V.<sup>1, 2</sup>, KRASNOVA E.I.<sup>1, 2</sup>, KHALIKOV M.R.<sup>3</sup>, POZDNYAKOVA L.L.<sup>2</sup>, KHOKHLOVA N.I.<sup>1, 2</sup>, MAKSIMENKO L.V.<sup>3</sup>, EKUSHOV V.E.<sup>3</sup>, TOTMENIN A.V.<sup>3</sup>, GASHNIKOVA N.M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

<sup>2</sup>City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk

<sup>3</sup>State Scientific Center for Virology and Biotechnology Vector of Rospotrebnadzor, Koltsovo industrial community, Novosibirsk region

**Abstract.** Timely detection of HIV variations resistant to antiretroviral medicines (ARM) and correction of the therapeutic direction can prevent the formation of mutations.

**The aim** of the research is to study the prevalence of primary HIV-1 resistance to ARM in patients with HIV infection in Novosibirsk region in 2021.

**Material and methods.** We examined 119 patients with newly diagnosed HIV infection aged 22 to 66 years old, who were observed in city clinical hospital No.1 in Novosibirsk in 2021. The nucleotide sequence of HIV-1 genome fragments encoding the protease and reverse transcriptase of the virus was studied, the HIV-1 genotype was determined, and the analysis for the presence of mutations associated with the development of virus resistance to ARM was made.

**Results.** Among the 119 examined patients with HIV infection, males predominated – 68,1%. Among the ways of HIV infection transmission heterosexual transmission dominated – 61,3%. HIV-1 genotyping revealed 6 HIV genetic variants in 110 patients: subtype A6 (12,7%), subtype B (1,8%), CRF63\_02A6 (80,9%), CRF01\_AE (1,8%), CRF02\_AGFSU (0,9%) and two variants of unique recombinant HIV (URF) formed with the participation of subtype A6 and CRF63\_02A6 (0,9% each). According to the main list of mutations subject to surveillance for primary HIV-1 resistance, 16 resistant variants of HIV-1 were found – in 13,4% of the study group of patients. Based on the totality of all identified mutations (including those subject to surveillance), primary resistant variants of HIV-1 were detected in 19,3% of cases (n=23 from 119). More often than others, isolated mutations to drugs from the NNRTI group were registered – in 61,0% (n=14 from 23); isolated mutations to NRTIs were fixed in 21,8% (n=5 of 23), combination of mutations to NRTIs + NNRTIs in 12,9% (n=3 of 23), mutations to PIs + NNRTIs in 4,3% of patients (n=1 from 23). In patients with HIV resistance mutations (n=23), K103N was most common – alone (30,6%) and in combination with P225H or K70T (4,3% each). Most often, a high level of resistance was detected to ARPs of the NNRTI group – efavirenz (7,5%) and nevirapine (8,4%). The average level of resistance in isolated cases was registered to etravirine, rilpivirine and efavirenz (0,8% each).

**Conclusion.** Among the naive HIV-infected, the prevalence of primary HIV-1 resistance to ART corresponds to the average level for the territories of Russia – 13,4%. Among HIV resistance mutations (n=23), K103N was the most common one (30,6%) and also in combination with P225H and K70T (4,3% each).

**Key words:** HIV infection, AIDS, resistance, antiretroviral medicinal agents, mutations.

**The authors declare no conflict of interests.** The work was carried out within the framework state task of the State Scientific Center for Virology and Biotechnology Vector of Rospotrebnadzor.

**For citation:** Kapustin D.V., Krasnova E.I., Khalikov M.R., Pozdnyakova L.L., Khokhlova N.I., Maksimenko L.V., Ekushov V.E., Totmenin A.V., Gashnikova N.M. Analysis of the prevalence of HIV-1 primary resistance to antiretroviral medicinal agents in Novosibirsk region. *Therapy*. 2022; 3: 35–41.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.35-41>

## ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция остается одной из глобальных проблем мирового здравоохранения. За все время существования пандемии ВИЧ-инфекции от нее и ее осложнений в мире скончалось около 33 млн человек (по состоянию на 20 ноября 2020 г.) [1]. Всего в мире проживает 37,7 млн человек с ВИЧ-инфекцией (по данным ЮНЭЙДС

на 2020 г.), а к наиболее пораженным регионам относятся страны Африки (25,7 млн человек) [1]. По данным справки Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД (ФНМЦ СПИД) на 30 июня 2021 г., среди граждан России зарегистрировано 1 122 879 человек с подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция».

С помощью современных антиретровирусных препаратов (АРП), направленных на ингибирование

ние различных ферментов вируса, удается быстро подавить репликацию ВИЧ и улучшить состояние пациентов, но сложная структурная организация вируса позволяет ему быстро адаптироваться к действию противовирусных средств. В последние 10 лет отмечается рост устойчивости ВИЧ к химиопрепаратам. Передача устойчивых к лекарственным препаратам штаммов ВИЧ-1 пациентам, ранее не получавшим антиретровирусную терапию (АРТ), приводит к неэффективности проводимой им линии терапии и прогрессированию заболевания [2, 3]. В соответствии с данными Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в странах Западной Европы и США уровень первичной резистентности ВИЧ составляет 12–23%, в частности, в США 19–23%, Франции и Великобритании – 14%, Нидерландах – 13%, Испании 12% [4].

Распространенность лекарственной устойчивости у пациентов без опыта приема АРП в России (по данным ФНМЦ СПИД) следующая: в Дальневосточном федеральном округе – 7,6%, в Сибирском – 7,0%, Уральском – 1,7%, Северо-Западном – 3,9%, Центральном – 5,7%, Приволжском – 2,8%, Южном – 5,1%. Наиболее часто встречающиеся мутации к препаратам из класса ингибиторов протеазы – M46I/L, I58V, к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) – M184V/I, M41L, к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ) – K103N, G190S, K103S [5,6,7].

Своевременное выявление вариантов ВИЧ, устойчивых к АРП, и коррекция линии терапии позволяют предотвратить формирование мутаций. Установлено, что новые мутации увеличивают степень резистентности и формируют перекрестную лекарственную устойчивость к другим препаратам этого же класса [3, 8]. Учитывая увеличение охвата ВИЧ-инфицированных диспансерным наблюдением и АРТ, все большее число впервые выявленных больных оказываются инфицированными резистентными штаммами. В связи с этим целью нашего исследования стало изучение распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к АРТ у больных с ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области в 2021 г.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено обследование 119 больных с впервые установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» в возрасте от 22 до 66 лет, наблюдавшихся в период с мая по декабрь 2021 г. в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска. В исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше на любой стадии ВИЧ-инфекции без опыта АРТ.

У всех больных оценивались эпидемиологические данные: путь инфицирования, показания к обследованию, группа риска.

На базе ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» проводилось выделение РНК ВИЧ-1 из 250 мкл плазмы крови с использованием набора «ДельтаМаг ВГВ/ВГС/ВИЧ» (С-8893, «Вектор-Бест», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Для получения вирус-специфического фрагмента, кодирующего область протеазы-ревертазы вируса (PR-RT, протяженностью 1300 нт), применяли схему гнездовой полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием лабораторного набора праймеров. Первый раунд амплификации проводили с применением лиофилизированного набора «РеалБест Мастер микс ОТ» («Вектор-Бест», Россия), а второй – с БиоМастер HS-Тaq ПЦР-Color (2×) («БиоЛабМикс», Россия). Последовательность нуклеотидов полученных фрагментов определяли методом прямого секвенирования по обеим цепям с помощью автоматического генетического анализатора ABI PRISM 3130xl DNA Analyzer (Applied Biosystems, США). Расшифрованные нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 собирали и редактировали в программе Sequencher 4.1 Software (GeneCodes Corporation, Ann Arbor, MI, USA) и сравнивали с соответствующими референс-последовательностями различных субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ-1 из международной базы данных (LosAlamosHIV-1 database) с применением программ ClustalW Multiple alignment и BioEdit software 7.2.5 [9]. Филогенетический анализ выполняли с помощью MEGA 6.0.6, используя метод объединения ближайших соседей (neighboroiningmethod, NJ) на основе двухпараметрической модели Кимуры [10]. Статистическую значимость топологии филогенетического дерева оценивали через анализ бутстрепов. С использованием интернет-ресурса jpHMM ([http://jphmm.gobics.de/submission\\_hiv.html](http://jphmm.gobics.de/submission_hiv.html)) были исследованы возможные мозаичные последовательности и выявлены уникальные рекомбинантные (URF) вирусы. Анализ наличия мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью ВИЧ-1, проводили с помощью специализированного интернет-ресурса (<https://hivdb.stanford.edu>). Анализ мутаций, связанных с резистентностью ВИЧ-1 к лекарственным препаратам, осуществляли на основе рекомендаций ВОЗ по эпиднадзору за перечнем мутаций лекарственной устойчивости [11, 12].

Статистический анализ данных проводился посредством программы STATISTICA 10. Различия частотных характеристик качественных переменных оценивали с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия средних значений количественных показателей определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для количественной оценки статистического изучения связи между явлениями применялся коэффициент корреляции Спирмена.

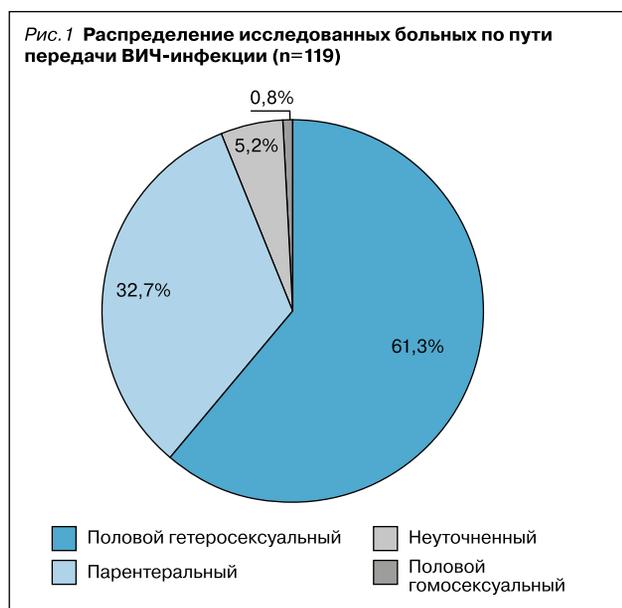
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 119 обследованных пациентов преобладали мужчины – 68,1% (n=81). Возраст пациентов составил в среднем 39,4±2,95 лет. По результатам эпидемиологического расследования установлено, что у 119 больных доминировал половой гетеросексуальный путь передачи ВИЧ-инфекции – 61,3%. На долю парентерального пути инфицирования (внутривенное введение наркотиков) пришлось 32,7% случаев, полового гомосексуального пути – 0,8%, неуточненного пути – 5,2% (рис. 1).

Интересно отметить, что у мужчин достоверно чаще регистрировался парентеральный путь передачи ВИЧ-инфекции – в 40,7% случаев (n=33 из 81) против 15,8% (n=6 из 38) у женщин (p < 0,05; точный критерий Фишера (двусторонний)).

У 110 больных было выполнено генотипирование ВИЧ-1 и выявлено 6 генетических вариантов ВИЧ: субтип А6 (12,7%), субтип В (1,8%), CRF63\_02A6 (80,9%), CRF01\_AE (1,8%), CRF02\_AGFSU (0,9%) и два варианта уникальных рекомбинантных ВИЧ (URF), образованных с участием субтипа А6 и CRF63\_02A6 (по 0,9%). Лица, у которых были выделены URF ВИЧ-1, являлись потребителями инъекционных наркотических препаратов (ЛУИН). Вариант ВИЧ-1 CRF01\_AE, близкий к вирусам из Китая и обладающий высоким уровнем резистентности к эфавирензу, невирапину и средним к доравирину, был обнаружен у мужчины 23 лет, который посещал Среднюю Азию. ВИЧ-1 CRF01\_AE, кластеризующийся с вирусами из Таиланда и Вьетнама, был выявлен у мужчины 62 лет, инфицированного при гетеросексуальных контактах, но не выезжавшего за рубеж.

Среднеазиатский ВИЧ-1 CRF02\_AGFSU был найден у женщины 56 лет, инфицированной половым путем.



Согласно основному перечню мутаций, подлежащих надзору за первичной резистентностью ВИЧ-1 (МР «Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам от 20.08.2013»), обнаружено 16 резистентных вариантов ВИЧ-1, т.е. 13,4% от всей исследуемой группы больных. По совокупности всех выявленных мутаций (в том числе подлежащих надзору) первично резистентные варианты ВИЧ-1 были выявлены в 19,3% случаев (n=23 из 119). Чаще других регистрировались изолированные мутации к препаратам из группы ННИОТ – в 61,0% (n=14 из 23). Изолированные мутации к НИОТ встречались в 21,8% (n=5 из 23 абс.), сочетание мутаций резистентности к НИОТ + ННИОТ – в 12,9% (n=3 из 23), к ингибиторам протеазы (ИП) + ННИОТ – в 4,3% (n=1 из 23) случаев (рис. 2).

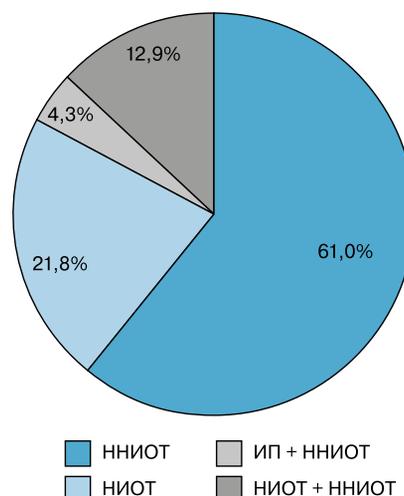
Достоверной разницы между частотой встречаемости мутаций для вирусов субтипа А6 и CRF63\_02A6 не выявлено, однако стоит отметить, что для ВИЧ-1 субтипа А6 был зарегистрирован только один вариант мутации – V179E (n=2 из 15).

Установлено, что среди резистентных ВИЧ (n=23) наиболее часто встречалась мутация K103N – одна (30,6%) и в сочетании с P225H и K70T (по 4,3%). Зарегистрированы единичные мутации – Y181C, V106I, Y115F и D67N. Среди комбинаций мутаций выявлены D67E + V179E и T74P + E138G (табл. 1).

Большинство больных с резистентными вариантами ВИЧ-1 были инфицированы парентеральным путем – 69,5% (n=16 из 23), на долю полового пути пришлось 26,2% (n=6 из 23), неуточненного пути – 4,3%.

Важно отметить, что вариант ВИЧ-1 CRF01\_AE, близкий к вирусам из Китая и обладающий высоким

Рис. 2 Распределение резистентных вариантов ВИЧ-1 по классам препаратов (n=23)



Примечание: ННИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ИП – ингибиторы протеазы.

уровнем резистентности к эфавирензу, невирапину и средним – к дораверину, был обнаружен у посещавшего Среднюю Азию мужчины 23 лет, инфицированного, с его слов, при гетеросексуальных контактах.

На основании выявленных мутаций ВИЧ-1 был составлен профиль резистентности вируса для каждого пациента относительно препаратов групп НИОТ, ННИОТ и ИП (табл. 2). Наиболее часто высокий уровень устойчивости выявлялся к препаратам группы ННИОТ – эфавирензу (7,5%) и невирапину (8,4%). Средний уровень устойчивости в единичных случаях был зарегистрирован к препаратам этравирин, рилпивирин и эфавиренз (по 0,8%). В группе ИП выявлена низкая устойчивость к препарату лопинавир/ритонавир.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Передача первично-резистентных штаммов ВИЧ-1 в Новосибирской области увеличилась по сравнению с периодом 2017–2019 гг. с 5,3

до 13,4%. По результатам анализа профиля лекарственной устойчивости установлено, что наиболее часто высокий уровень резистентности выявлялся к препаратам эфавиренз (7,5%) и невирапин (8,4%); в первую очередь это обусловлено широким распространением мутации K103N (30,6% от выявленных мутаций).

Рост распространения первичной резистентности ВИЧ-1 главным образом связан с расширением охвата АРТ пациентов с ВИЧ-инфекцией. Анализ эпидемиологических данных у этих больных позволил определить факторы, негативно влияющие на прогноз дальнейшего развития эпидемии ВИЧ-инфекции в регионе: это широкая распространенность практик рискованного поведения, способствующих передаче резистентных ВИЧ-1, особенно среди потребителей инъекционных наркотиков. Впервые был зарегистрирован завоз из Средней Азии ВИЧ-1, обладающего высоким уровнем резистентности к препаратам первой схемы АРТ.

Таблица 1. Распределение выделенных мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 (n=23)

| Мутации в геноме ВИЧ-1 к препаратам группы НИОТ и частота их выявления, %         |             |                    |             |                    |
|---|-------------|--------------------|-------------|--------------------|
| M41L (n=3)  | D67N (n=1)  |                    | Y115F (n=1) |                    |
| 13,2  | 4,3         |                    | 4,3         |                    |
| Мутации в геноме ВИЧ-1 к препаратам группы ННИОТ и частота их выявления, %        |             |                    |             |                    |
| K103N (n=7)   | E138A (n=3) | Y181C (n=1)        | V108I (n=2) | V106I (n=1)        |
| 30,6  | 13,2        | 4,3                | 8,6         | 4,3                |
| Мутации в геноме ВИЧ-1 к препаратам группы НИОТ + ННИОТ и частота их выявления, % |             |                    |             |                    |
| K103N + P225H (n=1)   |             | D67E + V179E (n=1) |             | K103N + K70T (n=1) |
| 4,3   |             | 4,3                |             | 4,3                |
| Мутации в геноме ВИЧ-1 к препаратам группы ННИОТ + ИП и частота их выявления, %   |             |                    |             |                    |
| T74P + E138G (n=1)  |             |                    |             |                    |
| 4,3   |             |                    |             |                    |

**Примечание:** НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ННИОТ – нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ИП – ингибиторы протеазы.

Таблица 2. Профиль лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам в общей группе (n=119)

| АРВТ                    | Выявленная устойчивость ВИЧ |     |         |     |        |     |             |      |
|-------------------------|-----------------------------|-----|---------|-----|--------|-----|-------------|------|
|                         | Высокая                     |     | Средняя |     | Низкая |     | Отсутствует |      |
|                         | n                           | %   | n       | %   | n      | %   | n           | %    |
| Абакавир                | 1                           | 0,8 | 0       | 0   | 0      | 0   | 118         | 99,2 |
| Ламивудин               | 0                           | 0   | 0       | 0   | 0      | 0   | 119         | 100  |
| Зидовудин               | 0                           | 0   | 0       | 0   | 5      | 4,2 | 114         | 95,8 |
| Эфавиренз               | 9                           | 7,5 | 1       | 0,8 | 0      | 0   | 109         | 91,7 |
| Невирапин               | 10                          | 8,4 | 0       | 0   | 2      | 1,6 | 107         | 90   |
| Этравирин               | 0                           | 0   | 1       | 0,8 | 3      | 2,4 | 115         | 96,8 |
| Доравирин               | 0                           | 0   | 0       | 0   | 2      | 1,6 | 117         | 98,4 |
| Рилпивирин              | 0                           | 0   | 1       | 0,8 | 2      | 1,6 | 116         | 97,6 |
| Лопинавир/<br>ритонавир | 0                           | 0   | 0       | 0   | 1      | 0,8 | 118         | 99,2 |
| Дарунавир/<br>ритонавир | 0                           | 0   | 0       | 0   | 0      | 0   | 119         | 100  |

**Примечание:** АРВТ – антиретровирусная терапия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное в 2021 г. исследование выявило, что среди наивных ВИЧ-инфицированных жителей Новосибирской области распространенность первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к АРТ соответствует среднему уровню для территорий России – 13,4%. Среди резистентных ВИЧ (n=23) наиболее часто встречалась мутация K103N – одна (30,6%) и в сочетании с R225H и K70T (по 4,3%).

Результаты, полученные в рамках этого исследования, указывают на то, что на территории Новосибирской области с 2010 г. сохраняется распределение основных циркулирующих генетических вариантов ВИЧ-1: преобладает CRF63\_02A6 (80,9%), на втором месте по распространенности находится ВИЧ-1 субтипа А6, который обнаруживается в 12,7%. В отличие от соседних регионов

Сибири (Кемеровской, Томской, Омской областей, Красноярского края) [14, 15], в Новосибирской области регистрируется лишь незначительный рост гетерогенности циркулирующих вариантов ВИЧ-1 как за счет появления новых рекомбинантных вирусов, так и благодаря завозу ВИЧ-1 из других стран. Впервые выявлены генетические варианты ВИЧ-1, специфические для Юго-Восточной Азии.

По данным наших коллег, в ряде стран Средней Азии уровень первичной резистентности ВИЧ варьирует от 2,8 до 16,5% [13]. Активные миграционные потоки людей между странами СНГ могут создавать взаимные угрозы по распространению ВИЧ-1, имеющих сниженную чувствительность к АРВП. В связи с этим повышение эффективности проводимой АРТ, усиление эпидемического надзора за возникновением и распространением резистентных к АРВП ВИЧ-1 является крайне актуальной задачей.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. HIV/AIDS. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (date of access – 11.03.2022).
2. Parikh U.M., McCormick K., van Zyl G., Mellors J.W. Future technologies for monitoring HIV drug resistance and cure. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(2): 182–89. <https://dx.doi.org/10.1097/COH.0000000000000344>.
3. Alteri C., Svicher V., Gori C. et al. Characterization of the patterns of drug-resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infected patients naive to the antiretroviral drugs. *BMC Infect Dis*. 2009; 9: 111. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-9-111>
4. World Health Organization, United States Centers for Disease Control and Prevention, The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. HIV drug resistance report 2017. URL: <https://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdr-report-2017/en> (date of access – 11.03.2022).
5. Российская база данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам. Доступ: <https://www.hivresist.ru> (дата обращения – 11.03.2022). [Russian database of HIV resistance to antiretroviral drugs. URL: <https://www.hivresist.ru> (date of access – 11.03.2022) (In Russ.)].
6. Fanales-Belasio E., Raimondo M., Suligoi B., Butto S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: A brief overview. *Ann Ist Super Sanita*. 2010; 46(1): 5–14. [https://dx.doi.org/10.4415/ANN\\_10\\_01\\_02](https://dx.doi.org/10.4415/ANN_10_01_02).
7. Зайцева Н.Н., Парфенова О.В., Пекшева О.Ю. Анализ распространенности первичной резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам в Приволжском федеральном округе. *Медицинский альманах*. 2016; 3: 93–95. [Zaitseva N.N., Parfenova O.V., Peksheva O.Yu. Analysis of spread of initial resistance of HIV to antiretroviral medicines in Privolzhsky Federal District. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2016; 3: 93–95 (In Russ.)].
8. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. М.: Человек. 2014; 288 с. [Bobkova M.R. HIV drug resistance. Moscow: Chelovek = Human. 2014; 288 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-906131-42-3.
9. Hall T.A. BioEdit: A user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. *Nucl Acids Symp Ser*. 1999; 41: 95–98.
10. Tamura K., Stecher G., Peterson D. et al. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol Biol Evol*. 2013; 30(12): 2725–29. <https://dx.doi.org/10.1093/molbev/mst197>.
11. Tang M.W., Liu T.F., Shafer R.W. The HIVdb system for HIV-1 genotypic resistance interpretation. *Intervirology*. 2012; 55(2): 98–101. <https://dx.doi.org/10.1159/000331998>.
12. Bennett D.E., Camacho R.J., Otelea D. et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS One*. 2009; 4(3): e4724. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0004724>.
13. Kirichenko A., Kireev D., Lopatukhin A. et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in Eastern European and Central Asian countries. *PLoS One*. 2022; 17(1): e0257731. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0257731>. [pone.0257731](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257731)
14. Gashnikova N.M., Zyryanova D.P., Astakhova E.M. et al. Predominance of CRF63\_02A1 and multiple patterns of unique recombinant forms of CRF63\_A1 among individuals with newly diagnosed HIV-1 infection in Kemerovo Oblast, Russia. *Arch Virol*. 2017; 162(2): 379–90. <https://dx.doi.org/10.1007/s00705-016-3120-4>.
15. Maksimenko L.V., Totmenin A.V., Gashnikova M.P. et al. Genetic diversity of HIV-1 in Krasnoyarsk Krai: Area with high levels of HIV-1 recombination in Russia. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 9057541. <https://dx.doi.org/10.1155/2020/9057541>.

Поступила/Received: 27.12.2021

Принята в печать/Accepted: 04.04.2022



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Дмитрий Вячеславович Капустин**, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 630099, г. Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, д. 40, к. 4. E-mail: [dmitrij\\_kapustin\\_1991@inbox.ru](mailto:dmitrij_kapustin_1991@inbox.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7060-4710>

**Елена Игоревна Краснова**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 630099, г. Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, д. 40, к. 4. E-mail: krasnova-inf@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3168-9309>

**Максим Равильевич Халиков**, стажер-исследователь отдела ретровирусов ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии Вектор» Роспотребнадзора. Адрес: 630559, р.п. Кольцово, Новосибирская область. E-mail: halikov\_mr@vector.nsc.ru

**Лариса Леонидовна Позднякова**, к.м.н., главный врач ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница № 1». Адрес: 630099, г. Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, д. 40, к. 5. E-mail: gikb1@yandex.ru

**Наталья Игоревна Хохлова**, к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 630099, г. Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, д. 40, к. 4. E-mail: talitas@bk.ru

**Лада Владимировна Максименко**, младший научный сотрудник отдела ретровирусов ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии Вектор» Роспотребнадзора. Адрес: 630559, р.п. Кольцово, Новосибирская область. E-mail: maksimenko\_lv@vector.nsc.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4273-1704>.

**Василий Евгеньевич Екушов**, стажер-исследователь отдела ретровирусов ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии Вектор» Роспотребнадзора. Адрес: 630559, р.п. Кольцово, Новосибирская область. E-mail: ekushov\_ve@vector.nsc.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0465-1260>

**Алексей Владимирович Тотменин**, к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела ретровирусов ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии Вектор» Роспотребнадзора. Адрес: 630559, р.п. Кольцово, Новосибирская область. E-mail: totmenin@vector.nsc.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7418-4872>

**Наталья Матвеевна Гашникова**, к.б.н., зав. отделом ретровирусов ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии Вектор» Роспотребнадзора. Адрес: 630559, р.п. Кольцово, Новосибирская область. E-mail: nmgashnikova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0891-0880>

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Dmitry V. Kapustin**, PhD in Medicine, assistant at the Department of infectious diseases, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 630099, Novosibirsk, 40/4 Sem`i Shamrinykh Str. E-mail: dmitrij\_kapustin\_1991@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7060-4710>

**Elena I. Krasnova**, Dr. med. habil, professor, head of the Department of infectious diseases, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 630099, Novosibirsk, 40/4 Sem`i Shamrinykh Str. E-mail: krasnova-inf@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3168-9309>

**Maxim R. Khalikov**, research assistant at the Department of retroviruses, State Scientific Center for Virology and Biotechnology Vector of Rospotrebnadzor. Address: 630559, Koltsovo industrial community, Novosibirsk region. E-mail: halikov\_mr@vector.nsc.ru

**Larisa L. Pozdnyakova**, PhD in Medicine, chief physician of City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1. Address: 630099, Novosibirsk, 40/5 Sem`i Shamrinykh Str. E-mail: gikb1@yandex.ru

**Natalya I. Khokhlova**, PhD in Medicine, associate professor, associate professor of the Department of infectious diseases, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 630099, Novosibirsk, 40/4 Sem`i Shamrinykh Str. E-mail: talitas@bk.ru

**Lada V. Maksimenko**, junior researcher at the Department of retroviruses, State Scientific Center for Virology and Biotechnology Vector of Rospotrebnadzor. Address: 630559, Koltsovo industrial community, Novosibirsk region. E-mail: maksimenko\_lv@vector.nsc.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4273-1704>.

**Vasily E. Ekushov**, research assistant at the Department of retroviruses, State Scientific Center for Virology and Biotechnology Vector of Rospotrebnadzor. Address: 630559, Koltsovo industrial community, Novosibirsk region. E-mail: ekushov\_ve@vector.nsc.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0465-1260>

**Alexey V. Totmenin**, PhD in Biology, senior researcher at the Department of retroviruses, State Scientific Center for Virology and Biotechnology Vector of Rospotrebnadzor. Address: 630559, Koltsovo industrial community, Novosibirsk region. E-mail: totmenin@vector.nsc.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7418-4872>

**Наталья Матвеевна Гашникова**, PhD in Biology, head of the Department of retroviruses, State Scientific Center for Virology and Biotechnology Vector of Rospotrebnadzor. Address: 630559, Koltsovo industrial community, Novosibirsk region. Адрес: 630559, р.п. Кольцово, Новосибирская область. E-mail: nmgashnikova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0891-0880>

©А.Н. Данилов, В.А. Сотскова, А.А. Шульдяков, Е.П. Ляпина, О.В. Колоколов, 2022

## РЕГИОНАЛЬНЫЕ ТРЕНДЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАЮЩИМИСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

**А.Н. ДАНИЛОВ, В.А. СОТСКОВА, А.А. ШУЛЬДЯКОВ, Е.П. ЛЯПИНА, О.В. КОЛОКОЛОВ**

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



**Аннотация.** ВИЧ-инфекция и инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), имеют схожие эпидемиологические особенности.

**Цель исследования** – оценка региональных особенностей заболеваемости ВИЧ-инфекцией и ИППП в 2005–2020 гг. в Саратовской области.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ течения эпидемиологического процесса ВИЧ-инфекции и ИППП на территории Саратовской области.

**Результаты.** В 2005–2020 гг. в области были выявлены разнонаправленные тенденции заболеваемости ВИЧ-инфекцией и ИППП. Для пациентов с ВИЧ и сифилисом были определены общие закономерности: циркуляция возбудителей среди лиц старше 40 лет, высокий удельный вес поздних стадий болезни среди впервые выявленных случаев.

**Заключение.** Выявленные общие закономерности для ВИЧ-инфекции и ИППП, в том числе сифилиса, могут свидетельствовать о недостаточном обследовании пациентов из групп риска на ВИЧ и их позднем выявлении.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, инфекции, передающиеся половым путем, сифилис, MSM, потребители инъекционных наркотиков, группы риска ВИЧ.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** А.Н. Данилов, В.А. Сотскова, А.А. Шульдяков, Е.П. Ляпина, О.В. Колоколов. Региональные тренды заболеваемости ВИЧ-инфекцией и инфекциями, передающимися половым путем.

Терапия. 2022; 3: 42–49.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.42-49>

## HIV-INFECTION AND SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS: REGIONAL TRENDS

**DANILOV A.N., SOTSKOVA V.A., SHULDYAKOV A.A., LYAPINA E.P., KOLOKOLOV O.V.**

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

**Abstract.** HIV infection and sexually transmitted diseases (STDs) have similar epidemiological features.

**The purpose** of the study is to assess the regional peculiarities of the incidence of HIV infection and STDs in 2005–2020 in Saratov region.

**Material and methods.** A retrospective epidemiological analysis of the course of HIV infection and STDs epidemic process in Saratov region was made.

**Results.** In 2005–2020 multidirectional tendencies in the incidence of HIV infection and STIs were revealed in the region. General patterns were identified for HIV and syphilis patients: the circulation of pathogens among people over 40 years old, and a high proportion of late stages of the disease among newly diagnosed cases.

**Conclusion.** The identified general patterns for HIV infection and STDs, including syphilis, may indicate an insufficient examination of patients from risk groups for HIV and their late detection.

**Key words:** HIV infection, sexually transmitted infections, syphilis, MSM, injecting drugs users, HIV risk groups.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Danilov A.N., Sotskova V.A., Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Kolokolov O.V. HIV-infection and sexually transmitted infections: regional trends.

Therapy. 2022; 3: 42–49.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.42-49>

## ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция и инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), имеют схожие эпидемиологические особенности: это касается как источников инфицирования и путей передачи, так и контингентов людей, подвергающихся риску инфицирования [1, 2]. Тесная взаимосвязь между ВИЧ-инфекцией и другими ИППП была установлена еще в самом начале ее эпидемии [3, 4]. Среди больных ИППП инфицирование ВИЧ происходит в 2–5 раз чаще, чем в общей популяции [5], что обусловлено разрушением защитных барьеров слизистой оболочки и привлечением восприимчивых иммунных клеток (CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, макрофагов) к очагу воспаления [6]. С другой стороны, наличие ВИЧ способствует присоединению других ИППП, которые у ВИЧ-инфицированных протекают в более тяжелых формах и с трудом поддаются лечению [5].

В России в последние годы наблюдается снижение частоты ИППП в целом. Вместе с тем в разрезе субъектов страны выявляются разнонаправленные тенденции показателей заболеваемости по отдельным нозологическим формам ИППП [7].

Ситуация с ВИЧ-инфекцией в России остается напряженной во всех регионах и характеризуется сохранением высокого уровня заболеваемости [8].

Учитывая общность путей передачи ВИЧ-инфекции и других ИППП, разнонаправленные тенденции заболеваемости этими инфекциями, особый научный интерес представляет изучение взаимосвязи между ними.

**Цель исследования** – анализ региональных особенностей заболеваемости ВИЧ-инфекцией и ИППП в Саратовской области в 2005–2020 гг.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 2005 по 2020 г. был проведен ретроспективный эпидемиологический сравнительный анализ эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и ИППП на территории Саратовской области. Использовались данные учетных форм № 9 «Сведения о заболеваниях, передаваемых половым путем, грибковых кожных заболеваниях и чесоткой», материалы сборника «Социально значимые заболевания

населения России», документы, предоставленные ГУЗ «Саратовский областной центр профилактики и борьбы со СПИД».

В рамках исследования рассчитывались интенсивные показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией, ИППП, сифилисом среди совокупного населения региона и отдельных возрастных групп в пересчете на 100 тыс. человек ( $\text{‰}_{0000}$ ), определялись выявляемость ВИЧ-инфекции среди совокупного населения и групп риска на 1000 человек ( $\text{‰}_{00}$ ). Также оценивались экстенсивные показатели: доля поздних стадий ВИЧ-инфекции среди впервые выявленных пациентов, удельный вес поздних форм сифилиса среди вновь зарегистрированных случаев заболевания, доля ВИЧ-инфицированных среди впервые выявленных пациентов с ИППП.

При обработке данных вычисляли среднюю арифметическую (M) и ее ошибку (m), проводили анализ динамических рядов. Статистическую оценку выполняли с использованием программы Microsoft Office 2010.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В Саратовской области наблюдался рост первичной заболеваемости ВИЧ-инфекцией с 24,4  $\text{‰}_{0000}$  в 2005 г. до 58,9  $\text{‰}_{0000}$  в 2018 г. Далее произошел спад показателя – наиболее выраженный в 2020 г. (начало эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в России), когда заболеваемость снизилась на 22,0% (в 2019 г. уменьшение произошло на 9,6%).

В структуре путей передачи ВИЧ-инфекции (по результатам эпидемиологических исследований) на протяжении всего исследуемого периода доминирующие позиции занимал половой путь, на долю которого по итогам 2020 г. пришлось 79,0% случаев. Удельный вес парентерального пути заражения (при внутривенном употреблении наркотических средств) в 2020 г. составил 18,0%.

С 2005 по 2020 г. в Саратовской области определялась тенденция к возрастанию заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди лиц старше 30 лет (рис. 1). У 30–39-летних наблюдался подъем показателя в 2005–2015 гг. с последующим его снижением в 2016–2020 гг. Среди лиц старше 40 лет заболеваемость выросла

в 2005–2018 гг. и несколько уменьшилась в 2019–2020 гг.

Выявляемость ВИЧ-инфицированных в регионе за 16-летний период снизилась при увеличении числа обследованных лиц. Среднеголетний показатель выявляемости за 2005–2020 гг. составил  $2,8 \pm 0,15 \text{ ‰}$ .

Рост количества освидетельствований на ВИЧ происходил за счет жителей региона, обследованных по клиническим показаниям и в период беременности, проходящих военную службу, поступающих в военные учебные заведения, на военную службу по призыву и контракту, а также лиц, у которых обследование на ВИЧ входило в стандарт оказания медицинской помощи по нозологии или же тех, кто выразил личное желание пройти это обследование.

Среди таких групп, как пациенты с ИППП и потребители инъекционных наркотиков (ПИН), отмечалось уменьшение количества обследований. Среди этих же категорий граждан среднеголетний показатель выявляемости ВИЧ-инфекции оказался значительно выше среднеобластного ( $2,8 \pm 0,15 \text{ ‰}$ ): так, среди ПИН он составил  $33,6 \pm 4,8 \text{ ‰}$ , у пациентов с ИППП –  $3,7 \pm 0,3 \text{ ‰}$ . У мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), среднеголетняя выявляемость ВИЧ также оказалась значительно выше ( $85,2 \pm 42,3 \text{ ‰}$ ) среднеобластных показателей. Обращает на себя внимание тот факт, что в динамике имелись выраженные колебания выявляемости ВИЧ среди МСМ в Саратовской области за исследуемый период времени.

Из всех впервые выявленных в 2013–2020 гг. в Саратовской области ВИЧ-инфицированных 30–34% пациентов находились в стадии вторичных заболеваний 4А, 4Б или 4В.

Первичная заболеваемость ИППП в Саратовской области в 2005–2020 гг. имела однонаправленную тенденцию к снижению: показатель за этот период уменьшился в 5 раз (с  $473,3 \text{ ‰}$  в 2005 г. до  $91,4 \text{ ‰}$  в 2020 г.).

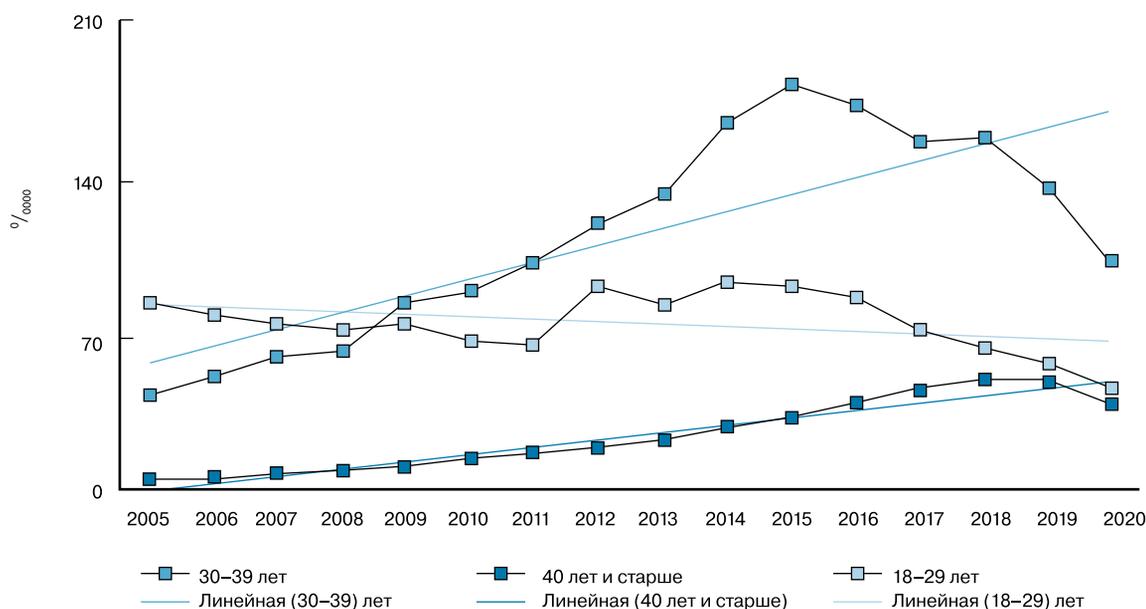
Заболеваемость сифилисом снизилась в 3 раза, при этом в период с 2012 по 2015 г. отмечался некоторый ее рост (рис. 2). Кроме этого, в динамике было определено, что среднеголетний показатель заболеваемости сифилисом в Саратовской области был выше, чем по России в целом:  $46,5 \pm 4,2$  против  $37,4 \pm 4,7 \text{ ‰}$ .

Исследование первичной заболеваемости сифилисом в разных возрастных группах позволило установить тенденцию к снижению показателя среди пациентов 18–29 и 30–39 лет и отсутствие тенденции к росту или снижению у лиц старше 40 лет. Среднеголетний показатель первичной заболеваемости у 30–39-летних составил  $85,6 \pm 10,7 \text{ ‰}$ , у лиц старше 40 лет –  $37,1 \pm 1,6 \text{ ‰}$  (рис. 3).

Кроме этого, за исследуемый период времени вырос удельный вес поздних форм сифилиса среди впервые выявленных случаев болезни (рис. 4).

Доля ВИЧ-инфицированных Саратовской области среди впервые выявленных пациентов с ИППП в период с 2005 по 2020 г. была неодинакова и колебалась в пределах

Рис. 1. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией населения Саратовской области в разных возрастных группах в 2005–2020 гг. (на 100 тыс человек, ‰/0000)



1,0–3,5%. Среднемноголетний показатель за 2005–2020 гг. составил  $1,85 \pm 0,2\%$  (рис. 5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В Саратовской области в 2005–2020 гг. наблюдалась однонаправленная тенденция к росту заболеваемости ВИЧ-инфекцией преимущественно среди лиц старше 30 лет. Снижение первичной заболеваемости у 30–39-летних с 2016 г. может свидетельствовать о некоторой стабилизации эпидемической ситуации в отношении ВИЧ-инфекции в этой когорте. Резкое падение заболеваемости ВИЧ-инфекцией как среди совокупного населения, так и среди разных возрастов в 2020 г. в большей степени связано с уменьшением объема обследований на

ВИЧ-инфекцию в этот период из-за перепрофилирования многих медицинских учреждений для борьбы с COVID-19.

Передача вируса в 2005–2020 гг. преимущественно осуществлялась половым путем, при этом значимость парентерального пути сохранялась на высоком уровне (18,0%).

Высокая выявляемость ВИЧ среди групп риска (ПИН, пациенты с ИППП, МСМ) свидетельствует о наличии напряженной эпидемической ситуации в этой среде. Выраженные колебания этого показателя среди МСМ в большей степени говорят о недостоверности получаемых данных. Реальные масштабы передачи ВИЧ, как и других ИППП, среди МСМ в России изучены недостаточно. В России из-за существующей стигматизации и дискриминации гомосексуалистов пациенты не

Рис. 2. Заболеваемость сифилисом в Саратовской области и России в целом в 2005–2020 гг. (на 100 тыс человек, ‰)

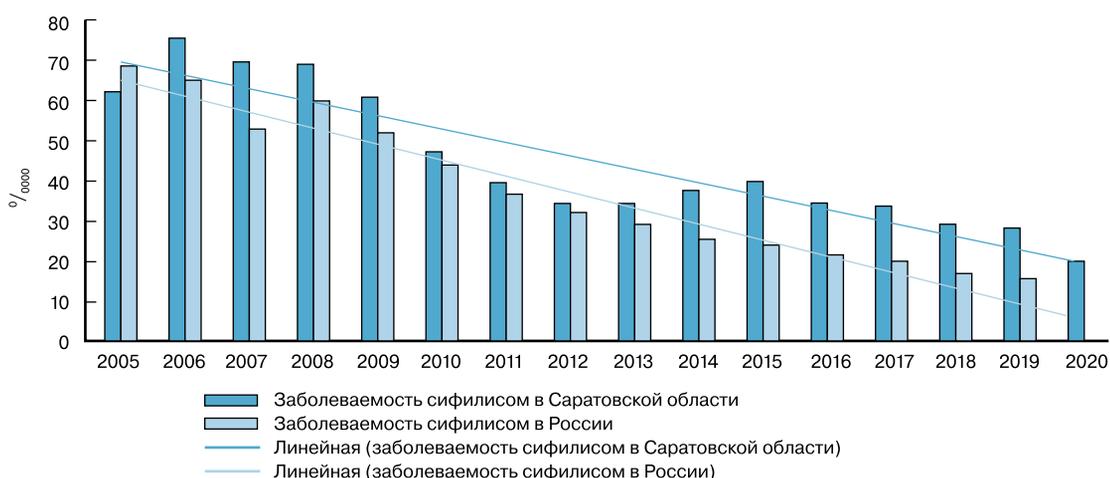
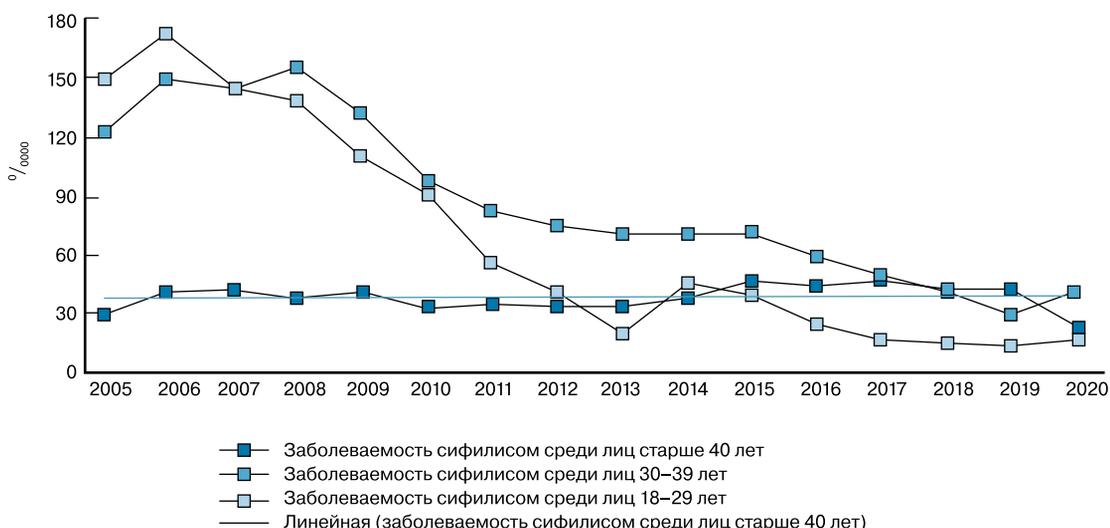


Рис. 3. Заболеваемость сифилисом в Саратовской области среди разных возрастных групп в 2005–2020 гг. (на 100 тыс человек, ‰)



рассказывают врачам о своих однополых контактах, реже обращаются за медицинской помощью и пользуются профилактическими услугами [5]. Согласно биоповеденческому исследованию, проведенному в 2017 г. фондом «Открытый институт здоровья населения», пораженность ВИЧ-инфекцией среди MSM находилась в пределах от 7 до 23% [5]. Распространенность бессимптомных форм ИППП, по результатам другой работы, опубликованной в 2020 г., в этой когорте составила 40,3% [9].

Хорошо известно, что наличие воспалительных процессов, эрозий и язв слизистых обо-

лочек, формирующихся при ИППП, способствует передаче ВИЧ и повышает вероятность инфицирования при незащищенных половых контактах [1, 5, 6, 10]. С другой стороны, наличие ВИЧ-инфекции может способствовать присоединению ИППП за счет опосредуемого ВИЧ изменения количественных показателей и функционального состояния иммунной системы [5, 6]. Поэтому для формирования и реализации эффективных противоэпидемических мер крайне важно оценивать группы риска передачи ВИЧ-инфекции и других ИППП, причем не только по отдельности, но и во взаимосвязи друг

Рис. 4. Удельный вес поздних форм сифилиса в Саратовской области среди новых случаев болезни в 2005–2020 гг. (на 100 тыс человек, %)

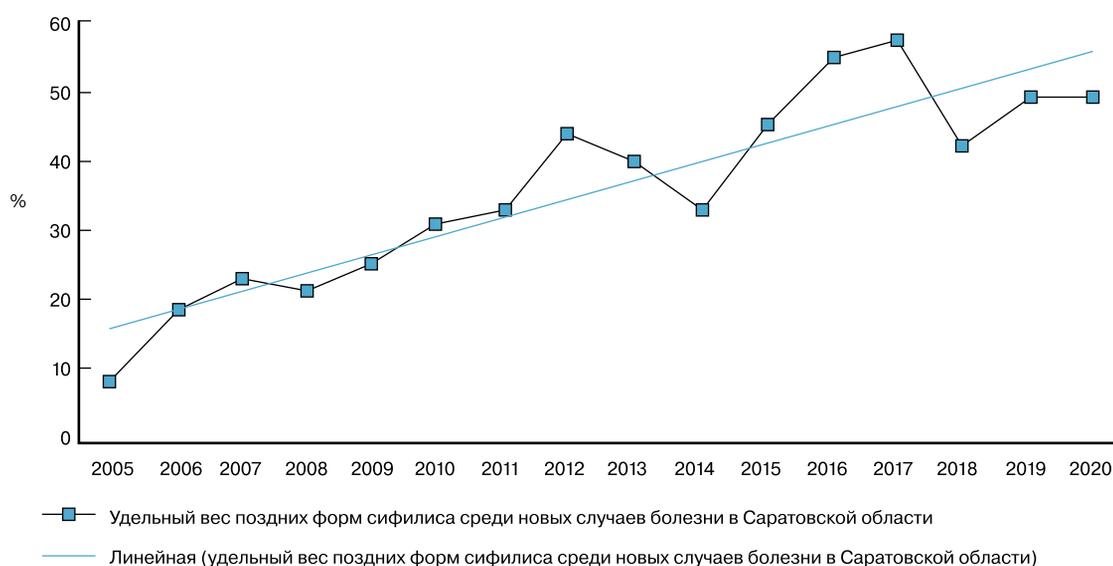
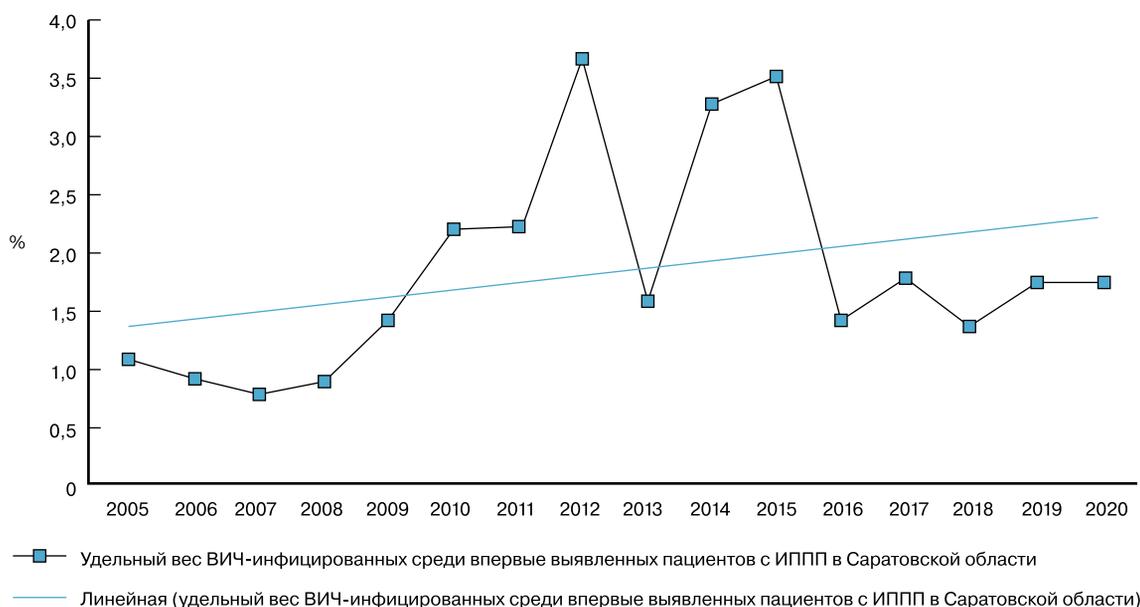


Рис. 5. Удельный вес ВИЧ-инфицированных среди новых случаев инфекций, передающиеся половым путем (ИППП), в Саратовской области в 2005–2020 гг. (%)



с другом, поскольку циркуляция вируса происходит как внутри, так и между группами.

На протяжении всего исследуемого периода наблюдалось снижение заболеваемости ИППП по всем нозологическим формам.

В России наиболее развита система диагностики сифилиса, поэтому анализ был выполнен именно в отношении этого заболевания [11, 12]. Более высокую заболеваемость сифилисом в Саратовской области можно объяснить как активным внедрением в практику медицинских организаций с 2006 г. современных серологических тестов при проведении скринингового обследования (в рамках реализации приказа Минздрава России от 26.03.2001 № 87 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса») [13], так и научной деятельностью сотрудников Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского по изучению данного заболевания [14, 15] в клинике кожных и венерических болезней университета с целенаправленным выявлением больных с различными формами течения сифилиса. Все это в конечном итоге могло привести к большему выявлению соответствующих пациентов.

Нами были обнаружены некоторые схожие тенденции в отношении эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и сифилиса: циркуляция возбудителей (ВИЧ и *T. Pallidum*) среди лиц старше 40 лет, высокий удельный вес поздних стадий болезни среди впервые выявленных случаев. Такие данные в большей степени свидетельствуют о позднем выявлении пациентов как с ВИЧ-инфекцией, так и сифилисом, которые заразились инфекцией в более раннем возрасте.

Позднему выявлению пациентов с ИППП также может способствовать недоучет пациентов, обратившихся в частные клиники. Учет новых случаев ИППП происходит при помощи составления экстренного извещения, которое оформляется при обращении больного в любую медицинскую организацию, работающую по профилю дерматовенерологии и имеющую право подавать такие сведения в соответствующие органы [16,17]. Однако не все медицинские учреждения своевременно передают эту информацию [16, 17]. К тому же в частных клиниках услуги являются платными, и пациенты могут отказываться от выполнения предложенных им исследований.

Особую проблему представляет учет пациентов с ИППП и ВИЧ-инфекцией. Данные о сочетанной инфекции ИППИ и ВИЧ представлены в статистической отчетной форме № 9 «Отчет о заболеваниях, передаваемых половым путем, грибковых кожных заболеваниях и чесоткой», где указана информация о новых случаях ИППП с ВИЧ без детализации по полу и возрасту, стадии ВИЧ-инфекции. В связи с этим реально

оценить влияние одной группы пациентов на другую без выполнения специализированного исследования нельзя. Исходя из имеющихся данных, мы определили тенденцию к росту доли ВИЧ-инфекции среди пациентов с впервые выявленными случаями ИППП, при этом выраженные колебания показателя могут указывать на недостоверность данных, обусловленную в том числе недостаточным охватом тестирования на ВИЧ групп риска (ИППП, МСМ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В 2005–2020 гг. наблюдалась тенденция к росту первичной заболеваемости ВИЧ-инфекцией совокупного населения Саратовской области преимущественно среди лиц старше 30 лет. При этом с 2016 г. определяется снижение данного показателя для 30–39-летних. Основными путями передачи вируса оставались половой и парентеральный.

2. Для ИППП в регионе выявлена однонаправленная тенденция к снижению первичной заболеваемости в 2005–2020 гг. При этом в разрезе отдельных нозологий, в частности сифилиса, были определены некоторые тенденции, свойственные именно Саратовской области. В частности, среднемноголетние показатели первичной заболеваемости сифилисом в регионе превышали аналогичные по России в целом. Это может быть связано как с увеличением охвата тестированием населения области на сифилис в рамках научно-исследовательской работы сотрудников Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского, так и с широким использованием с 2006 г. различных по чувствительности серологических диагностических тестов медицинскими организациями области.

3. Уменьшение количества обследований на ВИЧ-инфекцию среди пациентов с ИППП, ПИН и МСМ при сохранении ее высокой выявляемости в этих группах свидетельствует о напряженной эпидемической ситуации в данной когорте пациентов.

4. В Саратовской области в 2005–2020 гг. были выявлены общие закономерности, свойственные ВИЧ-инфекции и сифилису: преобладание поздних форм заболеваний, высокая вовлеченность в эпидемический процесс лиц старше 40 лет.

5. Недостаточность общих нормативно-правовых документов, подходов к диагностике ВИЧ и ИППП при сочетанной патологии существенно затрудняют проведение полного эпидемиологического анализа. Для улучшения системы эпидемического надзора в области ИППП и ВИЧ необходима оптимизация нормативно-правовой базы.



## ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Galvin S.R., Cohen M.S. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nat Rev Microbiol.* 2004; 2[1]: 33–42. <https://dx.doi.org/10.1038/nrmicro794>.
2. Прожерин С.В. Мониторинг заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, среди людей, живущих с ВИЧ. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020; 6: 795–801. [Prozerin S.S. Monitoring the incidence of sexually-transmitted infections among people living with HIV. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2020; 6: 795–801 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.17116/klinderma202019061795>.
3. Piot P., Laga M. Genital ulcers, other sexually transmitted diseases, and the sexual transmission of HIV. *BMJ.* 1989; 298(6674): 623–24. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.298.6674.623>.
4. Wasserheit J.N. Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis.* 1992; 19(2): 61–77.
5. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство. Под ред. В.В. Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020; 696 с. [Pokrovsky V.V. HIV-infection and AIDS: national guidelines. Textbook. 2nd, renewed. Moscow: GEOTAR-Media. 2020; 696 pp. (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.33029/9704-5421-3-2020-VIC-1-696>. ISBN: 978-5-9704-5421-3.
6. Манапова Э.Р., Фазылов В.Х., Бешимов А.Т. Инфекции, передаваемые половым путем, у ВИЧ-инфицированных пациентов. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2019; 1: 71–74. [Manapova E.R., Fazylov V.H., Beshimov A.T. Sexually-transmitted infections in HIV infected patients. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2019; 1: 71–74 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1-71-74>.
7. Потеев Н.Н., Купеева И.А., Иванова М.А. с соавт. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации в 2014–2019 гг. *Клиническая дерматология и венерология.* 2021; 1: 25–32. [Potekaev N.N., Kupeeva I.A., Ivanova M.A. et al. Incidence of sexually transmitted infections in the Russian Federation in 2014–2019. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2021; 1: 25–32 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.17116/klinderma20212001125>.
8. Сотскова В.А., Шульдяков А.А., Колоколов О.В. с соавт. Особенности эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции на территории Саратовской области. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2017; 3: 489–494. [Sotskova V.A., Shuldyakov A.A., Kolokolov O.V. et al. Features of epidemiological situation on HIV-infection in Saratov region. *Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2017; 3: 489–494 (In Russ.).]
9. Тюленев Ю.А., Гушин А.Е. Инфекции, передаваемые половым путем, среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, с бессимптомным течением заболевания. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020; 6: 802–808. [Tyulenev Yu.A., Guschin A.E. Sexually transmitted infections in asymptomatic men who have sex with men. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2020; 6: 802–808 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.17116/klinderma202019061802>.
10. Kalichman S.C., Pellowski J., Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. *Sex Transm Infect.* 2011; 87(3):183–90. <https://dx.doi.org/10.1136/sti.2010.047514>.
11. Турсунов Р.А. Особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции, сочетанной с сифилисом. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2014; 4: 26–28. [Turnusov R.A. Specific of the HIV-infection epidemiology, combined with syphilis. *Tihookeanskiy medicinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal.* 2014; 4: 26–28 (In Russ.).]
12. Колоколов О.В., Бакулев А.Л., Шоломов И.И., Кравченя С.С. Ранний и поздний нейросифилис: история вопроса и современный взгляд на проблему. *Неврологический журнал.* 2011; 6: 13–16. [Kolokolov O.V. Bakulev A.L., Sholomov I.I., Kravchenya S.S. «Early» and «late» neurosyphilis: the historical background and the current look at the issue. *Nevrologicheskiy zhurnal = The Neurological Journal.* 2011; 6: 13–16 (In Russ.).]
13. Шнайдер Д.А., Бакулев А.Л., Шерстобитова Л.А., Мартынова В.В. Некоторые эпидемиологические аспекты сифилитической инфекции на территории Саратовской области (2007–2017). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2018; 4: 715–719. [Shnaider D.A., Baculev A.L., Sherstobitova L.A., Martynova V.V. Some epidemiological aspects of syphilis infection in the Saratov region (2007–2017). *Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2018; 4: 715–719 (In Russ.).]
14. Колоколов О.В., Шульдяков А.А., Бакулев А.Л. с соавт. Нейропротективная и метаболическая поддержка антимикробной терапии у больных с нейросифилисом. *Инфекционные болезни.* 2020; 3: 159–166. [Kolokolov O.V., Shuldyakov A.A., Bakulev A.L. et al. Neuroprotective and metabolic support of antimicrobial therapy in patients with neurosyphilis. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases.* 2020; 3: 159–166 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-159-166>.
15. Шульдяков А.А., Сотскова В.А., Данилов А.Н. с соавт. Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией и инфекциями, передающимися половым путем: современное состояние проблемы на региональном уровне. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2020; 4: 21–26. [Shuldyakov A.A., Sotskova V.A., Danilov A.N. et al. Epidemiological surveillance of HIV and sexually transmitted infections: state-of-the art at the regional level. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items.* 2020; 4: 21–26 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.4.21-6>.
16. Жучков М.В., Тарасова М.А., Сонин Д.Б. Алгоритм статистического учета инфекций, передаваемых половым путем, в практике врача-дерматовенеролога. *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2016; 1: 32–38. [Zhuchkov M.V., Tarasova M.A., Sonin D.B. An algorithm of statistical accounting of sexually transmitted infections, in practice doctor-dermatologist. *Dermatologiya. Consilium Medicum = Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.).* 2016; 1: 32–38. (In Russ.).]
17. Жучков М.В., Тарасова М.А., Сонин Д.Б. Основы правильного заполнения учетной формы № 089/у-кв для врачей-дерматовенерологов и смежных специальностей как основного инструмента статистического учета

больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и заразными кожными болезнями. Вестник дерматологии и венерологии. 2014; 4: 12–18. [Zuchkov M.V., Tarasova M.A., Sonin D.B. Form № 089/u-kv as the main tool of statistical accounting dermatovenereologist: basics of proper registration. Vestnik dermatologii i venerologii = Herald of Dermatology and Venereology. 2014; 4: 12–18 (In Russ.)].  
<https://dx.doi.org/10.25208/0042-4609-2014-0-4-12-18>.

Поступила/Received: 29.12.2021  
Принята в печать/Accepted: 06.04.2022



### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Алексей Николаевич Данилов**, д.м.н., профессор, профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: docvol@yandex.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9808-8471>

**Виктория Александровна Сотскова**, ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: sotskova\_va@mail.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1489-1997>

**Андрей Анатольевич Шульдяков**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: shuldaykov@mail.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3009-9262>

**Елена Павловна Ляпина**, д.м.н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: lyapina\_60@list.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6116-0567>

**Олег Владимирович Колоколов**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой неврологии им. К.Н. Третьякова ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: kolokolov@inbox.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6672-6873>

### ABOUT THE AUTHORS:

**Alexey N. Danilov**, Dr. med. habil., professor, professor of the Department of epidemiology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bol'shaya Kazachya Str. E-mail: docvol@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9808-8471>

**Victoria A. Sotskova**, assistant of the Department of infectious diseases, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bol'shaya Kazachya Str. E-mail: sotskova\_va@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1489-1997>

**Andrey A. Shuldyakov**, Dr. med. habil., professor, head of the Department of Infectious Diseases, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bol'shaya Kazachya Str. E-mail: shuldaykov@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3009-9262>

**Elena P. Lyapina**, Dr. med. habil., associate professor, professor of the Department of infectious diseases, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bol'shaya Kazachya Str. E-mail: lyapina\_60@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6116-0567>

**Oleg V. Kolokolov**, Dr. med. habil., associate professor, head of the Department of neurology named after K.N. Tretyakov, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bol'shaya Kazachya Str. E-mail: kolokolov@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6672-6873>

© Коллектив авторов, 2022

# АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭФФЕКТИВНОЙ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Е.В. ЭСАУЛЕНКО<sup>1, 2</sup>, А.А. ДЗЕМОВА<sup>1, 2</sup>, К.Е. НОВАК<sup>1</sup>, А.Д. БУШМАНОВА<sup>1, 2</sup>, Ю.В. ОСТАНКОВА<sup>2</sup>,  
Д.Э. ВАЛУТИТЕ<sup>2</sup>, Ю.А. ЧЕРНОГУЗ<sup>2</sup>, Е.Б. ЗУЕВА<sup>2</sup>, Е.Ю. ЮШИНА<sup>3</sup>, Н.В. ТЮРЕНКОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup>ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»  
Роспотребнадзора

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», г. Санкт-Петербург



**Аннотация.** Существование скрытой инфекции вируса гепатита С (СКИ ВГС) среди населения в целом и в отдельных клинических группах освещено в литературе, но последствия его в различных клинических ситуациях требуют дальнейшего изучения.

**Цель исследования** – оценить отдаленные исходы хронического гепатита С (ХГС) и встречаемость СКИ ВГС у пациентов после успешной противовирусной терапии.

**Материал и методы.** У пациентов с ХГС (n=182) сравнивались клинико-лабораторные показатели и плотность печени на старте терапии и в конечной точке наблюдения (медиана наблюдения 99 нед). 109 пациентам было выполнено тестирование на СКИ ВГС.

**Результаты.** Доля пациентов с циррозом печени и выраженным фиброзом уменьшилась с 47 до 36%. У 12 (24%) пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд–Пью произошел регресс цирроза. Зафиксировано значимое снижение индексов FIB4 и APRI (p < 0,05). В 14% случаев наблюдалась отрицательная динамика (прогрессирование фиброза, n=17; декомпенсация цирроза, n=3; тромбоз воротной вены, n=2; гепатоцеллюлярная карцинома, n=5), ассоциированная с более высокими показателями уровня альфа-фетопротеина, индекса FIB4 и индекса коморбидности. СКИ ВГС была выявлена в 5,5% случаев.

**Заключение.** У пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени сохраняется риск прогрессирования фиброза, декомпенсации цирроза и развития гепатоцеллюлярной карциномы после эрадикации вируса. Для оптимизации диспансерного наблюдения после этиотропной терапии требуются дальнейшие исследования по стратификации рисков.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, противовирусная терапия, отдаленные исходы хронического гепатита С, скрытая инфекция вируса гепатита С.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Е.В. Эсауленко, А.А. Дзимова, К.Е. Новак, А.Д. Бушманова, Ю.В. Останкова, Д.Э. Валутите, Ю.А. Черногуз, Е.Б. Зуева, Е.Ю. Юшина, Н.В. Тюренкова. Анализ отдаленных результатов эффективной этиотропной терапии хронического гепатита С.

Терапия. 2022; 3: 50–58.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.50-58>

## ANALYSIS OF LONG-TERM RESULTS OF EFFECTIVE ETIOTROPIC THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C

ESAULENKO E.V.<sup>1, 2</sup>, DZEMOVA A.A.<sup>1, 2</sup>, NOVAK K.E.<sup>1</sup>, BUSHMANOVA A.D.<sup>1, 2</sup>, OSTANKOVA YU.V.<sup>2</sup>,  
VALUTITE D.E.<sup>2</sup>, CHERNOGUZ YU.A.<sup>2</sup>, ZUEVA E.B.<sup>2</sup>, YUSHINA E.YU.<sup>3</sup>, TYURENKOVA N.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

<sup>2</sup>Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор

<sup>3</sup>S.P. Botkin Clinical Infectious Hospital, Saint Petersburg

**Abstract.** The existence of occult hepatitis C virus (HCV) infection in the general population and in selected clinical groups is covered in the literature, but its consequences in various clinical situations require further study.

**The aim** of the study was to evaluate the long-term outcomes of chronic hepatitis C after successful antiviral therapy.

**Material and methods.** In patients with chronic hepatitis C (n=182), clinical and laboratory parameters and liver density were compared at the start of therapy and at the end point of follow-up (median follow-up of 99 weeks), were tested for occult HCV infection (n=109).

**Results.** The proportion of patients with liver cirrhosis and severe fibrosis decreased from 47% to 36%. A regression of cirrhosis occurred in 12 (24%) patients with Child–Pugh class A. A significant decrease in the FIB4 and APRI indices was recorded ( $p<0,05$ ). In 27 (14%) patients, negative dynamics was observed (progression of fibrosis, n=17; decompensation of the cirrhosis, n=3; portal vein thrombosis, n=2; development of hepatocellular carcinoma, n=5) associated with higher AFP, FIB4, comorbidity index level. Occult HCV infection was detected in 5,5%.

**Conclusion.** In patients with severe fibrosis and liver cirrhosis, the risk of fibrosis progression, decompensation of the cirrhosis and the development of HCC after the eradication of hepatitis C virus remains. Further studies on risk stratification are required to optimize dispensary follow-up after antiviral therapy.

**Key words:** chronic hepatitis C, antiviral therapy, long-term outcomes, occult HCV infection.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Esaulenko E.V., Dzemova A.A., Novak K.E., Bushmanova A.D., Ostankova Yu.V., Valutite D.E., Chernoguz Yu.A., Zueva E.B., Yushina E.Yu., Tyurenkova N.V. Analysis of long-term results of effective etiotropic therapy of chronic hepatitis C. *Therapy*. 2022; 3: 50–58.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.50–58>

## ВВЕДЕНИЕ

Успехи современной противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС) требуют разработки критериев выздоровления от инфекции вируса гепатита С (ВГС) и оптимизации диспансерного наблюдения за пациентами после лечения. Маркером эрадикации вируса на сегодняшний момент служит устойчивый вирусологический ответ (УВО), который доказано ассоциируется со снижением риска развития печеночной недостаточности и улучшением выживаемости по сравнению с нелечеными пациентами и больными с неудачей лечения независимо от схемы противовирусной терапии [1, 2]. УВО определяется как отсутствие РНК ВГС в крови с чувствительностью тест-системы 10 МЕ/мл через 12–24 нед после окончания терапии [3]. Тем не менее риск прогрессирования фиброза печени и развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) даже после достижения УВО сохраняется. В обширном обзоре Negro F. подчеркивается необходимость разработки более четких рекомендаций для стратификации уровней риска неблагоприятных событий у пациентов после лечения, особенно в условиях упрощения мониторинга пациентов до, во время и после терапии, что оправдано из-за экономических соображений, но может быть преждевременным в отношении сложных пациентов, требующих персонализированного подхода [4].

В контексте возможности снятия диагноза у пациентов, достигших УВО, и их безопасности в эпидемиологическом отношении (как источников инфекции) актуальным становится вопрос о

скрытой инфекции ВГС (СКИ ВГС). Это понятие введено в 2004 г. и определяется как наличие РНК ВГС в гепатоцитах или мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС) без обнаруживаемой РНК ВГС в сыворотке [5].

Существование СКИ ВГС среди населения в целом и в отдельных клинических группах освещено в литературе [6], но последствия его в различных клинических ситуациях требуют дальнейшего изучения. Терапевтическая тактика в случае СКИ ВГС также не понятна. Частота СКИ ВГС среди пациентов, достигших УВО после использования препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), только начинает изучаться.

Цель исследования – оценить отдаленные исходы ХГС и встречаемость СКИ ВГС у пациентов после успешной противовирусной терапии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 182 пациента от 18 до 87 лет, которые, в соответствии с маршрутизацией пациентов с ХГС, были направлены специалистами первичного звена на обследование и лечение в дневной стационар СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. Боткина» в 2017–2020 гг.

Всем пациентам определялись генотип ВГС, уровень вирусной нагрузки, активность печеночных трансаминаз, уровни альбумина, общего билирубина, креатинина, протромбинового индекса (ПТИ), альфа-фетопротеина (АФП), выполнялись эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) для оценки варикозного расширения вен пищевода, ультра-

звуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Плотность печени измерялась в кПа при помощи эластометрии на аппарате «Фиброскан» (Fibroscan). Оценку стадии фиброза печени производили при помощи шкалы METAVIR: F0 – отсутствие фиброза ( $\leq 5,8$  кПа); F1 – фиброз портальных трактов (слабый фиброз: 5,9–7,2 кПа); F2 – фиброз с немногочисленными септами (умеренный фиброз: 7,3–9,5 кПа); F3 – фиброз с многочисленными септами (выраженный фиброз: 9,6–12,5 кПа); F4 – цирроз печени ( $> 12,5$  кПа).

К критериям исключения относился возраст  $< 18$  лет.

Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов на старте противовирусной терапии хронического гепатита С

| Характеристика  | Значение                 |
|---|--------------------------|
| Возраст, годы, (мин.–макс.) Me [25-й; 75-й перцентили]                            | (18–87), 56 [45; 64]     |
| Мужской пол, абс. (%)   | 87 (48)                  |
| Пациенты с опытом лечения, абс. (%)   | 30 (16)                  |
| <b>Генотип вируса гепатита С, абс. (%)</b>  |                          |
| 1b  | 109 (60)                 |
| 1a  | 3 (1,5)                  |
| 3a  | 52 (29)                  |
| 2   | 17 (9)                   |
| 4   | 1 (0,5)                  |
| РНК вируса гепатита С, $\log_{10}$ МЕ/мл, (мин.–макс.) Me [25-й; 75-й перцентили] | (2,2–7,3) 5,9 [5,5; 6,5] |
| <b>Стадия фиброза печени по METAVIR, абс. (%)</b>                                 |                          |
| F0  | 34 (18,5)                |
| F1  | 34 (18,5)                |
| F2  | 27 (15)                  |
| F3  | 35 (19)                  |
| F4  | 52 (29)                  |

Длительность лечения составляла 8, 12, 24 или 48 нед. Схемы противовирусной терапии были следующими: 17 (9%) пациентов получали даклатасвир + асунапревир, 38 (21%) – софосбувир + даклатасвир ± рибавирин, 3 (1,5%) – софосбувир + ледипасвир, 35 (19%) – паритапревир + ритонавир + омбитасвир + дасабувир, 27 (15%) – софосбувир + велпатасвир ± рибавирин, 25 (14%) – глекапревир + пибрентасвир ± софосбувир, 3 (1,5%) – grazoprevir + элбасвир, 2 (1%) – даклатасвир + нарлапревир + ритонавир, 20 (11%) – пэгинтерферон + нарлапревир + ритонавир, 12 (7%) – пэгинтерферон + рибавирин.

Все пациенты достигли УВО, который был определен как отсутствие РНК ВГС в сыворотке крови через 24 нед после окончания терапии. После терапии пациенты со средней периодичностью в 6–12 мес направлялись врачами-инфекционистами поликлиник для прохождения обследования в дневной стационар. Медиана времени от окончания лечения до последнего визита в дневной стационар составила 99 [25-й перцентиль – 56; 75-й – 130] нед.

В последней точке наблюдения 109 пациентам было выполнено тестирование на СКИ ВГС методом ПЦР с предварительной подготовкой клинического материала. Тотальную РНК выделяли из: а) плазмы крови после концентрирования вируса ультрацентрифугированием в течение 1 ч при 24 000g, +40 °С; б) лейкоцитарной фракции крови; в) мононуклеарных лейкоцитов периферической крови, выделенных в градиенте плотности посредством центрифугирования на FicollPaque.

Клинико-лабораторные показатели сравнивались на старте терапии и в конечной точке наблюдения. Для оценки степени влияния УВО на течение хронического гепатита в зависимости от стадии фиброза печени пациенты разделены на 2 группы: с циррозом печени (F4) и без него (F0–F3). Для оценки коморбидной патологии всем пациентам рассчитывался индекс коморбидности Чарлсона [7].

Все этапы исследования были одобрены этическим комитетом при ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программ IBM SPSS Statistics (version 21). Нормальность распределения количественных переменных проверялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. В связи с ненормальным распределением для анализа данных применялись непараметрические методы статистики. Количественные переменные представлены в виде максимального и минимального значения (мин.–макс.), медианы (Me) и межквартильного интервала [25-й; 75-й перцентили], качественные признаки – в виде абсолютного значения и процента. Изучение динамики показателей проводилось с помощью критерия Вилкоксона. Сравнительный анализ двух независимых групп выполнялся посредством U-критерия Манна–Уитни для количественных переменных, критерия Фишера и  $\chi^2$  – для качественных переменных. Для выявления и оценки корреляционной связи между двумя рядами сопоставляемых количественных показателей использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для всех тестов вероятность (p) считалась незначимой при величине  $\geq 0,05$  и значимой при величине  $< 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Особенности пациентов, включенных в исследование

Сопутствующие заболевания присутствовали у 92% пациентов, факт мультиморбидности – у 64%. Рассчитанный индекс Чарлсона коррелировал со стадией фиброза ( $r=0,6$ ;  $p < 0,05$ ) и варьировал от 0 до 10, медиана 4 [25-й перцентиль – 2; 75-й – 5]. Безинтерфероновые схемы получали пациенты с противопоказаниями к использованию интерферонов. У пациентов с отсутствием коморбидного фона в большем проценте применялись интерфероновые схемы, или пациенты самостоятельно использовали дженерики, не зарегистрированные в РФ. Среди выявленной сопутствующей патологии преобладали болезни сердечно-сосудистой системы (46%). Диагноз «сахарный диабет (СД)», «ожирение», признаки стеатоза печени присутствовали у 16, 25 и 15% наблюдаемых соответственно. У 50 (27%) пациентов при углубленном обследовании был выявлен скрытый гепатит В (определены HBsAg суммарные при отсутствии HBsAg и HBsAb).

Все включенные в исследование проходили лечение и наблюдались амбулаторно, поэтому среди пациентов с циррозом печени у 92% был определен класс А этого заболевания по классификации Чайлд–Пью ( $n=48$ ), только у 8% – класс В ( $n=4$ ). Случаи цирроза печени класса С зарегистрированы не были. Индекс MELD у пациентов с циррозом печени на старте составил (5,2–20,8), 7,9 [6,9; 9,9]. Факт систематического употребления алкоголя присутствовал только у 5 (3%) пациентов.

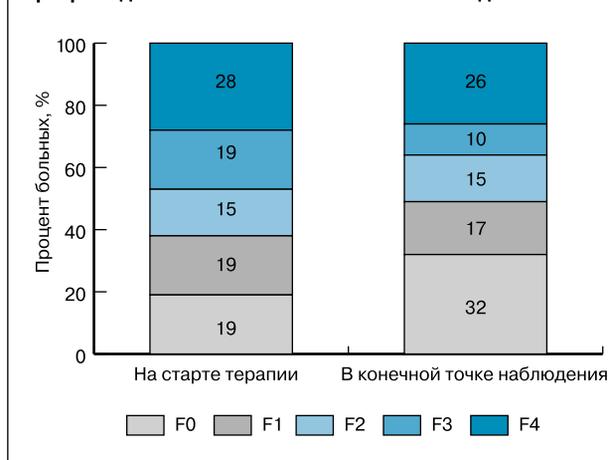
### Биохимический ответ

Все пациенты в точке УВО достигли биохимического ответа. К концу наблюдения активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) снизилась с 59,5 [34; 102] до 16 [12; 24] ед/л ( $p < 0,005$ ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) – с 48,5 [32; 84] до 21 [15; 27] ед/л ( $p < 0,005$ ). У 12 (6,6%) пациентов в конечной точке наблюдения сохранялись повышенные значения АЛТ. Практически у всех были возможные причины этого в виде коморбидных состояний (СД, стеатоз печени, ожирение), тяжелой стадии заболевания печени (цирроз) и реинфекции. Только у 1 пациента 48 лет с F1 и отсутствием коморбидного фона не было выявлено причин повышения АЛТ в конечной точке наблюдения, и у него же фиброз прогрессировал до F2. У 10 (5,5%) пациентов в конечной точке наблюдения были отмечены значения АСТ выше нормы.

### Динамика фиброза печени

При сравнительной оценке степени фиброза до начала терапии и в конечной точке наблюдения были установлены достоверные различия ( $p < 0,005$ ; *рис. 1*). Положительная динамика наблюдалась чаще в группе пациентов без цирроза печени изначально ( $\chi^2=19$ ;  $p < 0,05$ ).

Рис. 1. Распределение больных в зависимости от стадии фиброза до лечения и в конечной точке наблюдения



У 17 (9%) пациентов было зарегистрировано прогрессирование фиброза. У 68 (37%) человек наблюдался регресс фиброза: у 18 обследованных – с F2 до отсутствия или клинически незначимого фиброза (F0–F1), у одной пациентки – с F3 до F0, у 97 (53%) степень фиброза не изменилась. У 12 (24%) пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд–Пью к конечной точке наблюдения произошел регресс цирроза. В группах пациентов с прогрессированием фиброза и регрессом выявлены достоверные различия по возрасту ( $p=0,02$ ). Возраст у лиц с прогрессированием фиброза составил (44–80), 65 [56; 70] лет, а с регрессом (27–82), 54 [45; 63] лет.

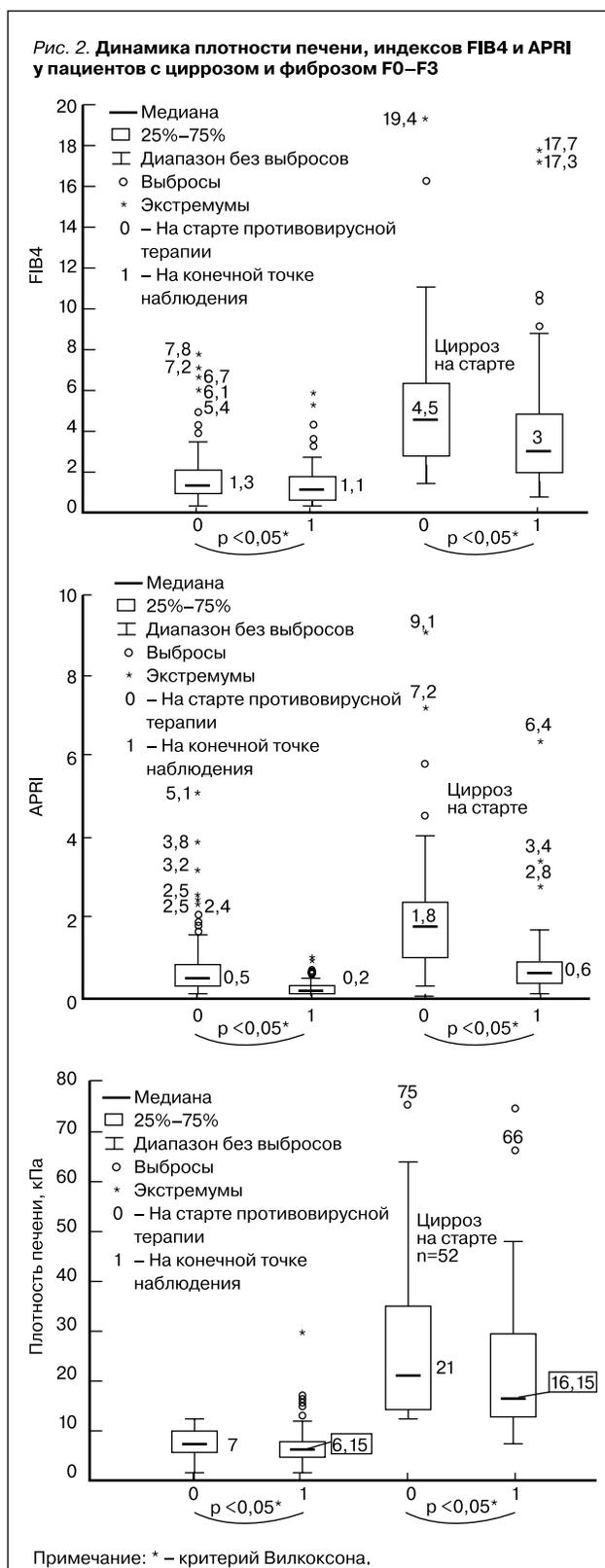
### Динамика плотности печени, индексов Чайлд–Пью, MELD, FIB4 и APRI

У 7 (13%) пациентов с циррозом печени отмечено снижение индекса ЧП, у двух (4%) – увеличение индекса ЧП, у 29 (56%) – индекс ЧП не изменился. Значимых отличий в индексе MELD у пациентов с ЦП на старте терапии и в конце наблюдения отмечено не было ( $p=0,5$ ).

Проведена оценка динамики изменения плотности печени, индексов FIB4 и APRI у пациентов с циррозом и фиброзом F0–F3 (*рис. 2*).

Среди пациентов с отсутствием цирроза печени выраженное увеличение плотности произошло у одного обследуемого 67 лет с тяжелой сердечной недостаточностью на фоне мерцательной аритмии и индексом Чарлсона = 9.

Было выявлено, что у 13 пациентов с плотностью печени менее 12,5 Кпа и отсутствием признаков портальной гипертензии на старте противовирусной терапии показатели FIB4 превышали 3,25. У всех этих пациентов имел место тяжелый фиброз F3 и/или множественные сопутствующие заболевания, а индекс Чарлсона был выше 5 баллов. Установлена высокая положительная связь между индексом Чарлсона и индексом FIB4 ( $r=0,7$ ;  $p < 0,05$ ). Показатель APRI превышал 1,5 у 12 пациентов без цирроза печени, что



было связано с фактом снижения тромбоцитов ниже нормы; в конечной точке наблюдения у всех обследуемых индекс APRI снизился до значения  $<1,5$ . Как в группе без цирроза, так и у пациентов с циррозом в конечной точке наблюдения было зафиксировано значимое снижение индексов FIB4 и APRI ( $p < 0,05$ ).

### Случаи отрицательной динамики после противовирусной терапии

У 27 (14%) пациентов наблюдалась отрицательная динамика заболевания печени (табл. 2). Кроме того, у 7 (4%) исследуемых отмечалась выраженная отрицательная динамика по коморбидному фону: в 5 случаях были выявлены внепеченочные раковые заболевания, у 3 пациенток на 134, 138 и 116-й неделях был обнаружен рак молочной железы, у одной пациентки на 155-й неделе – рак щитовидной железы, еще в одном случае на 58-й неделе – цистаденома. Два пациента погибли на 50-й и 52-й неделях по причине развития острого нарушения мозгового кровообращения и почечной недостаточности на фоне конечной стадии заболевания почек. У двух наблюдаемых на 148-й и 121-й неделях была зарегистрирована реинфекция ВГС.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Доказано, что процесс фиброгенеза является нелинейным и однонаправленным, а обратимым. После устранения этиологического фактора возможно обратное развитие фиброза и даже регресс цирроза [8–10]. В нашем исследовании также показана возможность регресса фиброза после успешной противовирусной терапии. Доля пациентов с выраженным фиброзом и циррозом уменьшилась к концу наблюдения с 47 до 36%. Регресс фиброза (по данным эластометрии печени) наблюдался в 77% случаев. Случаи регресса были ассоциированы с более молодым возрастом и исходно невыраженным фиброзом, что свидетельствует о прямой связи между долгосрочным снижением риска прогрессирования и исходной стадией заболевания и соответствует другим исследованиям о влиянии УВО на течение заболевания печени [1, 11].

Возможность прогрессирования фиброза уже после достижения УВО подтверждается отечественными и зарубежными исследователями [4, 12, 13]. В качестве факторов риска основная роль при этом отводится коморбидным состояниям, таким как неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет (СД), ожирение, злоупотребление алкоголем [4, 13–15].

Вместе с тем у некоторых пациентов не всегда удается выявить причины прогрессирования заболевания печени после УВО. Описаны генетические факторы, связанные с фиброзом печени различной этиологии, что говорит в пользу общих механизмов в прогрессировании заболевания печени независимо от его причины [16]. Выявлены возможные биомаркеры прогрессирования фиброза [17], но в реальной клинической практике пока нет соответствующих тест-систем. В нашем исследовании среди пациентов с прогрессированием фиброза у двух человек (44 и 48 лет) не удалось выявить каких-либо факторов риска. У остальных же изначально были тяже-

Таблица 2. Случаи отрицательной динамики заболевания печени у пациентов после эрадикации вируса гепатита С

| Проявления отрицательной динамики | n  | Срок наблюдения после противовирусной терапии |
|-----------------------------------|--|---|
| Прогрессирование фиброза          | 17   | (50–240), 95 [54;107] нед                     |
| Декомпенсация цирроза печени      | 1 – кровотечение из ВРВП (летальный исход) | 130 нед                                       |
|                                   | 1 – развитие асцита                        | 117 нед                                       |
|                                   | 1 – кровотечение из ВРВП                   | 183 нед                                       |
| Тромбоз воротной вены             | 2  | 120, 168 нед                                  |
| Развитие ГЦК                      | 5  | 6 мес, 6 мес, 1 год, 1,5 года, 2 года         |

**Примечание:** ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода.

лый фиброз F3 и/или признаки стеатоза печени, сердечная недостаточность, СД, ожирение, систематическое употребление алкоголя. Связи прогрессирования фиброза и наличия скрытого гепатита В не выявлено ( $\chi^2=0,06$ ;  $p=0,8$ ).

Анализ причин смерти больных цирротической стадией хронических гепатитов (ХГ) демонстрирует, что почти у трети пациентов смерть наступает при наличии субкомпенсированной стадии и незаконченной цирротической трансформации ткани печени, что подтверждает отрицательную роль сопутствующей патологии в исходах ХГ [18]. Из трех умерших в нашем наблюдении у одной женщины смерть наступила в результате непосредственно осложнений декомпенсированного цирроза (кровотечение из ВРВП), у двух других – на фоне компенсированного заболевания печени (цирроз класса А, F3) и достижения УВО, при этом причиной смерти стала коморбидная патология.

После эрадикации ВГС риск развития ГЦК у пациентов с циррозом значительно снижается [1, 19]. Результаты некоторых исследований, показавших более высокий риск развития ГЦК после успешного лечения препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) по сравнению со схемами с интерфероном [20], опровергнуты ввиду более частой распространенности среди пациентов, пролеченных ПППД, сопутствующих факторов риска, таких как пожилой возраст, декомпенсированный ЦП, СД [1, 21]. По данным некоторых европейских, американских и отечественных исследований, ежегодный риск развития ГЦК после противовирусной терапии у пациентов с циррозом печени составляет около 2,5% в год [10, 22, 23]. Риск выше у пациентов с декомпенсированным циррозом, причем он коррелирует с низким уровнем тромбоцитов, гипоальбуминемией, уровнем билирубина, степенью ВРВП, степенью энцефалопатии [10, 24, 25]. Пять пациентов из нашего исследования были пролечены ПППД и имели компенсированную функцию печени на момент выявления ГЦК (цирроз класса А и F3). Образование в печени было выявлено на сроке наблюдения после противовирусной терапии через

1, 1,5, 2 года и у двух пациентов – через 6 мес. Нельзя исключить, что ГЦК развилась еще до противовирусной терапии, но не была визуализирована. До лечения компьютерная томография не выполнялась. При сравнении больных ЦП с ГЦК и без нее выявлены достоверные различия в уровне АФП и FIB4 в конечной точке наблюдения и тенденция в отношении различий по уровню FIB4 ( $p=0,05$ ). Все пациенты с ГЦК имели факт мультиморбидности, у двух обследуемых индекс Чарлсона на старте терапии составил 6 баллов, у трех – 7 баллов с прогнозом 10-летней выживаемости 2 и 0% соответственно. Многие исследования по долгосрочному риску развития ГЦК после лечения показали, что он выше не только у пациентов с циррозом, но и у тех, у кого определяется высокий уровень FIB4 в отсутствие признаков цирроза [26, 27]. Именно это послужило поводом для Американской ассоциации по изучению печени (AASLD)/Американского общества инфекционистов (IDSA) расширить группу пациентов, нуждающихся в скрининге на момент ГЦК, от лиц с циррозом до лиц с выраженным фиброзом включительно [28].

Сохранение РНК ВГС в РВМС после успешной этиотропной терапии показано при использовании схем с интерфероном. При этом полученные данные противоречивы и, вероятно, связаны со временем, прошедшем после окончания лечения, и обследованием (от 35 до 0%), что ставит вопрос о длительности возможной персистенции инфекции ВГС после УВО [29–31]. Частота и значимость СКИ ВГС после этиотропной терапии с использованием ПППД сейчас активно изучаются. В египетском исследовании с большой выборкой из 1280 пациентов, достигших УВО, СКИ ВГС была выявлена у 50 (3,9%) [32]. В исследованиях с меньшими выборками частота СКИ ВГС была выше – до 12% [33, 34]. В исследовании 27 пациентов, достигших УВО, которое было проведено в Санкт-Петербурге, показатель распространенности СКИ ВГС равнялся 14,8% (4 случая) [35].

В нашем исследовании ( $n=109$ ) СКИ ВГС обнаружена у 6 (5,5%) пациентов на сроке наблюдения (50–174), 146 [100, 170] нед. Все пациенты с выяв-

ленной СКИ ВГС получали лечение по безинтерфероновым схемам.

Влияние СКИ ВГС после УВО на прогрессирование заболевания печени обсуждается. Есть сведения о таких ее возможных серьезных последствиях, как рецидив, внепеченочные проявления (криоглобулинемия, неходжкинская лимфома), прогрессирование фиброза, декомпенсация цирроза, развитие ГЦК даже при отсутствии цирроза [35–39]. Выборка из шести пациентов со СКИ ВГС недостаточна для оценки ее влияния на течение заболевания печени. При сравнении пациентов со СКИ ВГС и без нее значимых различий в биохимических показателях выявлено не было ( $p < 0,05$ ). У двух пациентов до лечения был установлен выраженный фиброз (F3), у двух – цирроз класса А (в одном случае – F0, в другом – F2). Регресс цирроза на 50-й неделе наблюдения до F3 зафиксирован у одного пациента 38 лет с индексом Чарлсона = 1. У одной пациентки 65 лет с циррозом и индексом Чарлсона до терапии = 6 на 100-й неделе наблюдения была обнаружена ГЦК, и у нее же отмечались повышенные до 2 верхних границ нормы показатели АЛТ и АСТ после лечения; у остальных пяти пациентов трансаминазы были в пределах референсных значений. Еще в одном наблюдении у женщины 62 лет с индексом Чарлсона = 4 на 175-й неделе наблюдения было зафиксировано прогрессирование фиброза F3 до цирроза печени.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота случаев регресса фиброза после эрадикации ВГС коррелирует с более молодым возрастом, отсутствием коморбидности и исходно невыраженным фиброзом. У пациентов с выраженным фиброзом и циррозом сохраняется риск прогрессирования заболевания печени и развития ГЦК после достижения УВО.

Наше наблюдение, отечественные и зарубежные исследования указывают на возможные клинические и биохимические маркеры, прогнозирующие повышенный риск прогрессирования заболевания печени и развития ГЦК после противовирусной терапии: уровень АФП, индекс FIB4, индекс Чайлд–Пью, индекс коморбидности и др.

С целью более точной стратификации рисков и оптимизации диспансерного наблюдения за пролеченными пациентами требуются дальнейшие исследования, направленные на разработку многофакторных шкал и включение их в рекомендации для практикующих врачей.

Встречаемость СКИ ВГС в нашем исследовании составила 5,5%. Значимость СКИ ВГС в прогрессировании заболевания печени и необходимость включения ее в прогностическое шкалы риска предстоит еще доказать или опровергнуть.

56



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Carrat F, Fontaine H, Dorival C. et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019; 393(10179): 1453–64. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32111-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32111-1).
2. Эсауленко Е.В., Сухорук А.А., Ганченко Р.Э. Оценка эффективности затрат на противовирусную терапию хронического вирусного гепатита с (1 генотип) у пациентов с циррозом печени. *Инфекционные болезни*. 2017; 1: 55–60. [Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A., Ganchenko R.A. Assessment of cost effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C (genotype 1) in patients with cirrhosis of the liver. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2017; 1: 55–60 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20953/1729-9225-2017-1-55-60>.
3. Van der Meer A.J., Veldt B.J., Feld J.J. et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis c and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012; 308(24): 2584–93. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.144878>.
4. Negro F. Residual risk of liver disease after hepatitis C virus eradication. *J Hepatol*. 2021; 74(4): 952–63. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.040>.
5. Castillo I., Rodríguez-Inigo E., Bartolome J. et al. Hepatitis C virus replicates in peripheral blood mononuclear cells of patients with occult hepatitis C virus infection. *Gut*. 2005; 54(5): 682–85. <https://dx.doi.org/10.1136/gut.2004.057281>.
6. Austria A., Wu G.Y. Occult hepatitis C virus infection: A review. *J Clin Transl Hepatol*. 2018; 6(2): 155–160. <https://dx.doi.org/10.14218/JCTH.2017.00053>.
7. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis*. 1987; 40(5): 373–83. [https://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
8. Campana L., Iredale J.P. Regression of liver fibrosis. *Semin Liver Dis*. 2017; 37(1): 1–10. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1597816>.
9. Zoubek M.E., Trautwein C., Strnad P. Reversal of liver fibrosis: from fiction to reality. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017; 31(2): 129–141. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2017.04.005>.
10. Набатчикова Е.А., Абдурахманов Д.Т., Никулкина Е.Н. с соавт. Течение и исходы цирроза печени после элиминации вируса гепатита С: результаты долгосрочного проспективного наблюдения. *Терапевтический архив*. 2020; 2: 34–42. [Nabatchikova E.A., Abdurakhmanov D.T., Nikulkina E.N. et al. The long-term prospective study of patients with liver cirrhosis after elimination of the hepatitis C virus. *Terapevticheskiy arhiv = Therapeutic Archive*. 2020; 2: 34–42. (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2020.02.0005>.
11. Calvaruso V., Craxi A. Hepatic benefits of HCV cure. *J Hepatol*. 2020; 73(6): 1548–56. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.006>.
12. Van der Meer A.J., Feld J.J., Hofer H. et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol*. 2017; 66(3): 485–93. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.017>.
13. Жданов К.В., Козлов К.В., Сукачев В.С. с соавт. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением. *Журнал инфектологии*. 2018; 4: 6–13. [Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Sukachev V.S. et al. Elimination of HCV-infection: a history with continuation. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*. 2018; 4: 6–13 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13>.

14. Щаницына С.Е., Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н. с соавт. Прогностические факторы неблагоприятных исходов хронического гепатита С. Терапевтический архив. 2019; 2: 59–66. [Shanytsina S.E., Burnevich E.Z., Nikulkina E.N. et al. Prognostic factors of unfavorable outcomes in patients with chronic hepatitis C. Terapevticheskiy arhiv = Therapeutic Archive. 2019; 2: 59–66. (In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000082>.
15. Novak K.E., Karev V.E., Dunaeva N.V., Esaulenko E.V. Comparative morphological characterization of viral and viral-alcoholic liver cirrhosis (based on autopsy data). Vestnik of Novgorod State University. 2011; 62: 137–40.
16. Nahon P., Cobat A. Human genetics of HCV infection phenotypes in the era of direct-acting antivirals. Human Genetics. 2020; 139(6–7): 855–63. <https://dx.doi.org/10.1007/s00439-020-02136-4>.
17. Montaldo C., Terri M., Riccioni V. et al. Fibrogenic signals persist in DAA-treated HCV patients after sustained virological response. J Hepatol. 2021; 75(6): 1301–11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.07.003>.
18. Новак К.Е. Клинико-морфологическая характеристика субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени вирусной этиологии. Педиатр. 2011; 2: 47–52. [Novak K.E. Clinical and morphological characteristics of subcompensated and decompensated liver cirrhosis of viral etiology. Pediatr = Pediatrician. 2011; 2: 47–52 (In Russ.]].
19. Forner A., Reig M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018; 391(10127): 1301–14. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).
20. Conti F., Buonfiglioli F., Scuteri A. et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. J Hepatol. 2016; 65(4): 727–33. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.015>
21. Ioannou G.N., Green P.K., Berry K. HCV eradication induced by directacting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2017; S0168-8278(17)32273-0. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.030>. Online ahead of print.
22. Nahon P., Layese R., Bourcier V. et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after direct antiviral therapy for HCV in patients with cirrhosis included in surveillance programs. Gastroenterology. 2018; 155(5): 1436–50. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.015>
23. Innes H., Barclay S.T., Hayes P.C. et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis C and sustained viral response: Role of the treatment regimen. J Hepatol. 2018; 68(4): 646–54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.033>.
24. Shiha G., Mousa N., Soliman R. et al. Incidence of HCC in chronic hepatitis C patients with advanced hepatic fibrosis who achieved SVR following DAAs: A prospective study. J Viral Hepat. 2020; 27(7): 671–79. <https://dx.doi.org/10.1111/jvh.13276>.
25. Nakano M., Koga H., Ide T. et al. Predictors of hepatocellular carcinoma recurrence associated with the use of direct-acting antiviral Pre-proof agent therapy for hepatitis C virus after curative treatment: A prospective multicenter cohort study. Cancer Med. 2019; 8(5): 2646–53. <https://dx.doi.org/10.1002/cam4.2061>.
26. Ioannou G.N., Beste L.A., Green P.K. et al. Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after HCV eradication in patients with baseline cirrhosis or high FIB-4 scores. Gastroenterology. 2019; 157(5): 1264–78. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.033>.
27. Kanwal F., Kramer J.R., Asch S.M. et al. Long-term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. Hepatology. 2020; 71(1): 44–55. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.30823>.
28. Ghany M.G., Morgan T.R. AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2019 update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. Hepatology. 2020; 71(2): 686–721. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.31060>.
29. Zayed R.A., Rushdy E., Saleh D.A. Detection of HCV RNA in the peripheral blood mononuclear cells of serum HCV RNA-negative Egyptian patients under interferon treatment. Am J Med Sci. 2010; 340(6): 435–38. <https://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181ec435e>.
30. Maylin S., Martinot-Peignoux M., Moucari R. et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. Gastroenterology 2008; 135(3): 821–29. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.044>.
31. Bernardin F., Tobler L., Walsh I. et al. Clearance of hepatitis C virus RNA from the peripheral blood mononuclear cells of blood donors who spontaneously or therapeutically control their plasma viremia. Hepatology. 2008; 47(5): 1446–52. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.22184>.
32. Mekky M.A., Sayed H.I., Abdelmalek M.O. et al. Prevalence and predictors of occult hepatitis C virus infection among Egyptian patients who achieved sustained virologic response to sofosbuvir/daclatasvir therapy: A multi-center study. Infect Drug Resist 2019; 12(12): 273–79. <https://dx.doi.org/10.2147/IDR.S181638>.
33. Abd Alla M.D.A., El Awady M.K. Hepatitis C virus RNA strands detection in peripheral blood mononuclear cells legitimizes virus eradication in negative serum PCR naïve and post-treatment patients. J Clin Transl Hepatol. 2017; 5(1): 1–8. <https://dx.doi.org/10.14218/JCTH.2016.00054>.
34. Yousif M.M., Elsadek Fakhr A., Morad E.A. et al. Prevalence of occult hepatitis C virus infection in patients who achieved sustained virologic response to direct-acting antiviral agents. Infez Med. 2018; 26(3): 237–43.
35. Яковлев А., Сулима Д., Ларионов В. с соавт. Авиремическая низкоуровневая репликация RNA HCV в иммунных клетках крови РВМС/ВВС (вторичная оккультная HCV-инфекция) как один из результатов первичной безинтерфероновой ДАА-терапии в реальной клинической практике у ПВТ-наивных пациентов с хронической вирусемией RNA HCV (описание серии случаев). Врач. 2020; 2: 57–64. [Yakovlev A., Sulima D., Larionov V. et al. Low-level aviremic hepatitis C virus (HCV) RNA replication in the immune blood PBMC/WBC (secondary occult HCV infection as one of the primary interferon-free DAA therapy outcomes in real clinical practice in antiviral therapy-naïve patients with chronic HCV RNA viremia (a description of a series of cases). Vrach = The Doctor. 2020; 2: 57–64 (In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.29296/25877305-2020-02-13>.
36. Pawetczyk A., Kubisa N., Jabłonska J. et al. Detection of hepatitis C virus (HCV) negative strand RNA and NS3 protein in peripheral blood mononuclear cells (PBMC): CD3+, CD14+ and CD19+. Virol J. 2013; 10: 346. <https://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-10-346>.
37. Wang Y., Rao H., Chi X. et al. Detection of residual HCV-RNA in patients who have achieved sustained virological response is associated with persistent histological abnormality. EBiomedicine. 2019; 46: 227–35. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.043>.
38. Hanafy A.S., Seleem W.M., Basha M.A.A., Marei A.M. Residual hepatitis C virus in peripheral blood mononuclear cell as a risk factor for hepatocellular carcinoma after achieving a sustained virological response: a dogma or fiction. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019; 31(10): 1275–82. <https://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000001459>.
39. Lybeck C., Brenndorfer M., Sallberg S.M. et al. Long-term follow-up after cure from chronic hepatitis C virus infection shows occult hepatitis and a risk of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019; 31(4): 506–13. <https://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000001316>.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Елена Владимировна Эсауленко**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, зав. лабораторией «Вирусные гепатиты» ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора. Адрес: 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14. E-mail: eve-gpmu@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3669-1993>

**Александра Андреевна Дзимова**, очный аспирант ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: dzemovaalexandra@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3683-7860>

**Ксения Егоровна Новак**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kseniya.novak@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9633-4328>

**Анастасия Дмитриевна Бушманова**, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, врач-инфекционист отделения диагностики и профилактики вирусных гепатитов ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора. Адрес: 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14. E-mail: nastya1089@mail.ru

**Юлия Владимировна Останкова**, к.б.н., зав. лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора. Адрес: 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14. E-mail: shenna1@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2270-8897>

**Диана Эдуардовна Валутите**, врач клинической лабораторной диагностики отделения ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора. Адрес: 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14. E-mail: dianavalutite008@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0931-102X>

**Юлия Александровна Черногуз**, биолог отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора. Адрес: 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14.

**Елена Борисовна Зуева**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора. Адрес: 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0579-110X>

**Елена Юрьевна Юшина**, врач-инфекционист, зав. отделения дневного стационара СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина». Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский проезд, д. 49. E-mail: yushinaeu1976@mail.ru

**Наталья Владимировна Тюренкова**, к.м.н., врач-инфекционист СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина». Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский проезд, д. 49. E-mail: natal4ik\_74@mail.ru

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Elena V. Esaulenko**, Dr. med. habil., professor, head of the Department of infectious diseases in adults and epidemiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the laboratory «Viral hepatitis» at Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор. Address: 197101, Saint Petersburg, 14 Mira Str. E-mail: eve-gpmu@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3669-1993>

**Alexandra A. Dzemova**, postgraduate student at Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор, assistant at the Department of infectious diseases in adults and epidemiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the laboratory «Viral hepatitis» at Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор. Address: 194100, Saint Petersburg, 2 Litovskaya Str. E-mail: dzemovaalexandra@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3683-7860>

**Kseniya E. Novak**, PhD in Medicine, associate professor of the Department of infectious diseases in adults and epidemiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 194100, Saint Petersburg, 2 Litovskaya Str. E-mail: kseniya.novak@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9633-4328>

**Anastasia D. Bushmanova**, PhD in Medicine, assistant at the Department of infectious diseases in adults and epidemiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, infectious diseases specialist at the Department of diagnosis and prevention of viral hepatitis, Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор. Address: 197101, Saint Petersburg, 14 Mira Str. E-mail: nastya1089@mail.ru

**Yulia V. Ostankova**, PhD in Biology, head of Laboratory of virology and immunology of HIV infection, Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор. Address: 197101, Saint Petersburg, 14 Mira Str. E-mail: shenna1@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2270-8897>

**Diana E. Valutite**, doctor of clinical laboratory diagnostics at the Department for diagnosing HIV infection and AIDS-related diseases, Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор. Address: 197101, Saint Petersburg, 14 Mira Str. E-mail: dianavalutite008@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0931-102X>

**Yulia A. Chernoguz**, biologist at the Department for diagnosing HIV infection and AIDS-related diseases, Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор. Address: 197101, Saint Petersburg, 14 Mira Str

**Elena B. Zueva**, PhD in Biology, senior researcher at the Laboratory of experimental virology, Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор. Address: 197101, Saint Petersburg, 14 Mira Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0579-110X>

**Elena Yu. Yushina** infectious disease specialist, head of the Day Hospital Department, S.P. Botkin Clinical Infectious Hospital. Address: 195067, Saint Petersburg, 49 Piskarevskiy Drive. E-mail: yushinaeu1976@mail.ru

**Natalia V. Tyurenkova**, PhD in Medicine, infectious disease specialist, head of the Department of diagnostic observation, S.P. Botkin Clinical Infectious Hospital. Address: 195067, Saint Petersburg, 49 Piskarevskiy Drive. E-mail: natal4ik\_74@mail.ru

© Коллектив авторов, 2022

## ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ГЕПАТИТА С СРЕДИ УСЛОВНО ЗДОРОВОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН

В.С. КИЧАТОВА<sup>1,2</sup>, К.К. КЮРЕГЯН<sup>1,2,3</sup>, А.А. КАРЛСЕН<sup>1,3</sup>, И.А. ПОТЕМКИН<sup>1,2</sup>, Ф.А. АСАДИ МОБАРХАН<sup>1,2</sup>, О.В. ИСАЕВА<sup>1,2</sup>, М.А. ЛОПАТУХИНА<sup>1</sup>, Е.Ю. МАЛИННИКОВА<sup>1,2</sup>, И.Э. КРАВЧЕНКО<sup>4</sup>, О.О. ЗНОЙКО<sup>5</sup>, Н.Д. ЮЩУК<sup>5</sup>, М.И. МИХАЙЛОВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», г. Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России



**Аннотация.** Популяционные исследования важны для понимания полной эпидемиологической ситуации в отдельных областях России, а полученные данные целесообразно учитывать при создании региональных скрининговых программ по выявлению вируса гепатита С (ВГС).

**Цель** – определение истинной распространенности маркеров ВГС среди условно здорового населения Республики Татарстан (РТ).

**Материал и методы.** Исследованы 913 образцов сывороток крови от условно здорового населения РТ. В выборку были включены лица 9 возрастных групп: до года, 1–9, 10–14, 15–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59 и старше 60 лет. Наличие в образцах антител к вирусу проверяли методом ИФА в скрининговом и подтверждающем тесте. Все анти-ВГС положительные участники проверялись на наличие текущего инфекционного процесса с помощью выявления РНК ВГС с помощью ОТ-ПЦР. В положительных по РНК ВГС пробах также определялся генотип вируса.

**Результаты.** Частота выявления анти-ВГС в среднем составила 2,1% (19/913; 95% ДИ: 1,3–3,2%), распространенность текущей инфекции, подтвержденной выявлением РНК ВГС, составила 0,9% (8/913; 95% ДИ: 0,4–1,7%). В возрастных когортах старше 60 и 30–39 лет наблюдались достоверные различия в частоте встречаемости РНК ВГС по сравнению с другими исследуемыми группами, анализируемый показатель составил 3,4% (4/119; 95% ДИ: 1,0–8,6%) и 2,7% (3/112; 95% ДИ: 0,5–7,9%) соответственно. Филогенетический анализ показал разделение исследуемых изолятов ВГС на субтипы 1a (n=1), 1b (n=2), 2a (n=2) и 3a (n=3).

**Заключение.** В целом среди условно здорового населения РТ выявлен средний уровень распространенности ВГС-инфекции. Лица 30–39 и старше 60 лет являются когортами, в которых необходим более тщательный контроль за распространением ВГС, в то время как наличие факторов риска инфицирования является менее диагностически значимым показателем.

**Ключевые слова:** вирус гепатита С, антитела к вирусу гепатита С, РНК вируса гепатита С, возрастные когорты, диагностика вируса гепатита С, скрининг.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** В.С. Кичатова, К.К. Кюрегян, А.А. Карлсен, И.А. Потемкин, Ф.А. Асади Мобархан, О.В. Исаева, М.А. Лопатухина, Е.Ю. Малинникова, И.Э. Кравченко, О.О. Знойко, Н.Д. Ющук, М.И. Михайлов. Частота выявления маркеров гепатита С среди условно здорового населения Республики Татарстан.

Терапия. 2022; 3: 59–66.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.59-66>

## FREQUENCY OF DETECTING MARKERS OF HEPATITIS C AMONG THE CONDITIONALLY HEALTHY POPULATION OF TATARSTAN REPUBLIC

KICHATOVA V.S.<sup>1,2</sup>, KYUREGYAN K.K.<sup>1,2,3</sup>, CARLSEN A.A.<sup>1,3</sup>, POTEMKIN I.A.<sup>1,2</sup>, ASADI MOBARKHAN F.A.<sup>1,2</sup>, ISAEVA O.V.<sup>1,2</sup>, LOPATUKHINA M.A.<sup>1</sup>, MALINNIKOVA E.YU.<sup>1,2</sup>, KRAVCHENKO I.E.<sup>4</sup>, ZNOYKO O.O.<sup>5</sup>, YUSCHUK N.D.<sup>5</sup>, MIKHAILOV M.I.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

<sup>4</sup>Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

<sup>5</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia

**Abstract.** Population studies are important for understanding the full epidemiological situation in certain regions of Russia, and obtained data should be taken into account when creating regional screening programs for hepatitis C virus (HCV) detection.

**The aim** of the study is to determine the true prevalence of HCV markers among the apparently healthy population of Tatarstan Republic (RT).

**Material and methods.** 913 samples of blood sera from a conditionally healthy population of Tatarstan Republic were studied. The sample included persons of 9 age groups: under one year old, 1–9 years old, 10–14 years old, 15–19 years old, 20–29 years old, 30–39 years old, 40–49 years old, 50–59 years old and over 60 years old. The presence of antibodies to the virus in the samples was checked by EIA methodic in screening and confirmatory test. All anti-HCV positive participants were screened for the presence of an ongoing infectious process by detecting HCV RNA by means of RT-PCR methodic. In samples positive for HCV RNA, the genotype of the virus was also fixed.

**Results.** Anti-HCV detection rates in average consisted of 2.1% (19/913; 95% CI: 1,3–3,2%), and the prevalence of current infection confirmed by HCV RNA detection was 0,9% (8/913; 95 % CI: 0,4–1,7%). In age cohorts over 60 and 30–39 years old, there were significant differences in the incidence of HCV RNA comparatively with other study groups, the analyzed index was 3,4% (4/119; 95% CI: 1,0–8,6%) and 2,7% (3/112; 95% CI: 0,5–7,9%), respectively. Phylogenetic analysis showed the division of the studied HCV isolates into subtypes 1a (n=1), 1b (n=2), 2a (n=2) and 3a (n=3).

**Conclusion.** In general, among the conditionally healthy population of Tatarstan Republic, an average level of prevalence of HCV infection was revealed. Individuals aged 30–39 years and older than 60 years are the cohorts in which more careful monitoring of the spread of HCV is needed, while the presence of risk factors for infection is an index of less diagnostical importance.

**Key words:** hepatitis C virus, antibodies to hepatitis C virus, hepatitis C virus RNA, age cohorts, hepatitis C virus diagnostics, screening.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Kichatova V.S., Kyuregyan K.K., Carlsen A.A., Potemkin I.A., Asadi Mobarkhan F.A., Isaeva O.V., Lopatukhina M.A., Malinnikova E.Yu., Kravchenko I.E., Znoyko O.O., Yuschuk N.D., Mikhailov M.I. Frequency of detecting markers of hepatitis C among the conditionally healthy population of Tatarstan Republic.

Therapy. 2022; 2: 59–66.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.59-66>

## ВВЕДЕНИЕ

В 2016 г. Ассамблеей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была разработана и принята программа глобальной ликвидации вирусных гепатитов к 2030 г., являющихся серьезной проблемой общественного здравоохранения [1].

За счет существенного генетического разнообразия вируса гепатита С (ВГС), связанного с его высокой мутагенной активностью, до настоящего времени не удалось разработать эффективной специфической иммунопрофилактики от инфекции, вызываемой этим возбудителем. Однако, благодаря современным схемам лечения, включающим препараты прямого противовирусного действия, ВГС-инфекция стала относиться к категории излечимых: достижение устойчивого вирусологического ответа наблюдается более чем в 95% случаев назначения последнего поколения препаратов этой группы. В связи с этим направление стратегии по ликвидации ВГС базиру-

ется на двух основных положениях – выявление и лечение.

Вместе с тем в России, как и в большинстве других стран, существует ряд проблем с получением достоверных сведений об истинной заболеваемости населения ВГС, что, в свою очередь, приводит к затруднению проведения мероприятий, направленных на снижение распространенности инфекции [2].

В значительной степени сложности контроля за заболеваемостью ВГС обусловлены частым (70–90% случаев) бессимптомным течением инфекции на протяжении многих лет жизни пациента. Для выявления инфицированных лиц в общей популяции применяются скрининговые программы, стратегии которых зависят от особенностей эпидемиологической картины ВГС в конкретном исследуемом регионе [3].

Согласно данным, полученным на основе результатов Государственного статистического наблюдения за вирусными гепатитами, в России первые три

места в возрастной структуре инфицированных ВГС лиц приходится на группы 30–39, 40–49 и 20–29 лет соответственно [4].

В ранее проведенных исследованиях распространенности ВГС-инфекции среди всех возрастных групп условно здорового населения в регионах России с разной интенсивностью эпидпроцесса нам удалось выявить достоверные различия в пораженности тех или иных возрастных когорт также в зависимости от исследуемого региона [5, 6]. Подобные популяционные исследования крайне важны для понимания полной эпидемиологической ситуации в отдельных областях России, а полученные данные целесообразно учитывать при создании региональных скрининговых программ по выявлению ВГС.

В предлагаемом исследовании была поставлена аналогичная цель: определение распространенности маркеров ВГС-инфекции и выявление наиболее пораженных возрастных когорт среди условно здорового населения Республики Татарстан.

Официальная заболеваемость хроническим гепатитом С на момент проведения исследования в Республике Татарстан (РТ) составляла 20,0 на 100 тыс. населения, что несколько ниже среднероссийских показателей (30,9 на 100 тыс. населения).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 9 возрастных групп условно здорового населения РТ: <1 года, 1–9, 10–14, 15–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59 и ≥60 лет. Соотношение мужчин и женщин в каждой возрастной группе было примерно одинаковым – 1:1,9. Суммарно в исследовании приняли участие 913 человек, что составляло 0,02% от всего населения Республики [7] на момент сбора клинического материала в 2020 г. В выборку вошли лица, проходящие рутинную диспансеризацию; посетители кабинета; пациенты, посещающие поликлинику по причинам, не связанным с инфекционными заболеваниями.

В исследование включались жители наиболее крупных населенных пунктов РТ: г. Казань, Зеленодольский, Лаишевский, Рыбно-Слободский и Пестреченский районы.

От всех участников исследования или их законных представителей было получено информированное согласие на проведение исследования, а также собраны анкетные данные, содержащие информацию о факторах риска инфицирования ВГС.

Образцы сывороток крови проверялись на наличие суммарных IgM и IgG антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС) с использованием наборов реагентов «Бест Анти-ВГС» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Образцы, реактивные по анти-ВГС, проверялись на раздельное наличие антител к структурному белку core и неструктурным белкам NS в подтверждающем тесте (Бест анти-

ВГС подтверждающий тест, ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Вне зависимости от результатов подтверждающего теста все реактивные образцы по суммарным анти-ВГС также проверялись на наличие РНК ВГС. Выделение нуклеиновых кислот из образцов сывороток крови выполнялось с использованием наборов QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Германия). Определение вирусной РНК проводили методом полимеразной цепной реакции, совмещенной с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), с использованием праймеров к наиболее консервативному участку вирусного генома – 5'-нетранслируемой области. Полученный продукт ПЦР величиной 207 нт определяли с помощью электрофореза в 1,5% агарозном геле.

Во всех образцах, положительных по РНК ВГС, также устанавливался генотип вируса с помощью анализа нуклеотидных последовательностей фрагмента генома, кодирующего полноразмерный белок core (нуклеотидные позиции 273–1315 по референсному штамму H77 субтипа 1a (GenBank AF011753)). Обратную транскрипцию и амплификацию выполняли с помощью наборов Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit и Fast Start High Fidelity PCR System (Roche Applied Science, Германия). Полученные продукты амплификации вырезали из геля и выделяли из агарозы с применением набора QIAquick Gel Extraction kit (QIAGEN, Hilden, Германия). Все постановки осуществлялись в строгом соответствии с протоколами производителей соответствующих наборов реагентов.

Первичную нуклеотидную последовательность определяли на автоматическом секвенаторе 3500 Genetic Analyzer (ABI, Foster City, США) с использованием набора Big Dye Terminator 3.1 Cycle Sequencing Kit. Филогенетический анализ полученных нуклеотидных последовательностей ВГС проводили с использованием программного обеспечения MEGA 7.0.18.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программного обеспечения GraphPad Software (Сан-Диего, США), доступного онлайн (<http://www.graphpad.com>), и включала расчет 95% доверительного интервала (95% ДИ), а также выявление достоверности различий средних значений показателей в сравниваемых группах с применением точного критерия Фишера (различия оценивались как достоверные при вероятности 95% –  $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота выявления маркеров гепатита С среди условно здорового населения РТ

На первом этапе скринингового определения анти-ВГС было выявлено 20 реактивных образцов. В подтверждающем тесте положительный результат был получен в 19 из 20 образцов. Таким образом,

частота выявления анти-ВГС в обследованной популяции составила 2,1% (19/913; 95% ДИ: 1,3–3,2%). Достоверных различий между частотой встречаемости анти-ВГС среди мужчин (4/296) и женщин выявлено не было (15/617;  $p=0,3320$ ). Случаи выявления анти-ВГС были зарегистрированы во всех возрастных группах, кроме 10–14 и 15–19 лет. Среди детей до 1 года анти-ВГС встречались в 4,9% (2/41) случаев.

РНК ВГС была обнаружена у 42,1% (8/19) серопозитивных участников, что указывает на наличие у них активной формы ВГС-инфекции. В образце сыворотки крови, положительном при скрининговом исследовании, но отрицательном в подтверждающем тесте, не было выявлено РНК ВГС. В целом распространенность активной формы ВГС среди условно здорового населения РТ составила 0,9% (8/913; 95% ДИ: 0,4–1,7%). Согласно анкетным данным участников с выявленной РНК ВГС, четверо из них отметили острый гепатит С как перенесенную инфекцию в прошлом (в двух случаях более

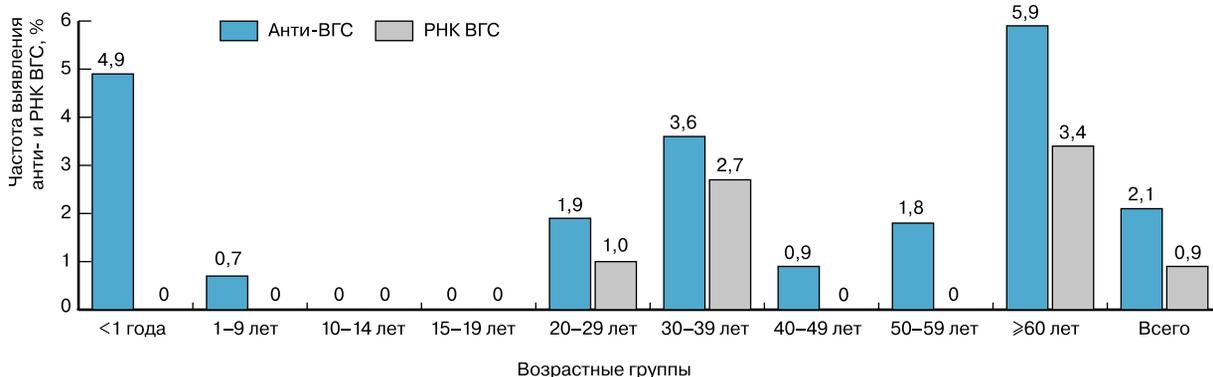
более высоком уровне, составив 5,9% (7/119; 95% ДИ: 2,7–11,8%) и 3,6% (4/112; 95% ДИ: 1,1–9,1%) соответственно (рис. 2).

В выделенных нами возрастных когортах старше 60 и 30–39 лет также наблюдались достоверные различия в частоте встречаемости РНК ВГС по сравнению с другими исследуемыми группами: анализируемый показатель составил 3,4% (4/119; 95% ДИ: 1,0–8,6%) и 2,7% (3/112; 95% ДИ: 0,5–7,9%) соответственно (рис. 3).

Ограниченная выборка РНК положительных образцов не может в полной мере продемонстрировать структуру генотипов ВГС, циркулирующих в РТ, однако в целом филогенетический анализ амплифицированных последовательностей белка core ВГС показал разделение 8 исследуемых образцов на субтипы 1a ( $n=1$ ), 1b ( $n=2$ ), 2a ( $n=2$ ) и 3a ( $n=3$ ).

Анализ факторов риска инфицирования вирусом гепатита С условно здорового населения Республики Татарстан, выявленных на основании анкетных данных

Рис. 1. Частота выявления маркеров антител к вирусу гепатита С и РНК вируса гепатита С среди условно здорового населения Республики Татарстан во всех обследованных возрастных группах ( $n=913$ )



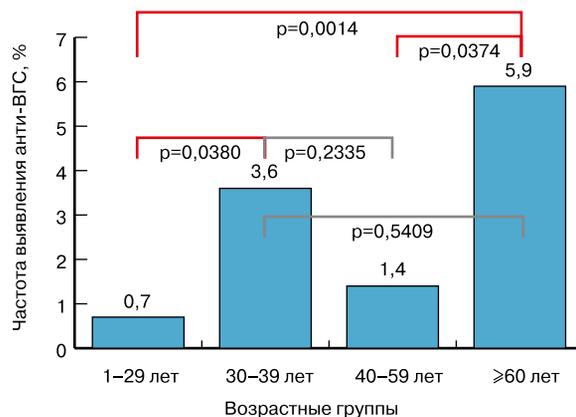
Примечание: ВГС – вирус гепатита С; анти-ВГС – антитела к вирусу гепатита С.

20 лет назад, в остальных случаях дата перенесенной инфекции была не указана).

Более подробные данные по частоте встречаемости маркеров ВГС среди различных возрастных групп представлены на рисунке 1.

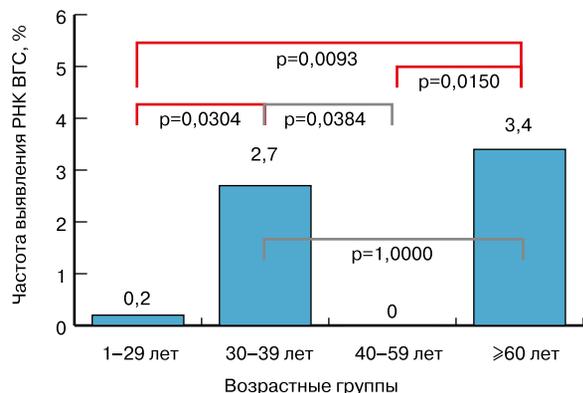
Среди возрастной группы до 1 года не было выявлено ни одного случая активной ВГС-инфекции, в том числе и среди 2 серопозитивных детей, что свидетельствует о наличии у них временных материнских анти-ВГС. В связи с этим для представления данных об истинной частоте встречаемости населения с ВГС при дальнейшем анализе анти-ВГС были исключены образцы сывороток крови детей до года. Также показатели распространенности анти-ВГС были объединены в более крупные возрастные когорты для определения наиболее пораженных групп. Среди населения старше 60 лет и в меньшей степени в возрастной группе 30–39 лет распространенность анти-ВГС оказалась на наи-

Рис. 2. Частота выявления антител к вирусу гепатита С среди условно здорового населения Республики Татарстан в объединенных возрастных группах без учета детей до 1 года ( $n=872$ )



Примечание: анти-ВГС – антитела к вирусу гепатита С.

**Рис. 3. Частота выявления РНК вируса гепатита С среди условно здорового населения Республики Татарстан в объединенных возрастных группах (n=872)**



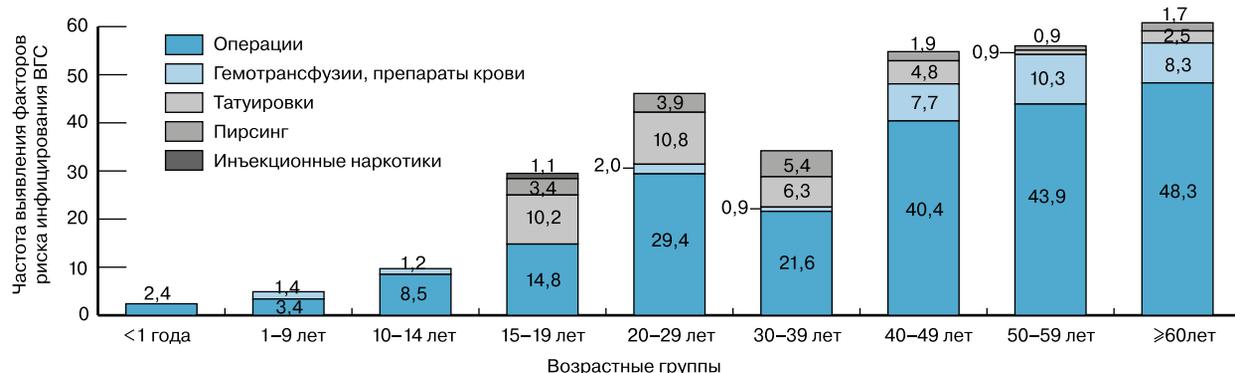
Примечание: ВГС – вирус гепатита С

У 9 из 17 анти-ВГС позитивных лиц в анамнезе имелся 1 или несколько факторов риска инфицирования парентеральными инфекциями: в 5 случаях это были хирургические вмешательства, в 1 – переливание крови, в 3 – сочетание двух этих факторов. Частота выявления факторов риска среди 900 участников представлена на *рисунке 4* (из анализа было исключено 13 анкет по причине отсутствия ответов на 1 или несколько вопросов).

В общей сложности 31,0% участников старше 1 года имели в анамнезе 1 или несколько факторов риска инфицирования, при этом статистически значимого влияния анализируемых факторов на частоту встречаемости антител к ВГС выявлено не было ( $p=0,0623$ ; *рис. 5*).

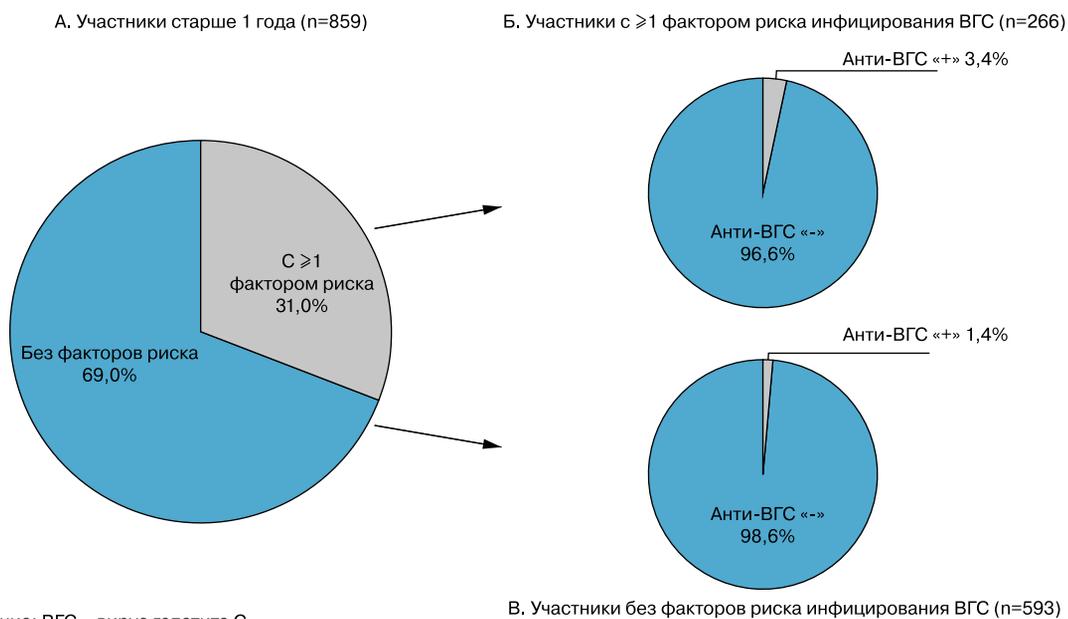
Среди участников исследования, отметивших в анкете наличие татуировок ( $n=32$ ), пирсинга ( $n=14$ ),

**Рис. 4. Частота выявления факторов риска инфицирования вирусом гепатита С среди условно здорового населения Республики Татарстан (n=900)**



Примечание: ВГС – вирус гепатита С.

**Рис. 5. Инфографическое изображение: А – доли лиц с 1 и более фактором риска инфицирования вирусом гепатита С среди участников старше 1 года; Б – частота выявления антител к вирусу гепатита С среди лиц с 1 и более выявленным фактором риска; В – частота выявления антител к вирусу гепатита С среди лиц без установленных факторов риска**



Примечание: ВГС – вирус гепатита С.

татуировок и пирсинга (n=4), а также факт употребления инъекционных наркотиков (n=1), не было выявлено ни одного случая обнаружения маркеров инфицирования ВГС.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Для успешного достижения поставленных задач по искоренению ВГС в России на первом этапе требуется проведение объективной оценки распространенности этого возбудителя на территории нашей страны. Учитывая, что эпидемия ВГС-инфекции вышла из групп риска в общую популяцию населения, специалисты ВОЗ рекомендуют проводить сероэпидемиологические исследования не только среди групп риска, но и среди условно здорового населения, а также осуществлять поиск наиболее пораженных возрастных групп, так как выполнение широкомасштабного тестирования общей популяции связано с крайне высокими ресурсо- и трудозатратами [8].

Как показали наши предыдущие популяционные исследования, возрастные когорты с наиболее высокими показателями распространенности маркеров ВГС-инфекции отличаются от общероссийских показателей в зависимости от анализируемого региона. Поэтому для оптимизации стратегии выявления ВГС в каждом регионе целесообразна корректировка исследуемых возрастных групп в рамках региональных скрининговых программ.

Результаты данного исследования показали, что в РТ к группам повышенного риска можно отнести лиц в возрасте 30–39 и старше 60 лет. При этом наличие факторов риска инфицирования не оказало статистически значимого влияния на изменение частоты встречаемости анти-ВГС. Полученные данные указывают на необходимость смещения фокуса внимания с поиска факторов риска на поиск наиболее пораженных возрастных когорт; это обеспечит более продуктивное выявление пациентов со скрытой ВГС-инфекцией, момент инфицирования для которых был не столь очевиден.

Все обнаруженные случаи активной формы инфекции, подтвержденной выявлением РНК ВГС (n=8), были зафиксированы среди участников от 21 года до 65 лет, в том числе среди женщин от 60 до 65 лет (n=4). Учитывая, что статистически достоверной разницы в распространенности маркеров анти-ВГС и РНК ВГС среди мужчин и женщин выявлено не было, мы можем сказать, что в исследуемом регионе наибольшее количество случаев текущей инфекции приходится на лиц потенциально трудоспособного возраста (от 16 до 65 лет включительно). Данное наблюдение дополнительно подчеркивает социально-экономическую значимость ВГС-инфекции в исследуемом регионе.

Не стоит забывать, что распространение ВГС как инфекционного агента — явление динамическое, в разной степени ассоциированное с процессами миграции населения и преобладанием того или иного пути передачи. Вполне естественно, что такие процессы будут отражаться и на степени пораженности возрастных групп со временем. Так, при сравнении данных, полученных в 2008 и 2018 гг. в Республике Саха (Якутия), было установлено достоверное снижение распространенности маркеров анти-ВГС/РНК ВГС в наиболее пораженной возрастной группе 30–39 лет с показателей 9,6/3,4 до 1,7/0% соответственно [9]. Полученные данные указывают на целесообразность проведения периодического мониторинга и смены выбранных возрастных групп при необходимости, тем более в условиях постепенного расширения доступа к программам лечения ВГС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом среди условно здорового населения РТ выявлен средний уровень распространенности ВГС-инфекции. Лица 30–39 и старше 60 лет являются когортами, в которых необходим более тщательный контроль за распространением ВГС, в то время как наличие факторов риска инфицирования — менее диагностически значимый показатель.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. WHO, Geneva. 2016. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1> [date of access – 10.04.2022].
2. Кравченко И.Э., Гинятуллин Р.Р., Амон Е.П., Малинникова Е.Ю. Состояние медицинской помощи больным хроническим гепатитом С в Российской Федерации. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019; 4: 48–57. [Kravchenko I.E., Ginyatullin R.R., Amon E.P., Malinnikova E.Yu. State of medical care for patients with chronic hepatitis C in Russian Federation. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2019; 4: 48–57 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.24411/2305-3496-2019-14007>.
3. Ющук Н.Д. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017; 96 с. [Yushchuk N.D. Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis C. 3rd ed., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media. 2017; 96 pp. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4270-8.
4. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 выпуск. Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. СПб.: ФБУН НИИЭМ им. Пастера. 2018; 112 с. [Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review. 11th issue. Ed. by V.I. Pokrovskiy, A.A. Totolyan. Saint Petersburg: Saint Petersburg Pasteur Institute. 2018; 112 pp. (In Russ.)].
5. Соболева Н.В., Карлсен А.А., Кожанова Т.В. с соавт. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации. Журнал инфектологии. 2017; 2: 56–64. [Soboleva N.V., Karlson A.A., Kozhanova T.V. et al. The prevalence

- of the hepatitis C virus among the conditionally healthy population of the Russian Federation. Zhurnal infektologii = Journal of Infectology. 2017; 2: 56–64 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-56-64>.
6. Юреган К.К., Исаева О.В., Кичатова В.С. с соавт. Распространенность маркеров гепатитов В и С среди условно здорового населения Калининградской области. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020; 4: 13–20. [Kyuregyan K.K., Isaeva O.V., Kichatova V.S. et al. Prevalence of hepatitis B and C markers among the apparently healthy population of the Kaliningrad Region. Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues. 2020; 4: 13–20 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.4.13-20>.
  7. Росстат. Оценка численности постоянного населения на 1 января 2020 года и в среднем за 2019 год. Доступ: <https://rosstat.gov.ru> [дата обращения – 10.04.2022]. [Rosstat. Estimated resident population as of January 1, 2020 and 2019 average. URL: <https://rosstat.gov.ru> (date of access – 10.04.2022) (In Russ.)].
  8. WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: WHO, 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN: 978-92-4-154998-1.
  9. Юреган К.К., Соболева Н.В., Карлсен А.А. с соавт. Динамические изменения распространенности вируса гепатита С среди населения Республики Саха (Якутия) за последние 10 лет. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019; 2: 16–26. [Kyuregyan K.K., Soboleva N.V., Karlsten A.A. et al. Dynamic changes in the prevalence of hepatitis C virus in the general population in the Republic of Sakha (Yakutia) over the last 10 years. Infeksionnyye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2019; 2: 16–26 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.24411/2305-3496-2019-12002>.

Поступила/Received: 26.12.2021

Принята в печать/Accepted: 11.04.2022



### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Вера Сергеевна Кичатова**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», научный сотрудник отдела изучения вирусных гепатитов Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, к. 2. E-mail: vera\_kichatova@mail.ru.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7838-6965>

**Карен Каренович Юреган**, д.б.н., профессор, руководитель отдела изучения вирусных гепатитов Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ведущий научный сотрудник Научно-образовательного ресурсного центра «Высокопроизводительные методы геномного анализа» ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. E-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3599-117X>

**Анастасия Андреевна Карлсен**, научный сотрудник Научно-образовательного ресурсного центра «Высокопроизводительные методы геномного анализа» ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ведущий сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. E-mail: karlsten12@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6013-7768>

**Илья Александрович Потемкин**, к.м.н., научный сотрудник отдела изучения вирусных гепатитов Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. E-mail: axi0ma@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7559-4219>

**Федор Алиевич Асади Мобархан**, научный сотрудник отдела изучения вирусных гепатитов Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Адрес: 105064 г. Москва Малый Казенный пер., 5А. E-mail: 1amfa@bk.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1838-8037>

**Ольга Владиславовна Исаева**, к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела изучения вирусных гепатитов Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. E-mail: isaeva.06@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2656-3667>

**Мария Александровна Лопатухина**, научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Адрес: 105064 г. Москва Малый Казенный пер., 5А. E-mail: m.lopatukhina@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6853-4154>

**Елена Юрьевна Малинникова**, д.м.н., зав. кафедрой вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Адрес: 125455, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38. E-mail: malinacgb@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5501-5707>

**Ирина Эдуардовна Кравченко**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России в Приволжском ФО. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49. E-mail: kravchencoie@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4408-7542>

**Ольга Олеговна Знойко**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: olgaznoyko@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4965-596X>

**Николай Дмитриевич Ющук**, д.м.н., профессор, академик РАН, президент ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: prof.uyshuk@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4003-4622>

**Михаил Иванович Михайлов**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, зав. лабораторией вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. E-mail: michmich2@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6636-6801>

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Vera S. Kichatova**, PhD in Medicine, researcher at the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, researcher at Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125284, Moscow, 7/2 2nd Botkinskiy Drive. E-mail: vera\_kichatova@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7838-6965>

**Karen K. Kyureghyan**, Dr. habil. biol., professor of RAS, chief researcher at Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, leading researcher at Research and Educational Resource Center «High-Performance Methods of Genomic Analysis», Peoples' Friendship University of Russia, leading researcher at the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Address: 125993, Moscow, д. 2/1, build. 1 Barrikadnaya Str. E-mail: karen-kyureghyan@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3599-117X>

**Anastasia A. Carlsen**, researcher at Research and Educational Resource Center «High-Performance Methods of Genomic Analysis», Peoples' Friendship University of Russia, leading researcher at the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Address: 125993, Moscow, д. 2/1, build. 1 Barrikadnaya Str. E-mail: karlsen12@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6013-7768>

**Ilya A. Potemkin**, PhD in Medicine, researcher at the Department of viral hepatitis studies, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, researcher at the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Address: 125993, Moscow, д. 2/1, build. 1 Barrikadnaya Str. E-mail: axi0ma@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7559-4219>

**Fedor A. Asadi Mobarckhan**, researcher at the Department of viral hepatitis studies, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, researcher at the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Address: 105064, Moscow, 5A Maliy Kazenniy Lane. E-mail: 1amfa@bk.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1838-8037>

**Olga V. Isaeva**, PhD in Biology, leading researcher at the Department of viral hepatitis studies, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, leading researcher at the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Address: 125993, Moscow, д. 2/1, build. 1 Barrikadnaya Str. E-mail: isaeva.06@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2656-3667>

**Maria A. Lopatukhina**, researcher at the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Address: 105064, Moscow, 5A Maliy Kazenniy Lane. E-mail: m.lopatukhina@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6853-4154>

**Elena Yu. Malinnikova**, Dr. med. habil., professor, head of the Department of virology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, leading researcher at the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Address: 125445, Moscow, 19/38 Belomorskaya Str. E-mail: malinacgb@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5501-5707>

**Irina E. Kravchenko**, Dr. med. habil., professor of the Department of infectious diseases, Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, chief freelance specialist in infectious diseases of the Ministry of Healthcare of Russia in the Volga Federal District. Address: 420012, Kazan, 49 Butlerova Str. E-mail: kravchencoie@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4408-7542>

**Olga O. Znoyko**, Dr. med. habil., professor of the Department of infectious diseases and epidemiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: olgaznoyko@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4965-596X>

**Nikolai D. Yushchuk**, Dr. med. habil., professor, academician of RAS, president of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the Department of infectious diseases and epidemiology. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: prof.uyshuk@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4003-4622>

**Mikhail I. Mikhailov**, Dr. med. habil., professor, corresponding member of RAS, scientific director of Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Address: 125993, Moscow, д. 2/1, build. 1 Barrikadnaya Str. E-mail: michmich2@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6636-6801>

©М.В. Деревянченко, В.В. Федотов, М.Ю. Шапошникова, С.В. Колодин, 2022

# ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО ШКАЛАМ SCORE-2 И SCORE2-OP У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ПОМОЩЬЮ ПРОГРАММНЫХ СРЕДСТВ

М.В. ДЕРЕВЯНЧЕНКО<sup>1</sup>, В.В. ФЕДОТОВ<sup>1</sup>, М.Ю. ШАПОШНИКОВА<sup>1</sup>, С.В. КОЛОДИН<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный политехнический университет»



**Аннотация.** Изучение и анализ применения обновленной шкалы SCORE у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) представляет интерес для практической медицины.

**Цель** – проведение скрининговой оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) у больных АГ по шкалам SCORE-2 и SCORE2-OP с использованием программных цифровых средств.

**Материал и методы.** Коллективом авторов был создан интернет-ресурс HeartCare, позволяющий автоматически рассчитать ССР по входным данным («пол», «факт курения», «возраст», «САД», «ХС нелПВП»). В исследование было включено 80 человек (38 женщин и 42 мужчины) с АГ в возрасте 45–70 лет. Оценивался клинический статус: жалобы, анамнез заболевания и жизни, САД и уровни ХС нелПВП. Рассчитывался сосудистый возраст (СВ) пациентов, для чего в программу вносились исходные данные обследуемых без учета факторов риска (ФР): статус курения, повышенные уровни САД, ХС нелПВП. После этого сравнивались «идеальный» и действительный ССР, что позволяло рассчитать разницу между хронологическим возрастом и СВ пациентов.

**Результаты.** Среди обследуемых было 14% курящих. Положительный статус курения повышает ССР до 50%. Среднее значение САД составило  $157,6 \pm 14,2$  мм рт.ст. Уровни ХС нелПВП варьировали от 3,00 до 6,71 ммоль/л, средний показатель равнялся  $4,5 \pm 1,0$  ммоль/л. Максимальное значение степени риска развития ССЗ в изучаемой группе составило 41%, минимальное – 5%, среднее – 21,6%. Всего 5 человек из 80 имели умеренный ССР, 75 – высокий. Среднее значение качественного показателя ССР составило  $1,9 \pm 0,2$ , где 0 – «низкий риск», 1 – «умеренный риск», 2 – «высокий риск». СВ выборки в среднем оказался на  $13,2 \pm 2,8$  года выше биологического. Это свидетельствует о значимом вкладе показателей «факт курения» и «ХС нелПВП» на ССР в исследуемой группе.

**Заключение.** Программная модель SCORE-2 и SCORE2-OP может быть использована для оценки скорости нарастания или снижения ССР, анализа эффективности профилактики и лечения АГ в динамике у отдельных пациентов. Автоматизация расчета значений шкал и выгрузка их на интернет-ресурс позволяет использовать их не только врачам, но и пациентам самостоятельно с целью контроля ССР в домашних условиях.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, SCORE-2, SCORE2-OP, программные средства.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** М.В. Деревянченко, В.В. Федотов, М.Ю. Шапошникова, С.В. Колодин. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний по шкалам SCORE-2 и SCORE2-OP у больных артериальной гипертензией с помощью программных средств. Терапия. 2022; 3: 67–71.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.67-71>

## ASSESSMENT OF THE RISK OF DEVELOPING CARDIOVASCULAR DISEASES ON THE SCORE-2 AND SCORE 2-OP SCALE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION USING SOFTWARE TOOLS

DEREVYANCHENKO M.V.<sup>1</sup>, FEDOTOV V.V.<sup>1</sup>, SHAPOSHNIKOVA M.YU.<sup>1</sup>, KOLODIN S.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

<sup>2</sup>Volgograd State Technical University

**Abstract.** The study and analysis of the use of the updated SCORE scale in patients with arterial hypertension (AH) is of interest for practical medicine.

**The aim:** conducting a screening assessment of cardiovascular risk (CVR) in patients with AH on the SCORE-2 and SCORE2-OP scales using digital software tools.

**Material and methods.** A team of authors created an Internet resource HeartCare, which allows you to automatically calculate the CVR according to the input data («Sex», «The fact of smoking», «Age», «SBP», «non-HDL cholesterol»). 80 people (38 women and 42 men) with AH aged from 45 to 70 years were included. The clinical status was assessed: complaints, anamnesis morbi and vitae, SBP and non-HDL cholesterol levels. The vascular age (VA) of patients was calculated – the program included the initial data of the subjects without taking into account risk factors (FR): smoking status, elevated levels of SBP, non-HDL cholesterol, after which a comparison was made of the «ideal» and actual CVR, which made it possible to calculate the difference between the chronological and VA patients.

**Results.** There were 14% smokers among the surveyed. Positive smoking status increased CVR up to 50%. The mean value of SBP was  $157,6 \pm 14,2$  mm Hg. Non-HDL cholesterol values repeated from 3,00 to 6,71 mmol/l. The average value was  $4,5 \pm 1,0$  mmol/l. The maximum value of the degree of risk of developing CVD in the study group was 41%, the minimum – 5%. The average value of the CVR was 21,6%. In the context of the group, only 5 people had moderate CV risk, 75 people had high CV risk. The average value of the qualitative indicator of CVR was  $1,9 \pm 0,2$ , where 0 – «Low risk», 1 – «Moderate risk», 2 – «High risk». The VA of the sample is, on average,  $13,2 \pm 2,8$  years higher than the biological one. This indicates the identification of the contribution of indicators «The fact of smoking» and «Non-HDL cholesterol» on the CVR in the target group.

**Conclusion.** The SCORE-2 and SCORE2-OP software model can be used to estimate the rate of increase or decrease in CVR; to analyze of the effectiveness of prevention and treatment of AH in dynamics in individual patients. Automating the calculation of scale values and uploading them to an Internet resource allows them to be used not only by doctors, but also by patients themselves in order to control CVR at home.

**Key words:** cardiovascular risk, cardiovascular diseases, arterial hypertension, SCORE-2, SCORE2-OP, software tools.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Derevyanchenko M.V., Fedotov V.V., Shaposhnikova M.Yu., Kolodin S.V. Assessment of the risk of developing cardiovascular diseases on the SCORE-2 and SCORE 2-OP scale in patients with arterial hypertension using software tools. Therapy. 2022; 3: 67–71.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.67-71>

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день, несмотря на технологический прогресс, высокий уровень квалификации сотрудников здравоохранения и внедрение обширных мер профилактики, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют лидирующие позиции среди причин смертности населения во всем мире. Только в России каждый год от сердечно-сосудистой патологии погибает в среднем 601,8 человек на 100 000 населения, что требует разработки более совершенных способов предотвращения развития и распространения ССЗ [1].

Одной из важнейших мер профилактики ССЗ служит заблаговременная оценка сердечно-сосудистого риска (ССР) – «стратегия высокого риска» [2, 3]. С этой целью в 2003 г. в европейских рекомендациях впервые была представлена прогностическая модель SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), позволяющая по совокупности факторов определить ССР отдельных пациентов. В 2021 г. была представлена усовершенствованная версия SCORE 2 для лиц 40–69 лет и SCORE2-OP

для людей старше 69 лет [4]. В обновленном варианте, в отличие от SCORE-2003, используется подсчет уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС нЛПВП), а также определяется риск развития нефатального инфаркта миокарда и инсульта [4]. Оценка ССР по SCORE-2 и SCORE2-OP в настоящее время официально не применяется в медицинской практике в России, но заслуживает внимания и имеет потенциал развития в будущем.

Большой интерес с точки зрения применения шкал SCORE-2 и SCORE2-OP представляют больные артериальной гипертензией (АГ). АГ – одно из наиболее часто встречаемых заболеваний среди населения России (2000 случаев заболевания на 100 000 населения за последние 10 лет) [5]. В последние годы распространенность ее среди лиц трудоспособного возраста возросла и составляет в настоящее время приблизительно 43%. Это связывают с повышением частоты встречаемости ожирения среди населения [6]. У больных с АГ снижается качество и продолжительность жизни, поражаются головной мозг, почки, сердеч-

но-сосудистая система, что влечет за собой склонность к прогрессированию ССЗ. Скрининг ССР у этой группы пациентов при помощи SCORE-2 и SCORE2-OP даст возможность определить степень тяжести течения АГ, а это, в свою очередь, позволит врачам заблаговременно провести специфическую профилактику сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и подобрать оптимальную терапию. Многие отечественные и зарубежные авторы утверждают, что решение о тактике лечения следует принимать после выяснения степени тяжести АГ путем расчета ССР [7–10]. Поэтому изучение и анализ применения обновленной шкалы SCORE у пациентов с АГ представляет интерес для практической медицины.

**Цель исследования** – проведение скрининговой оценки ССР у больных АГ по шкалам SCORE-2 и SCORE2-OP с использованием программных цифровых средств.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования создан специальный интернет-ресурс HeartCare, на котором представлены основные методы определения ССР у различных групп пациентов. Методы SCORE-2 и SCORE2-OP из шкал были преобразованы в программную модель, позволяющую по входным данным («пол», «факт курения», «возраст», «систолическое артериальное давление», «ХС неЛПВП») автоматически рассчитать риск развития ССЗ. Интернет-ресурс доступен на русском и английском языках по ссылке: <http://178.128.251.43/>.

С целью проведения скрининга были набраны 80 человек с «изолированной» АГ в возрасте от 45 до 70 лет, не получавшие антигипертензивную терапию на момент исследования. Соотношение женщин и мужчин составило 38 (48%) против 42 (52%). Средний возраст участников равнялся  $60,7 \pm 7,1$  лет.

Следует отметить, что шкалы SCORE-2 и SCORE2-OP не могут быть использованы у лиц с подтвержденными ССЗ или другими состояниями высокого риска (сахарный диабет 1-го и 2-го типа, выраженная гиперхолестеринемия, хронические заболевания почек, беременность). В связи с этим пациенты с перечисленными состояниями в исследование не включались.

Каждому обследуемому оценивали клинический статус: жалобы, анамнез заболевания и жизни, уровни систолического артериального давления (САД) и ХС неЛПВП; расчет ССР выполнялся через формулу интернет-ресурса HeartCare. Всем пациентам были даны заключения. Анализировались сосудистый возраст (СВ) – возраст, отличающийся от хронологического и являющийся показателем влияния факторов риска (курения, ХС неЛПВП и повышенного САД) на

развитие ССЗ пациентов. В программу определения ССР по шкалам SCORE-2 и SCORE2-OP по каждому пациенту были внесены следующие данные: статус курения – «не курит»; САД – 120 мм рт.ст.; ХС неЛПВП – 2,2 ммоль/л. Графы «пол» и «возраст» соответствовали исходным данным. В итоге формировался результат ССР у «идеального» пациента с низким уровнем воздействия факторов риска. Разница между фактическим ССР и полученным «идеальным» позволяет рассчитать СВ каждого обследуемого.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью пакета программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 10.0. Нормальность распределений показателей оценивалась по критерию Шапиро–Уилка. Изучаемые параметры соответствовали нормальному распределению, поэтому далее использовались параметрические методы статистики. Количественные данные представлены в виде  $M \pm Sd$ , где  $M$  – среднее значение,  $Sd$  – стандартное отклонение; качественные показатели приведены в виде частоты встречаемости (%).

Исследование выполнялось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008), трехсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP), Конституцией России, Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Проведение исследования было одобрено Региональным этическим комитетом – протокол одобрения № 12-2022 от 04.02.2022. Письменное информированное согласие было получено у всех пациентов до выполнения процедур скрининга.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследуемых было 14% курящих ( $n=11$ ) и 86% некурящих ( $n=69$ ).

Минимальное значение уровня САД у обследуемых составило 120 мм рт.ст., максимальное – 179 мм рт.ст. Среднее значение этого параметра равнялось  $157,6 \pm 14,2$  мм рт.ст.

Показатели уровня ХС неЛПВП варьировали от 3,00 до 6,71 ммоль/л, среднее значение составило  $4,5 \pm 1,0$  ммоль/л.

Максимальное значение риска развития ССЗ у данной группы исследуемых – 41%, минимальное – 5%. Среднее значение ССР составило  $21,6 \pm 8,8\%$ . ССР трактуется программой в соответствии с европейскими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике 2021 г. для стран с очень высоким ССР, к которым относится и Россия. Градации этого риска представлены в *таблице*.

Таблица. Градация сердечно-сосудистого риска в зависимости от возраста

| Риск, %   | До 50 лет      | 50–69 лет   | 70 лет и старше |
|-----------|----------------|-------------|-----------------|
| Низкий    | <2,5           | <5          | <7,5            |
| Умеренный | От 2,5 до <7,5 | От 5 до <10 | От 7,5 до <15   |
| Высокий   | ≥7,5           | ≥10         | ≥15             |

В исследуемой группе всего 5 человек (6%) имело умеренный ССР, 75 (94%) – высокий. Не было выявлено лиц с низким ССР. Среднее значение качественного показателя ССР составило  $1,9 \pm 0,2$ , где 0 – «низкий риск», 1 – «умеренный риск», 2 – «высокий риск».

При сравнении ССР исследуемых пациентов с показателями шкалы SCORE для лиц того же возраста с минимальным воздействием факторов риска было обнаружено, что СВ выборки оказался в среднем на  $13,2 \pm 2,8$  года выше биологического.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Положительный статус курения повышает ССР почти на 50% – это один из определяющих факторов роста кардиоваскулярного риска.

Пациентам с высоким риском развития ССЗ была персоналифицированно подобрана антигипертензивная и липидснижающая терапии согласно действующим национальным рекомендациям, даны советы по модификации образа жизни, в том числе по отказу от курения с целью снижения уровня ССР до «умеренного». 6% пациентов с умеренным ССР имели более благоприятные для здоровья показатели. Для этой группы наиболее важным является недопущение роста ССР до высокого. Однако следует отметить, что даже внутри группы каждый больной нуждается в индивидуальном подходе в зависимости от числовых значений уровня ССР.

Превышение СВ по отношению к биологическому на  $13,2 \pm 2,8$  года у лиц с АГ свидетельствует о влиянии повышенного уровня ХС нЛПВП, САД

и положительного статуса курения на рост ССР и жесткости сосудистой стенки, а также диктует необходимость в просветительской и терапевтической работе по снижению воздействия факторов риска в данной выборке.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цифровизированные шкалы SCORE-2 и SCORE2-OP при использовании интернет-ресурса HeartCare продемонстрировали простоту расчетов и наглядность результата как для пациента, так и медицинских работников.

Коллективом авторов проведена просветительская работа с пациентами по модификации образа жизни, важности своевременного выявления факторов риска ССЗ и обращения за медицинской помощью с целью их коррекции: прочитаны лекции о здоровом питании, режиме дня, необходимом уровне физической активности для предупреждения дальнейшего снижения эластичности стенки артерий и возрастания СВ.

В дальнейшем SCORE-2 и SCORE2-OP могут быть использованы для оценки скорости нарастания или снижения ССР и анализа эффективности профилактики и лечения АГ в динамике у отдельных пациентов. Автоматизация расчета значений шкал и выгрузка на интернет-ресурс позволяет свободно использовать их не только врачам в медицинских учреждениях, но и пациентам самостоятельно с целью контроля ССР в домашних условиях.

Ограничение представленного исследования заключается в расчетах на небольшом количестве скринированных лиц, что не позволяет экстраполировать полученные данные на всю популяцию России. Планируется продолжение и расширение объема исследования в 2022 г.: авторами исследования выигран грантовый конкурс молодежных инициатив Росмолодежи на проведение в Волгоградской области региональной программы скрининга и профилактики ожирения, сахарного диабета и ССЗ «Жажда жизни».

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ярмонова М.В., Чайкина Н.Н., Ярмонов С.Н. О заболеваемости населения сердечно-сосудистыми заболеваниями и путях ее профилактики на региональном уровне. The Scientific Heritage. 2022; 82-2: 45–48. [Yarmonova M.V., Chaikina N.N., Yarmonov S.N. On the morbidity of the population with cardiovascular diseases and ways of its prevention at the regional level. The Scientific Heritage. 2022; 82-2: 45–48 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.24412/9215-0365-2022-82-2-45-48>.
2. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. с соавт. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 6: 7–122. [Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G. et al. Cardiovascular prevention 2017. Russian national recommendations. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2018; 6: 7–122 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>.
3. Atar D., Jukema J.W., Molemans B. et al. New cardiovascular prevention guidelines: How to optimally manage dyslipidaemia and cardiovascular risk in 2021 in patients needing secondary prevention? Atherosclerosis. 2021; 319: 51–61. <https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.013>.
4. Шальнова С.А. Комментарии к разделу «Оценка сердечно-сосудистого риска» в европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021 года. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 1: 67–71. [Shalnova S.A. Comments on the section «assessment of cardiovascular risk» in the European recommendations for the

- prevention of cardiovascular diseases in clinical practice 2021. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 1: 67–71 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3171>.
5. Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В. Артериальная гипертензия. *Colloquium-journal*. 2020; 30–1: 48–56. [Zhurov D.V., Parfenteva M.A., Semenova Yu.V. Arterial hypertension. *Colloquium-journal*. 2020; 30–1: 48–56 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.24411/2520-6990-2020-12232>.
  6. Гаврилов Д.В., Гусев А.В., Никулина А.В. с соавт. Правильность оценки сердечно-сосудистого риска в повседневной клинической практике. *Профилактическая медицина*. 2021; 4: 69–75. [Gavrilov D.V., Gusev A.V., Nikulina A.V. et al. Correctness of cardiovascular risk assessment in everyday clinical practice. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*. 2021; 4: 69–75 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/profmed20212404169>.
  7. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 1: 6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnyye gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019; 1: 6–31 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>.
  8. Турдиев М.Р., Исмаилов С.И., Камилова У.К. Оценка факторов риска и сердечно-сосудистого риска в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019; S1: 72. [Turdiev M.R., Ismailov S.I., Kamilova U.K. Assessment of risk factors and cardiovascular risk in the prevention of cardiovascular diseases. *Yevraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Eurasian Journal of Cardiology*. 2019; S1: 72 [In Russ.]].
  9. Cooney M.T., Selmer R., Lindman A. et al. SCORE and CONOR investigators. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23(10): 1093–103. <https://dx.doi.org/10.1177/2047487315588390>.
  10. Piccininni M., Rohmann J.L., Huscher D. et al. Correction: Performance of risk prediction scores for cardiovascular mortality in older persons: External validation of the SCORE OP and appraisal. *PLoS One*. 2020; 15(5): e0233051. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0233051>.

Поступила/Received: 23.12.2021

Принята в печать/Accepted: 10.04.2022



### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Мария Владимировна Деревянченко**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 400005, г. Волгоград, ул. Советская, д. 47. E-mail: [derevjanchenko@gmail.com](mailto:derevjanchenko@gmail.com)

**Владислав Владимирович Федотов**, студент ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. E-mail: [yetiv0@mail.ru](mailto:yetiv0@mail.ru)

**Майя Юрьевна Шапошникова**, студентка ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. E-mail: [mayya.shaposhnikova@bk.ru](mailto:mayya.shaposhnikova@bk.ru)

**Семен Вячеславович Колодин**, бакалавр ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный политехнический университет». Адрес: 400005, г. Волгоград, проспект имени В.И. Ленина, д. 28. E-mail: [nozypumpkin@gmail.com](mailto:nozypumpkin@gmail.com)

### ABOUT THE AUTHORS:

**Maria V. Derevyanchenko**, Dr. med. habil., professor of the Department of internal diseases, Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 400005, Volgograd, 47 Sovetskaya Str. E-mail: [derevjanchenko@gmail.com](mailto:derevjanchenko@gmail.com)

**Vladislav V. Fedotov**, student at Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 400131, Volgograd, 1 Pavshikh Bortsov Sq. E-mail: [yetiv0@mail.ru](mailto:yetiv0@mail.ru)

**Maya Yu. Shaposhnikova**, student at Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 400131, Volgograd, 1 Pavshikh Bortsov Sq. E-mail: [mayya.shaposhnikova@bk.ru](mailto:mayya.shaposhnikova@bk.ru)

**Semyon V. Kolodin**, bachelor, Volgograd State Polytechnic University. Address: 400005, Volgograd, 28 Lenina Avenue. E-mail: [nozypumpkin@gmail.com](mailto:nozypumpkin@gmail.com)

©Е.В. Степанова, И.Д. Лоранская, А.М. Осадчук, 2022

## РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ: ПРОБЛЕМЫ ВРАЧА-ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

**Е.В. СТЕПАНОВА, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, А.М. ОСАДЧУК**

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,  
г. Москва



**Аннотация.** Данные о распространенности патологии органов пищеварения у пациентов с расстройствами пищевого поведения (РПП) в основном были получены при исследовании небольших групп пациентов. Как правило, РПП связаны с сопутствующими психическими заболеваниями и пациенты чаще наблюдаются психиатрами, а не гастроэнтерологами. В последнее время возрос интерес со стороны гастроэнтерологов к взаимосвязи патологии органов пищеварения с различными видами РПП, а также к особой роли кишечной микробиоты в патогенезе этих расстройств.

**Ключевые слова:** расстройства пищевого поведения, нервная анорексия, нервная булимия, компульсивное расстройство пищевого поведения, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, кишечная микробиота.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Е.В. Степанова, И.Д. Лоранская, А.М. Осадчук. Расстройства пищевого поведения: проблемы врача-гастроэнтеролога.

Терапия. 2022; 3: 72–80.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.72-80>

72

## EATING DISORDERS: PROBLEMS OF A GASTROENTEROLOGIST

**STEPANOVA E.V., LORANSKAYA I.D., OSADCHUK A.M.**

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

**Abstract.** Data on the prevalence of pathology of the digestive system in patients with eating disorders were mainly obtained from the study of small groups of patients. As a rule, eating disorders are associated with comorbid mental illness and patients are more often seen by psychiatrists than by gastroenterologists. Recently, interest from gastroenterologists has increased in the relationship between the pathology of the digestive system and the type of eating disorders, as well as in the special role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of these disorders.

**Key words:** eating disorders, anorexia nervosa, bulimia nervosa, binge-eating disorders, gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, intestinal microbiota.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Stepanova E.V., Loranskaya I.D., Osadchuk A.M. Eating disorders: problems of a gastroenterologist.

Therapy. 2022; 3: 72–80.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.72-80>

### ВВЕДЕНИЕ

Расстройства пищевого поведения (РПП) являются серьезной проблемой медицины, особенно среди пациентов молодого возраста [1]. Нервная

анорексия (НА), нервная булимия (НБ) и компульсивное расстройство пищевого поведения/ компульсивное переедание (КРПП/КП) являются основными тремя видами расстройств пищевого поведения.

По данным исследований последних лет в разных странах [2], распространенность нервной анорексии составляет 0,3–0,8%. Общая заболеваемость – около 7 на 100 000 человек, достигая максимальных цифр у девушек 15–19 лет 109,2 случая на 100 000 человек. Смертность от НА составляет 5,1% за десятилетие, что является самым высоким показателем смертности от стресс-ассоциированных расстройств [2].

Желание иметь стройную фигуру и страх перед избыточным весом, а также искаженное восприятие собственного тела при НА приводят к двум типам поведения: к чрезмерному ограничению себя в питании (анорексия рестриктивного типа) или к перееданию с последующим очищением (анорексия типа «переедания-очищения») самоиндуцированной рвотой и/или злоупотреблением слабительными средствами. Кроме того, пациенты с нервной анорексией иногда подвергают себя интенсивным физическим нагрузкам, что в совокупности с ограничением в питании приводит к значимой потере массы тела.

Часто нервной анорексии сопутствуют психические расстройства (депрессия, ипохондрия, обсессивно-компульсивное расстройство, расстройство личности и др.) [3], когнитивные дисфункции [4, 5], нарушение принятия решений [6, 7], изменение interoцептивного (телесного) осознания [8].

Нервная булимия – неконтролируемое переедание с последующими самоиндуцированной рвотой, голоданием и/или чрезмерными физическими упражнениями. В отличие от НА, пациенты с НБ не могут добиться снижения массы тела и часто имеют нормальный вес [9]. Нервная булимия, как и нервная анорексия, чаще развивается у молодых девушек. Показатели распространенности НБ составляют 0,28% [2]. Самый высокий уровень заболеваемости НБ 300 на 100 000 человек у женщин в возрасте от 16 до 20 лет [10], хотя возраст заболевших начал уменьшаться [11]. Нервная булимия также ассоциируется с психическими расстройствами и когнитивной дисфункцией. В некоторых клинических наблюдениях сообщается о переходе от нервной анорексии к нервной булимии или наоборот.

Компульсивное расстройство пищевого поведения/компульсивное переедание распространено у 0,85% населения [2], часто связано с ожирением, сахарным диабетом II типа, артериальной гипертензией и дислипидемией [12]. Максимальная распространенность от 27 до 47% наблюдается у пациентов с морбидным ожирением, перенесших бариатрическое вмешательство [13]. Компульсивное расстройство пищевого поведения/компульсивное переедание часто сочетается с различными психическими заболеваниями, а также расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ (24,8%) [14]. Распространенность сопутствующих психических заболеваний у женщин с компульсив-

ным расстройством пищевого поведения выше по сравнению с женщинами с нервной анорексией и булимией [15].

Многочисленные механизмы, объясняющие связь между расстройствами пищевого поведения (РПП) и желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), изучены недостаточно. Однако, согласно ряду исследований, исключено наличие морфологических нарушений со стороны органов пищеварения у большинства пациентов с РПП [16–20]. Симптомы со стороны ЖКТ при РПП чаще отражают нарушение его функции [21]. Исключением является целиакия, при которой повышается риск развития РПП, поскольку пациент фиксируется на потреблении пищи, массе тела и связанными с приемом пищи симптомами [22].

## НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ

У пациентов с НА часто наблюдаются изжога, некардиальная боль за грудиной, дисфагия и ком в горле, которые вызывают подозрение на расстройство пищевода [23].

Согласно исследованию [24], проведенному на 30 пациентах с НА, выявлено, что у 23% из них была ахалазия кардии, 27% имели другие нарушения моторики пищевода. Это исследователям позволило сделать вывод, что нарушения моторики пищевода могут быть ошибочно диагностированы как нервная анорексия [24]. Работы итальянских ученых [25] показали, что дисфагия, изжога и регургитация выявлялись значительно чаще у пациентов с нервной анорексией по сравнению с контрольной группой. По данным исследований, при манометрии пищевода не было выявлено никаких изменений его моторики, кроме более высокого тонуса нижнего пищеводного сфинктера у пациентов с рестриктивным типом НА [26]. Предположительно [2] либо нервная анорексия может маскироваться дисфункцией пищевода, либо дисфункция пищевода может имитировать симптомы нервной анорексии [24]. Как заключили авторы исследования этого вопроса [27], возможно новые технологии, такие как манометрия высокого разрешения, позволят поставить правильный диагноз у этой категории пациентов.

Ранее было высказано предположение [2], что самоиндуцированная рвота у пациентов с НА типа «переедания-очищения» потенциально может вызвать пептическое повреждение пищевода, подобное гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, увеличивая риск развития осложнений, таких как пищевод Барретта и аденокарцинома. Хотя в систематическом обзоре и метаанализе нервная анорексия была потенциально связана с повышенным риском развития рака пищевода, однако достоверных доказательств этому нет [2].

У пациентов с НА часто наблюдаются постпрандиальные симптомы и раннее насыщение,

что соответствует диагнозу постпрандиального дистресс-синдрома в соответствии с Римскими критериями III [28]. Диспептические явления у этих пациентов часто служили и аргументом для отказа от пищи [29]. В исследованиях европейских ученых было отмечено, что пациенты с НА сообщали о более выраженной сытости и меньшем голоде, чем здоровые люди из контрольной группы [30], особенно при возобновлении питания [31]. Согласно проведенным многочисленным исследованиям моторики желудка, пациенты с НА (как при ограничивающем подтипе анорексии, так и подтипе переедания/очищения) продемонстрировали медленное опорожнение желудка жидкой [18] и твердой пищей [16, 20] при скинтиграфическом исследовании [32]. Некоторые авторы выявили, что такие симптомы, как тошнота, рвота и ощущение переполнения желудка, коррелируют с медленным опорожнением желудка [19], тогда как для чувства раннего насыщения не выявлено подобной корреляции [33]. Ряд исследователей не обнаружили взаимосвязи между опорожнением желудка, диспептическими симптомами и массой тела у пациентов с НА [18, 32]. Эти противоречивые результаты позволили исследователям предположить, что диспептические симптомы не являются надежными маркерами опорожнения желудка у пациентов с расстройствами пищевого поведения, и в этой области необходимы дальнейшие исследования. Однако отмечено, что опорожнение желудка улучшалось, а диспептические симптомы были менее выражены после прибавки массы тела [30], даже без достижения нормального индекса массы тела [34]. С учетом этих фактов проведение общепринятых исследований опорожнения желудка с целью диагностики гастропареза представляется недостаточно объективным, поскольку он может усугубиться по мере похудения.

Исследования, проведенные в Австралии, показали, что среди 98% пациентов с РПП, из которых 44% составляли больные нервной анорексией, наиболее распространенным функциональным расстройством был синдром раздраженного кишечника (СРК) [21]. Синдром раздраженного кишечника часто связан с психосоциальными нарушениями [35]. Авторы работы [21] предположили, что соматизация, невротизация, личностная тревожность могут рассматриваться как предикторы специфических функциональных расстройств ЖКТ.

В Италии проведено обследование 83 больных нервной анорексией, в ходе которого выявлено нарушение дефекации у 93% из них. Надо отметить, что результаты строго коррелировали с тяжестью и длительностью НА: нарушения дефекации возрастали с 75 до 100% при индексе массы тела (ИМТ) менее 18 кг/м<sup>2</sup> и с 60 до 75% при длительности заболевания более 5 лет [36]. Было высказано предположение, что при НА хронический

запор может быть результатом аномальной функции толстой кишки из-за недостаточного питания и электролитных изменений, особенно при злоупотреблении слабительными. Кроме того, у этой категории пациентов запор может быть вызван приемом антидепрессантов, особенно трициклических [37, 38, 9]. Другой причиной запоров у пациентов с НА, впервые оцененной в итальянском исследовании [39], явилась дисфункция мышц тазового дна. Авторы выявили ее у 40% пациентов с НА, используя аноректальную манометрию. Через месяц после возобновления питания транзит толстой кишки нормализовался, но не улучшилась функция мышц тазового дна, что позволило исследователям предположить структурное повреждение лобково-прямокишечной мышцы у этих пациентов [36, 39]. Дисфункцию мышц тазового дна при НА ученые объяснили следующим образом: длительные попытки эвакуации кишечного содержимого и, как следствие, злоупотребление слабительными средствами, чрезмерные физические нагрузки, а также повторяющаяся принудительная рвота вызывают аномальное повышение внутрибрюшного давления, которое может привести к структурному повреждению мышц тазового дна в дополнение к мышечной атрофии и рабдомиолизу из-за недостаточного питания [40, 41].

Нервная анорексия и потеря веса считаются фактором риска развития осложнения – синдрома верхней брыжеечной артерии [42]. Он развивается в результате компрессии части двенадцатиперстной кишки, которая лежит между аортой и позвоночником сзади и верхней брыжеечной артерией спереди [43], при потере мезентериального жирового слоя. Проявляется синдром верхней брыжеечной артерии потерей аппетита, абдоминальной болью, постпрандиальным вздутием и ощущением переполнения живота, тошнотой и рвотой [44]. Лучевые методы диагностики выявляют расширение желудка и проксимального отдела двенадцатиперстной кишки, выраженное сужение дистального отдела двенадцатиперстной кишки из-за ее компрессии между верхней брыжеечной артерией и аортой [45].

В работе Elbadaway M.H. et al. [46] была изучена связь между синдромом верхней брыжеечной артерии и нервной анорексией. Отмечено, что острый или подострый его вариант развивается как осложнение у пациентов с НА. В случаях развития тотальной кишечной непроходимости из-за синдрома верхней брыжеечной артерии требуются декомпрессия с установкой назогастрального зонда и консультация хирурга [45]. В тяжелых случаях проводится хирургическое лечение с формированием дуоденоюноанастомоза [46]. Во многих случаях больные нервной анорексией не поддаются лечению, поскольку отказываются прибавить в весе из-за патологического стремления к похуданию [9].

## НЕРВНАЯ БУЛИМИЯ

У пациентов с нервной булимией (НБ) во многих случаях наблюдаются дисфагия и одиофагия, изжога и регургитация, предположительно возможные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), хотя моторная функция пищевода при НБ часто в пределах нормы [47]. Это может быть связано с постоянным воздействием кислоты желудочного сока на слизистую пищевода из-за переедания и самоиндуцированной рвоты. Кроме того, кислый желудочный сок при частой рвоте может вызывать кариес зубов, увеличение и воспаление слюнных желез, а также гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь [47]. У некоторых пациентов с булимией сообщалось об эзофагите, синдроме Мэллори-Вейсса (кровотечение в результате разрывов пищевода) из-за рвоты [48]. В нескольких работах описаны пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода у пациентов НБ или психогенной рвотой [49, 50]. Британские исследователи предположили, что алкоголь, курение и дефицит питания могут играть большую роль, чем повреждение пищевода кислым желудочным содержимым в результате самоиндуцированной рвоты [51].

Пациентов с НБ часто беспокоят постпрандиальное переполнение, давление в эпигастрии и тошнота. Прием большого количества пищи во время переедания приводят к ощущению растяжения и боли в эпигастриальной области [28], далее самоиндуцированной рвоте, что позволяет либо продолжить, либо прекратить прием пищи [31]. Ряд исследователей, изучающих опорожнение желудка при РПП, выдвинули гипотезу, что замедленное его опорожнение может способствовать уменьшению постпрандиального выброса холецистокинина и притуплению субъективного ощущения сытости и, как следствие, неконтролируемому чрезмерному потреблению пищи [52]. Помимо замедленного опорожнения желудка, могут играть роль увеличение его емкости и снижение чувствительности к растяжению, а также другие механизмы [53, 54]. Некоторые исследования показали, что опорожнение желудка от твердой и жидкой пищи было сходным со здоровыми людьми [18, 55]. Кроме того, у пациентов с РПП было описано нарушение секреции периферических гормонов, хотя данные противоречивы. Постпрандиальный уровень грелина снижен при булимии, но не при нервной анорексии. До сих пор неясно, является ли это нарушение регуляции следствием изменений питания при РПП [56].

Несмотря на то что пациенты с булимией часто сообщали о симптомах, связанных с синдромом раздраженного кишечника (СРК), однако нет исследований, оценивающих СРК при НБ с использованием новых Римских критериев. Будущие научные работы должны будут в значительной степени определить распространенность СРК при НБ [2].

Согласно исследованиям, пациентов с нервной булимией часто беспокоили вздутие живота и метеоризм (74,4%), запор (62,8%), снижение аппетита (51,2%), боль в животе (48,8%), урчание (48,8%) и тошнота (46,5%) [57]. Оценка времени транзита от ротовой полости до слепой кишки и по ободочной кишке, проведенная с помощью рентгеноконтрастных маркеров [17], выявила значительное замедление транзита у пациентов с НБ по сравнению со здоровыми людьми (в 67% случаев) [21, 57]. Высказано предположение, что патогенез запоров у пациентов с НБ не отличается от такового у пациентов с НА, что, вероятно, является результатом нарушений питания, электролитных расстройств из-за злоупотребления слабительными и ятрогенного действия антидепрессантов [9, 37, 38]. Была выдвинута гипотеза о связи НБ с ректальным пролапсом [58]. В процессе самоиндуцированной рвоты собственно рвоте предшествует глубокий вдох для защиты легких от аспирации с последующим сильным сокращением диафрагмы всеми мышцами живота для изгнания содержимого желудка [59]. Это повторяющееся повышение внутрибрюшного давления в дополнение к запорам, слабости мышц тазового дна и перенапряжению считается обоснованием взаимосвязи между булимией и ректальным пролапсом [60]. Злоупотребления слабительными и клизмами, выявленные у 36,5 и 7,9% пациентов с РПП соответственно [61], могут привести к хронической водянистой диарее и соответственно к обезвоживанию и дисбалансу электролитов (гипокалиемии и метаболическому ацидозу), ассоциирующихся с повышенным риском фатальных нарушений ритма сердца [62, 63].

## КОМПУЛЬСИВНОЕ РАССТРОЙСТВО ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ/КОМПУЛЬСИВНОЕ ПЕРЕЕДАНИЕ

КРПП в значительной степени связано с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, особенно у больных, страдающих ожирением [64, 65]. После обильного потребления пищи во время эпизода переедания пациентов часто беспокоили изжога и регургитация, отрыжка кислым. Рефлюкс кислым желудочным содержимым у ряда больных приводил к возникновению дисфагии [64]. В работе Wang X. et al., наоборот, выявлены функциональные расстройства пищевода, причем с одинаковой распространенностью как у пациентов с КРПП, так и с другими расстройствами пищевого поведения [23].

Исследования американских ученых [66] показали, что симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ чаще встречались у лиц с КРПП и ожирением, чем в контрольной группе без ожирения. В работах A. Geliebter и др. [67], а также R. Sysko с соавт. [68] отмечено, что пациенты с КРПП потребляли значительно большее количество пищи, чем люди с ожирением или нормальным весом в кон-

трольных группах. Установлено, что при КРПП у больных изменены самооценки голода и сытости, в отличие от контрольных групп, и это позволяло им продолжать переедание. С физиологической точки зрения обильный прием пищи за короткое время может нарушать функциональную аккомодацию и опорожнение желудка, способствуя развитию симптомов функциональной диспепсии [69]. Постпрандиальный дистресс-синдром часто развивается у больных с КРПП и ожирением [70].

Увеличенная емкость желудка при КРПП связана и с сопутствующими симптомами со стороны нижних отделов ЖКТ, однако механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи, четко не ясны. Большое количество химуса, быстро поступающего в тонкую кишку, из-за осмотической нагрузки способствует возникновению дискомфорта/боли в животе и его вздутия. Повышенная кишечная секреция из-за осмотической нагрузки способствует активной моторике толстой кишки, что приводит к развитию диареи и императивным позывам на дефекацию [64, 71]. Иногда у пациентов с КРПП возникают запор и ощущение анальной обструкции [64]. Различий в распространенности синдрома раздраженного кишечника, диагностированного на основании Римских критериев III, среди пациентов с КРПП с ожирением и без него не выявлено [70].

В некоторых работах описаны летальные случаи, вызванные острым расширением желудка после эпизода переедания [72, 73]. Турецкими авторами [72] высказано предположение, что массивное потребление пищи может вызывать острое расширение желудка, сдавливание его стенки с последующим развитием некроза и перфорации. Корейские ученые [74] сообщали о случаях развития острого панкреатита. Было высказано предположение, что расширенный желудок может вызывать компрессию двенадцатиперстной кишки, повышение интрадуоденального давления, что провоцирует заброс дуоденального содержимого в проток поджелудочной железы и приводит к развитию панкреатита [74].

### СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Особый интерес представляет изменение кишечной микробиоты у пациентов с расстройствами пищевого поведения [2].

Микробиота кишечника тесно связана с центральной нервной системой, но связь эта сложна. Ось «кишечник–мозг» регулирует эмоциональное поведение и когнитивные функции при участии нервной, эндокринной и иммунной систем [75]. Энтеральная нервная система взаимодействует с центральной нервной системой посредством блуждающего нерва с помощью нейрохимических сигналов от микробиоты кишечника к мозгу и от нервной системы к микробиоте кишечника [76].

Исследование на стерильных мышях выявило участие микробиоты [77, 78] во взаимосвязи между осью «гипоталамус–гипофиз–надпочечники» (ГГН), стрессом и реакцией иммунной системы [79]. Канадские исследователи продемонстрировали влияние хронического стресса на повышение кишечной проницаемости, функцию памяти и взаимодействие между микробиотой и нейроэндокринными клетками энтеральной нервной системы и [80].

Изучение микробиоты при РПП проводилось преимущественно у пациентов с нервной анорексией [81–83]. Исследования британских ученых подтвердили ключевую роль кишечного дисбиоза как в соматических, так и в психологических проявлениях этого многофакторного расстройства пищевого поведения. Однако остается неясным, являются ли изменения микробиоты следствием голодания или причинным фактором развития определенного фенотипа НА. Микробная адаптация к условиям голодания происходит в ущерб состоянию здоровья хозяина, поддерживая метаболическую дисрегуляцию и влияя на течение болезни. Выявлена роль некоторых комменсальных видов кишечной микрофлоры в модуляции аппетита хозяина предположительно за счет прямого воздействия на нейроэндокринную секрецию либо за счет аутоиммунных механизмов [84]. Обнаружена разница в разнообразии (более низкое микробное разнообразие) и составе микробиоты по сравнению со здоровыми людьми в контрольной группе [85]. Отдельные исследования установили снижение количества бактерий (особенно *Roseburia*), участвующих в продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) (преимущественно бутирата), что, возможно, объясняет снижение их уровня у пациентов с НА [81, 82, 85]. Многие исследования выявили, что концентрации уровня бутирата отрицательно коррелируют с показателями тревоги и депрессии, свидетельствуя о наличии у пациентов с РПП корреляции между дисбиозом и тревожно-депрессивными расстройствами [86, 87]. F. Vargo и др. в работе [81] установили интересную положительную корреляцию между снижением уровня *Roseburia spp.* и метаболизмом инсулина, что, возможно, помогает пациентам с анорексией сохранять нормальный уровень гликемии крови [87]. Также был выявлен более высокий уровень *Enterobacteriaceae* и *Methanobrevibacter smithii*, археонов, способных извлекать больше калорий из пищевого химуса посредством преобразования водорода в метан [81, 85, 88, 89]. Считается, что образование метана в кишечнике ассоциировано с замедлением кишечного транзита, а это предрасполагает к запорам [90], которые часто беспокоят пациентов с НА.

Обнаружено, что представители семейства *Enterobacteriaceae*, в частности *Escherichia coli*, могут продуцировать анорексигенный белок — гомолог казеинолитической протеазы В (ClpB), который запускает продукцию  $\alpha$ -меланоцитостимулирующего гормона ( $\alpha$ -МСГ) через реактивные аутоантитела и

подавляет аппетит посредством активации анорексигенных нейронов.  $\alpha$ -МСГ — это гормон, который играет ключевую роль в обеспечении чувства сытости за счет связывания с рецептором меланокортина-4. Выдвинута гипотеза, что иммунный комплекс, образованный перекрестно-реактивными аутоантителами с  $\alpha$ -МСГ, стимулирует меланокортиновую систему, участвующую в пищевом поведении [2]. Кроме того, *CrpV* может напрямую стимулировать выработку YY-пептида (гормона, высвобождаемого энтероэндокринными клетками кишечника) [91], участвующего в регуляции аппетита. Известно, что у пациентов с анорексией натошак определяется высокий уровень YY-пептида [56]. Французские исследователи установили, что у пациентов с РПП более высокий уровень *Enterobacteriaceae* может напрямую стимулировать освобождение анорексигенного белка *CrpV* и влиять на чувство насыщения [92–94], что свидетельствует о роли этого бактериального белка при РПП [93]. При этом секреция антибактериальных пептидов (дефензинов, иммуноглобулина А и др.), поддерживающих кишечный симбиоз, может быть изменена [76].

Большинство кишечных бактерий находятся в толстой кишке; влияние микробиома тонкой кишки на развитие нейropsychической патологии у хозяина требует уточнения. Высказано предположение, что бактерии тонкой кишки могут играть роль при нервной анорексии из-за их способности метаболизировать белки (из рациона хозяина) [95] и влиять на производство, всасывание аминокислот [96, 97]. Некоторые виды тонкокишечных бактерий синтезируют D-аминокислоты и L-аминокислоты [98, 99]. D-аминокислоты, особенно D-триптофан, могут оказывать существенное влияние на функции мозга подобно D-серину.

Рядом исследований [100–102] была проанализирована роль корректирующей кишечный микробиом терапии в лечении психических расстройств. Высказано предположение о положительном влиянии некоторых штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* на настроение и когнитивные функции [100]. Выявлены положительные эффекты пре-

биотиков пищевых волокон [76] на состав кишечной микробиоты и ферментацию КЦЖК [100, 103, 104]. В настоящее время считается, что короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые бактериями, могут оказывать значимое влияние на нейropsychические функции [105]. Японскими и ирландскими учеными установлено их анксиолитическое действие на мышей [106]. Следовательно, пребиотические или пробиотические средства, способные повышать уровень КЦЖК в кишечнике, могут быть вариантом терапии для улучшения психического состояния и набора веса у пациентов с НА [107].

Оценена потенциальная роль трансплантации фекальной микрофлоры в лечении РПП. На сегодняшний день известны доклинические исследования положительного влияния восстановления кишечной микробиоты на расстройства настроения [108–110].

Что касается влияния увеличения веса тела на состав кишечной микрофлоры, данные не согласуются друг с другом; многие авторы отмечают повышение уровня Firmicutes, но нет единого мнения относительно количества Bacteroides [82, 111].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизмы, лежащие в основе аномального поведения при РПП полностью не ясны. Расстройством пищевого поведения часто сопутствует патология органов пищеварения. Однако для врачей клиницистов остается неясным, являются ли симптомы со стороны органов пищеварения проявлениями РПП или РПП приводят к развитию функциональной патологии у этой категории пациентов. Таким образом, следует тщательно обследовать пациентов с РПП, обращающихся за медицинской помощью с симптомами поражения органов пищеварения. Растет интерес к роли кишечной микробиоты в патогенезе РПП, к ее изменениям при нарушениях питания и особенно к ее модуляции с помощью диет, пробиотиков (психобиотиков) в качестве адьюванта к терапии, проводимой психиатрами. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы добавить новые знания в этой области.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lewinsohn P.M., Hops H., Roberts R.E. et al. Adolescent psychopathology: I. Prevalence and incidence of depression and other DSM-III-R disorders in high school students. *J Abnorm Psychol.* 1993; 102(1): 133–44. <https://dx.doi.org/10.1037/0021-843X.102.1.133>.
2. Santonicola A., Gagliardi M., Guarino M.P.L. et al. Eating disorders and gastrointestinal diseases. *Nutrients.* 2019; 11(12): 3038. <https://dx.doi.org/10.3390/nu11123038>.
3. O'Brien K.M., Vincent N.K. Psychiatric comorbidity in anorexia and bulimia nervosa: nature, prevalence, and causal relationships. *Clin Psychol Rev.* 2003; 23(1): 57–74. [https://dx.doi.org/10.1016/S0272-7358\(02\)00201-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0272-7358(02)00201-5).
4. Fassino S., Piero A., Daga G.A. et al. Attentional biases and frontal functioning in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2002; 31(3): 274–83. <https://dx.doi.org/10.1002/eat.10028>.
5. Tchanturia K., Davies H., Roberts M. et al. Poor cognitive flexibility in eating disorders: examining the evidence using the Wisconsin Card Sorting Task. *PLoS One.* 2012; 7(1): e28331. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0028331>.
6. Cavedini P., Bassi T., Ubbiali A. et al. Neuropsychological investigation of decision-making in anorexia nervosa. *Psychiatry Res.* 2004; 127(3): 259–66. <https://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2004.03.012>.
7. Tchanturia K., Liao P.C., Uher R. et al. An investigation of decision making in anorexia nervosa using the Iowa Gambling Task and skin conductance measurements. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007; 13(4): 635–41. <https://dx.doi.org/10.1017/S1355617707070798>.
8. Kaye W.H., Wierenga C.E., Knatz S. et al. Temperament-based treatment for anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev.* 2015; 23(1): 12–18. <https://dx.doi.org/10.1002/erv.2330>.
9. Sato Y., Fukudo S. Gastrointestinal symptoms and disorders in patients with eating disorders. *Clin J Gastroenterol.* 2015; 8(5): 255–63. <https://dx.doi.org/10.1007/s12328-015-0611-x>.

10. Keski-Rahkonen A., Hoek H.W., Linna M.S. et al. Incidence and outcomes of bulimia nervosa: A nationwide population-based study. *Psychol Med.* 2009; 39(5): 823–31. <https://dx.doi.org/10.1017/S0033291708003942>.
11. Smink F.R., van Hoeken D., Hoek H.W. Epidemiology of eating disorders: Incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep.* 2012; 14(4): 406–14. <https://dx.doi.org/10.1007/s11920-012-0282-y>.
12. Olguin P., Fuentes M., Gabler G. et al. Medical comorbidity of binge eating disorder. *Eat Weight Disord.* 2017; 22(1): 13–26. <https://dx.doi.org/10.1007/s40519-016-0313-5>.
13. Stunkard A.J. Eating disorders and obesity. *Psychiatr Clin North Am.* 2011; 34(4): 765–71. <https://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2011.08.010>.
14. Guerdjikova A.I., Mori N., Casuto L.S., McElroy S.L. Binge eating disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2017; 40(2): 255–66. <https://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2017.01.003>.
15. Ulfvebrand S., Birgegard A., Norring C. et al. Psychiatric comorbidity in women and men with eating disorders results from a large clinical database. *Psychiatry Res.* 2015; 230(2): 294–99. <https://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.09.008>.
16. McCallum R.W., Grill B.B., Lange R. et al. Definition of a gastric emptying abnormality in patients with anorexia nervosa. *Dig Dis Sci.* 1985; 30(8): 713–22. <https://dx.doi.org/10.1007/BF01320484>.
17. Kamal N., Chami T., Andersen A. et al. Delayed gastrointestinal transit times in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Gastroenterology.* 1991; 101(5): 1320–24. [https://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90083-W](https://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(91)90083-W).
18. Hutson W.R., Wald A. Gastric emptying in patients with bulimia nervosa and anorexia nervosa. *Am J Gastroenterol.* 1990; 85(1): 41–46.
19. Rigaud D., Bedig G., Merrouche M. et al. Delayed gastric emptying in anorexia nervosa is improved by completion of a renutrition program. *Dig Dis Sci.* 1988; 33(8): 919–25. <https://dx.doi.org/10.1007/BF01535985>.
20. Abell T.L., Malagelada J.R., Lucas A.R. et al. Gastric electromechanical and neurohormonal function in anorexia nervosa. *Gastroenterology.* 1987; 93(5): 958–65. [https://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(87\)90557-9](https://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(87)90557-9).
21. Boyd C., Abraham S., Kellow J. Psychological features are important predictors of functional gastrointestinal disorders in patients with eating disorders. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40(8): 929–35. <https://dx.doi.org/10.1080/00365520510015836>.
22. Passananti V., Siniscalchi M., Zingone F. et al. Prevalence of eating disorders in adults with celiac disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2013; 2013: 491657. <https://dx.doi.org/10.1155/2013/491657>.
23. Wang X., Luscombe G.M., Boyd C. et al. Functional gastrointestinal disorders in eating disorder patients: Altered distribution and predictors using ROME III compared to ROME II criteria. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(43): 16293–99. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16293>.
24. Stacher G., Kiss A., Wiesnagrotzki S. et al. Esophageal and gastric motility disorders in patients categorised as having primary anorexia nervosa. *Gut.* 1986; 27(10): 1120–26. <https://dx.doi.org/10.1136/gut.27.10.1120>.
25. Benini L., Todesco T., Frulloni L. et al. Esophageal motility and symptoms in restricting and binge-eating/purging anorexia. *Dig Liver Dis.* 2010; 42(11): 767–72. <https://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2010.03.018>.
26. Castell D.O., Richter J.E. Esophageal motility testing. Ed. by Dalton C.B. NY: Elsevier. 1987; 212 pp. ISBN: 978-0838522325.
27. Conklin J.L. Evaluation of esophageal motor function with high-resolution manometry. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013; 19(3): 281–94. <https://dx.doi.org/10.5056/jnm.2013.19.3.281>.
28. Santonicola A., Siniscalchi M., Capone P. et al. Prevalence of functional dyspepsia and its subgroups in patients with eating disorders. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(32): 4379–85. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i32.4379>.
29. Lee S., Lee A.M., Ngai E. et al. Rationales for Food Refusal in Chinese Patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2001; 29(2): 224–29. [https://dx.doi.org/10.1002/1098-108X\(200103\)29:2<224::AID-EAT1012>3.0.CO;2-R](https://dx.doi.org/10.1002/1098-108X(200103)29:2<224::AID-EAT1012>3.0.CO;2-R).
30. Bluemel S., Menne D., Milos G. et al. Relationship of body weight with gastrointestinal motor and sensory function: Studies in anorexia nervosa and obesity. *BMC Gastroenterol.* 2017; 17(1): 4. <https://dx.doi.org/10.1186/s12876-016-0560-y>.
31. Stacher G. Gut function in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38(6): 573–87. <https://dx.doi.org/10.1080/00365520310002120>.
32. Benini L., Todesco T., Dalle Grave R. et al. Gastric emptying in patients with restricting and binge/purging subtypes of anorexia nervosa. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(8): 1448–54. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30246.x>.
33. Robinson P.H. Perceptivity and paraceptivity during measurement of gastric emptying in anorexia and bulimia nervosa. *Br J Psychiatry.* 1989; 154: 400–5. <https://dx.doi.org/10.1192/bjp.154.3.400>.
34. Szmukler G.I., Young G.P., Lichtenstein M., Andrews J.T. A serial study of gastric emptying in anorexia nervosa and bulimia. *Aust N Z J Med.* 1990; 20(3): 220–25. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.1990.tb01023.x>.
35. Carpinelli L., Bucci C., Santonicola A. et al. Anhedonia in irritable bowel syndrome and in inflammatory bowel diseases and its relationship with abdominal pain. *Neurogastroenterol Motil.* 2019; 31(3): e13531. <https://dx.doi.org/10.1111/nmo.13531>.
36. Sileri P., Franceschilli L., De Lorenzo A. et al. Defecatory disorders in anorexia nervosa: A clinical study. *Tech Coloproctology.* 2014; 18(5): 439–44. <https://dx.doi.org/10.1007/s10151-013-1068-x>.
37. Zipfel S., Sammet I., Rapps N. et al. Gastrointestinal disturbances in eating disorders: Clinical and neurobiological aspects. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2006; 129(1–2): 99–106. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2006.07.023>.
38. Chun A.B., Sokol M.S., Kaye W.H. et al. Colonic and anorectal function in constipated patients with anorexia nervosa. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92(10): 1879–83.
39. Chiarioni G., Bassotti G., Monsignor A. et al. Anorectal dysfunction in constipated women with anorexia nervosa. *Mayo Clin. Proc.* 2000; 75(10): 1015–19. <https://dx.doi.org/10.4065/75.10.1015>.
40. Cuellar R.E., Van Thiel D.H. Gastrointestinal consequences of the eating disorders: Anorexia nervosa and bulimia. *Am J Gastroenterol.* 1986; 81(12): 1113–24.
41. Oster J.R., Materson B.J., Rogers A.I. Laxative abuse syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1980; 74(5): 451–58.
42. Mathenge N., Osiro S., Rodriguez II. Superior mesenteric artery syndrome and its associated gastrointestinal implications. *Clin Anat.* 2014; 27(8): 1244–52. <https://dx.doi.org/10.1002/ca.22249>.
43. Adson D.E., Mitchell J.E., Trenkner S.W. The superior mesenteric artery syndrome and acute gastric dilatation in eating disorders: A report of two cases and a review of the literature. *Int J Eat Disord.* 1997; 21(2): 103–14. [https://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1098-108X\(199703\)21:2<103::aid-eat1>3.0.co;2-p](https://dx.doi.org/10.1002/(sici)1098-108X(199703)21:2<103::aid-eat1>3.0.co;2-p).
44. Mansberger A.R. Jr, Hearn J.B., Byers R.M. et al. Vascular compression of the duodenum. Emphasis on accurate diagnosis. *Am J Surg.* 1968; 115(1): 89–96. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9610\(68\)90134-7](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9610(68)90134-7).
45. Verhoef P.A., Rampal A. Unique challenges for appropriate management of a 16-year-old girl with superior mesenteric artery syndrome as a result of anorexia nervosa: a case report. *J Med Case Rep.* 2009; 3: 127. <https://dx.doi.org/10.1186/1752-1947-3-127>.
46. Elbadaway M.H. Chronic superior mesenteric artery syndrome in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry.* 1992; 160: 552–54. <https://dx.doi.org/10.1192/bjp.160.4.552>.
47. Denholm M., Jankowski J. Gastroesophageal reflux disease and bulimia nervosa – A review of the literature. *Dis Esophagus.* 2011; 24(2): 79–85. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1442-2050.2010.01096.x>.
48. Forney K.J., Buchman-Schmitt J.M., Keel P.K., Frank G.K. The medical complications associated with purging. *Int J Eat Disord.* 2016; 49(3): 249–59. <https://dx.doi.org/10.1002/eat.22504>.
49. Resano C.H., Cabrera N., Gonzalez Cueto D. et al. Double early epidermoid carcinoma of the esophagus in columnar epithelium. *Endoscopy.* 1985; 17(2): 73–75. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2007-1018461>.

50. Dessureault S., Coppola D., Weitzner M. et al. Barrett's esophagus and squamous cell carcinoma in a patient with psychogenic vomiting. *Int J Gastrointest. Cancer.* 2002; 32(1): 57–61. <https://dx.doi.org/10.1385/IJGC.32.1.57>.
51. Brewster D.H., Nowell S.L., Clark D.N. Risk of oesophageal cancer among patients previously hospitalised with eating disorder. *Cancer Epidemiol.* 2015; 39(3): 313–20. <https://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2015.02.009>.
52. Geraciotti T.D. Jr., Liddle R.A. Impaired cholecystokinin secretion in bulimia nervosa. *New Engl J Med.* 1988; 319(11): 683–88. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM198809153191105>.
53. Zimmerli E.J., Walsh B.T., Guss J.L. et al. Gastric compliance in bulimia nervosa. *Physiol Behav.* 2006; 87(2): 441–46. <https://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.11.010>.
54. Geliebter A., Hashim S.A. Gastric capacity in normal, obese, and bulimic women. *Physiol Behav.* 2001; 74(4–5): 743–46. [https://dx.doi.org/10.1016/S0031-9384\(01\)00619-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0031-9384(01)00619-9).
55. Devlin M.J., Walsh B.T., Guss J.L. et al. Postprandial cholecystokinin release and gastric emptying in patients with bulimia nervosa. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(1): 114–20. <https://dx.doi.org/10.1093/ajcn/65.1.114>.
56. Tong J., D'Alessio D. Eating disorders and gastrointestinal peptides. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011; 18(1): 42–49. <https://dx.doi.org/10.1097/MED.0b013e328341e12b>.
57. Chami T.N., Andersen A.E., Crowell M.D. et al. Gastrointestinal symptoms in bulimia nervosa: effects of treatment. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90(1): 88–92.
58. Sun C., Hull T., Ozuner G. Risk factors and clinical characteristics of rectal prolapse in young patients. *J Visc Surg.* 2014; 151(6): 425–29. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2014.07.013>.
59. Guyton A.C., Hall J.E. *Textbook of Medical Physiology.* 13th edition. 2016; 1096 pp. ISBN: 978-1-4557-7005-2.
60. Mitchell N., Norris M.L. Rectal prolapse associated with anorexia nervosa: A case report and review of the literature. *J Eat Disord.* 2013; 1: 39. <https://dx.doi.org/10.1186/2050-2974-1-39>.
61. Winstead N.S., Willard S.G. Gastrointestinal complaints in patients with eating disorders. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40(8): 678–82. <https://dx.doi.org/10.1097/00004836-200609000-00003>.
62. Lasater L.M., Mehler P.S. Medical complications of bulimia nervosa. *Eat Behav.* 2001; 2(3): 279–92. [https://dx.doi.org/10.1016/S1471-0153\(01\)00036-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1471-0153(01)00036-8).
63. Roerig J.L., Steffen K.J., Mitchell J.E., Zunker C. Laxative abuse: Epidemiology, diagnosis and management. *Drugs.* 2010; 70(12): 1487–503. <https://dx.doi.org/10.2165/11898640-000000000-00000>.
64. Cremonini F., Camilleri M., Clark M.M. et al. Associations among binge eating behavior patterns and gastrointestinal symptoms: A population-based study. *Int J Obes.* 2009; 33(3): 342–53. <https://dx.doi.org/10.1038/ijo.2008.272>.
65. Chang P., Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014; 43(1): 161–73. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2013.11.009>.
66. Crowell M.D., Cheskin L.J., Musial F. Prevalence of gastrointestinal symptoms in obese and normal weight binge eaters. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89(3): 387–91.
67. Geliebter A., Yahav E.K., Gluck M.E., Hashim S.A. Gastric capacity, test meal intake, and appetitive hormones in binge eating disorder. *Physiol Behav.* 2004; 81(5): 735–70. <https://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.04.014>.
68. Sysko R., Devlin M.J., Walsh B.T. et al. Satiety and test meal intake among women with binge eating disorder. *Int J. Eat Disord.* 2007; 40(6): 554–61. <https://dx.doi.org/10.1002/eat.20384>.
69. Iovino P., Angrisani L., Galloro G. et al. Proximal stomach function in obesity with normal or abnormal oesophageal acid exposure. *Neurogastroenterol Motil.* 2006; 18(6): 425–32. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2006.00768.x>.
70. Santonicola A., Angrisani L., Ciacci C., Iovino P. Prevalence of functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria in Italian morbidly obese patients. *Sci World J.* 2013; 2013: 532503. <https://dx.doi.org/10.1155/2013/532503>.
71. Delgado-Aros S., Camilleri M., Castillo E.J. et al. Effect of gastric volume or emptying on meal-related symptoms after liquid nutrients in obesity: A pharmacologic study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3(10): 997–1006. [https://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565\(05\)00285-5](https://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00285-5).
72. Dincel O., Goksu M. Acute gastric dilatation due to binge eating may be fatal. *North Clin Istanbul.* 2017; 4(2): 199–202. <https://dx.doi.org/10.14744/nci.2016.72677>.
73. Kim B.S., Kwon J.W., Kim M.J. et al. Abdominal compartment syndrome caused by a bulimic attack in a bulimia nervosa patient. *J Korean Surg Soc.* 2011; 81(Suppl. S1): S1–S5. <https://dx.doi.org/10.4174/jkss.2011.81.Suppl1.S1>.
74. Kim H.H., Park S.J., Park M.I., Moon W. Acute gastric dilatation and acute pancreatitis in a patient with an eating disorder: Solving a chicken and egg situation. *Intern Med.* 2011; 50(6): 571–75. <https://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4595>.
75. Neufeld K.A., Kang N., Bienenstock J., Foster J.A. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Commun Integr Biol.* 2011; 4(4): 492–94. <https://dx.doi.org/10.4161/cib.15702>.
76. Mendez-Figueroa V., Biscaia J.M. et al. Can gut microbiota and lifestyle help us in the handling of anorexia nervosa patients? *Microorganisms.* 2019; 7(2): 58. <https://dx.doi.org/10.3390/microorganisms7020058>.
77. Sudo N., Chida Y., Aiba Y. et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 2004; 558(Pt 1): 263–75. <https://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>.
78. Grenham S., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol.* 2011; 2: 94. <https://dx.doi.org/10.3389/fphys.2011.00094>.
79. De Palma G., Collins S.M., Bercik P., Verdu E.F. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: Stressed bugs, stressed brain or both? *J Physiol.* 2014; 592(14): 2989–97. <https://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2014.273995>.
80. Gareau M.G., Wine E., Rodrigues D.M. et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut.* 2011; 60(3): 307–17. <https://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.202515>.
81. Borgo F., Riva A., Benetti A. et al. Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. *PLoS One.* 2017; 12(6): e0179739. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0179739>.
82. Mack I., Cuntz U., Gramer C. et al. Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles, and gastrointestinal complaints. *Sci Rep.* 2016; 6: 26752. <https://dx.doi.org/10.1038/srep26752>.
83. Schwensen H.F., Kan C., Treasure J. et al. A systematic review of studies on the fecal microbiota in anorexia nervosa: Future research may need to include microbiota from the small intestine. *Eat Weight Disord.* 2018; 23(4): 399–418. <https://dx.doi.org/10.1007/s40519-018-0499-9>.
84. Ghenculescu A., Park R.J. and Burnet P.W.J. The gut microbiome in anorexia nervosa: Friend or foe? *Front Psychiatry.* 2021; 11: 611677. <https://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2020.611677>.
85. Morita C., Tsuji H., Hata T. et al. Gut dysbiosis in patients with anorexia nervosa. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0145274. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0145274>.
86. Cryan J.F., O'Mahony S.M. The microbiome-gut-brain axis: From bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil.* 2011; 23(3): 187–92. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x>.
87. Seitz J., Trinh S., Herpertz-Dahlmann B. The microbiome and eating disorders. *Psychiatr Clin N Am.* 2019; 42(1): 93–103. <https://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2018.10.004>.

88. Armougom F., Henry M., Vialettes B. et al. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS One*. 2009; 4(9): e7125. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0007125>.
89. Million M., Angelakis E., Maraninchi M. et al. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37(11): 1460–66. <https://dx.doi.org/10.1038/ijo.2013.20>.
90. Gottlieb K., Wacher V., Sliman J., Pimentel M. Review article: Inhibition of methanogenic archaea by statins as a targeted management strategy for constipation and related disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(2): 197–212. <https://dx.doi.org/10.1111/apt.13469>.
91. Alcock J., Maley C.C., Aktipis C.A. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bioessays*. 2014; 36: 940–49. <https://dx.doi.org/10.1002/bies.201400071>.
92. Fetissov S.O., Hokfelt T. On the origin of eating disorders: Altered signaling between gut microbiota, adaptive immunity and the brain melanocortin system regulating feeding behavior. *Curr Opin Pharmacol*. 2019; 48: 82–91. <https://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2019.07.004>.
93. Breton J., Legrand R., Akkermann K. et al. Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2016; 49(8): 805–8. <https://dx.doi.org/10.1002/eat.22531>.
94. Breton J., Tennoune N., Lucas N. et al. Gut commensal *E. coli* proteins activate host satiety pathways following nutrient-induced bacterial growth. *Cell Metab*. 2016; 23(2): 324–34. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.10.017>.
95. Quigley E., Murray J., Pimentel M. AGA clinical practice update on small intestinal bacterial overgrowth: expert review. *Gastroenterology*. 2020; 159(4): 1526–32. <https://dx.doi.org/10.1053/J.GASTRO.2020.06.090>.
96. Singer D., Camargo S.M.R., Ramadan T. et al. Defective intestinal amino acid absorption in *Ace2* null mice. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2012; 303(6): G686–95. <https://dx.doi.org/10.1152/AJPGI.00140.2012>.
97. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A. et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012; 487(7408): 477–81. <https://dx.doi.org/10.1038/NATURE11228>.
98. Matsumoto M., Kunisawa A., Hattori T. et al. Free D-amino acids produced by commensal bacteria in the colonic lumen. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 17915. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-36244-z>.
99. Kawase T., Nagasawa M., Ikeda H. et al. Gut microbiota of mice putatively modifies amino acid metabolism in the host brain. *Br J Nutr*. 2017; 117(6): 775–83. <https://dx.doi.org/10.1017/S0007114517000678>.
100. Liu X., Cao S., Zhang X. Modulation of gut microbiota-brain axis by probiotics, prebiotics, and diet. *J Agric Food Chem*. 2015; 63(36): 7885–95. <https://dx.doi.org/10.1021/acs.jafc.5b02404>.
101. Wan M.L.Y., Ling K.H., El-Nezami H., Wang M.F. Influence of functional food components on gut health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019; 59(12): 1927–36. <https://dx.doi.org/10.1080/10408398.2018.1433629>.
102. Wang H., Lee I.S., Braun C., Enck P. Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: A systematic review. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016; 22(4): 589–605. <https://dx.doi.org/10.5056/jnm16018>.
103. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F. et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. *Gut*. 2016; 65(2): 330–39. <https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>.
104. Saulnier D.M., Ringel Y., Heyman M.B. et al. The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. *Gut Microbes*. 2013; 4(1): 17–27. <https://dx.doi.org/10.4161/gmic.22973>.
105. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T. et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell*. 2016; 167(6): 1469–80.e12. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>.
106. Kimura-Todani T., Hata T., Miyata N. et al. Dietary delivery of acetate to the colon using acylated starches as a carrier exerts anxiolytic effects in mice. *Physiol Behav*. 2020; 223: 113004. <https://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113004>.
107. Sudo N. Possible role of the gut microbiota in the pathogenesis of anorexia nervosa. *Biopsychosoc Med*. 2021; 15(1): 25. <https://dx.doi.org/10.1186/s13030-021-00228-9>.
108. Glenny E.M., Bulik-Sullivan E.C., Tang Q. et al. Eating disorders and the intestinal microbiota: Mechanisms of energy homeostasis and behavioral influence. *Curr Psychiatry Rep*. 2017; 19(8): 51. <https://dx.doi.org/10.1007/s11920-017-0797-3>.
109. Huang R., Wang K., Hu J. Effect of probiotics on depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2016; 8(8): 483. <https://dx.doi.org/10.3390/nu8080483>.
110. Ng Q.X., Peters C., Ho C.Y.X., Lim D.Y., Yeo W.S. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2018; 228: 13–19. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.063>.
111. Kleiman S.C., Watson H.J., Bulik-Sullivan E.C. et al. The intestinal microbiota in acute anorexia nervosa and during renourishment: Relationship to depression, anxiety, and eating disorder psychopathology. *Psychosom Med*. 2015; 77(9): 969–81. <https://dx.doi.org/10.1097/PSY.0000000000000247>.

Поступила/Received: 11.01.2022  
Принята в печать/Accepted: 03.04.2022

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Елена Владимировна Степанова**, к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 121552, г. Москва, ул. академика Павлова, д. 22. E-mail: gmunden2011@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0657-1280>

**Ирина Дмитриевна Лоранская**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 121552, г. Москва, ул. академика Павлова, д. 22. E-mail: gastrormar@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-4132>

**Алексей Михайлович Осадчук**, д.м.н., профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 121552, г. Москва, ул. академика Павлова, д. 22. E-mail: a.m.osadchuk2020@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8488-9235>

### ABOUT THE AUTHORS:

**Elena V. Stepanova**, PhD in Medicine, associate professor of the Department of gastroenterology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 121552, Moscow, 22 Akademika Pavlova Str. E-mail: gmunden2011@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0657-1280>

**Irina D. Loranskaya**, Dr. med. habil., professor, head of the Department of gastroenterology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 121552, Moscow, 22 Akademika Pavlova Str. E-mail: gastrormar@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-4132>

**Alexey M. Osadchuk**, Dr. med. habil., professor, professor of the Department of gastroenterology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 121552, Moscow, 22 Akademika Pavlova Str. E-mail: a.m.osadchuk2020@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8488-9235>



© Коллектив авторов, 2022

# ДИАГНОСТИКА НЕИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ОСТРОМ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОМ СИНДРОМЕ

В.Э. ОЛЕЙНИКОВ<sup>1</sup>, Н.А. ДОНЕЦКАЯ<sup>2</sup>, А.В. ВДОВКИН<sup>2</sup>, И.В. АВДЕЕВА<sup>1</sup>, Е.А. СРЕТЕНСКАЯ<sup>2</sup>, Н.А. БОРИСОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

<sup>2</sup>ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко»



**Аннотация.** Кардиологические проявления новой коронавирусной инфекции предлагается обозначать термином «острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром». Он характеризуется острым миокардиальным поражением со снижением фракции выброса левого желудочка при отсутствии обструктивного поражения коронарных артерий. Основными проявлениями острого поражения миокарда при этом выступают миокардит и цитокиновая дисрегуляция, реже – стресс-индуцированная кардиомиопатия. Пока нет четких объяснений вариабельности проявлений, и остается значительная неопределенность в отношении причины острого поражения миокарда при инфицировании коронавирусом у пациентов без обструкции венечных артерий. В предлагаемой работе собраны литературные данные о диагностике поражения миокарда на фоне COVID-19. Проведен поиск и анализ литературы по статьям, опубликованным до ноября 2021 г. в базах данных MEDLINE. Критериями включения в данный обзор были сообщения о диагностике поражения миокарда у пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией, которым проводились комплексные диагностические исследования, включающие МРТ сердца.

**Ключевые слова:** острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром, миокардит, SARS-CoV-2, синдром такоцубо.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** В.Э. Олейников, Н.А. Донецкая, А.В. Вдовкин, И.В. Авдеева, Е.А. Сретенская, Н.А. Борисова. Диагностика неишемического поражения миокарда при остром COVID-19-ассоциированном сердечно-сосудистом синдроме. *Терапия.* 2022; 3: 81–90.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.81-90>

## DIAGNOSIS OF NON-ISCHEMIC MYOCARDIAL INJURY IN ACUTE COVID-19 CARDIOVASCULAR SYNDROME

OLEYNIKOV V.E.<sup>1</sup>, DONETSKAYA N.A.<sup>2</sup>, VDOVKIN A.V.<sup>2</sup>, AVDEEVA I.V.<sup>1</sup>, SRETENSKAYA E.A.<sup>2</sup>, BORISOVA N.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Penza State University

<sup>2</sup>N.N. Burdenko Penza Regional Clinical Hospital

**Abstract.** It is proposed to designate the cardiological manifestations of a new coronavirus infection with the term «acute COVID-19-associated cardiovascular syndrome». The syndrome is characterized by acute myocardial damage with decreased left ventricular ejection fraction in the absence of obstructive coronary arteries failure. The main manifestations of acute myocardial injury in this case are myocarditis and cytokine dysregulation, less often stress-induced cardiomyopathy. Still there are no clear explanations for the variability of manifestations, and there remains considerable uncertainty regarding the cause of acute myocardial injury during coronavirus infection in patients without coronary artery obstruction. Literature data on the diagnosis of myocardial damage against COVID-19 background are collected in the current article. The literature was searched and analyzed for articles published up to November 2021 in MEDLINE databases. Inclusion criteria to this review were reports of myocardial injury diagnosis in patients with laboratory-confirmed infection who underwent comprehensive diagnostic studies, including cardiac MRI.

**Key words:** acute COVID-19-associated cardiovascular syndrome, myocarditis, SARS-CoV-2, takotsubo syndrome.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Oleynikov V.E., Donetskaya N.A., Vdovkin A.V., Avdeeva I.V., Sretenskaya E.A., Borisova N.A. Diagnosis of non-ischemic myocardial injury in acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Therapy*. 2022; 3: 81–90.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.81-90>

## ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция, вызванная новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), получила название COVID-19. Изначально считалось, что COVID-19 в основном поражает легкие и может протекать бессимптомно или приводить к тяжелому острому респираторному синдрому (ОРС) [1]. Однако по мере развития пандемии выяснилось, что инфицированные лица имеют множество симптомов, включая сердечные, неврологические и гиперкоагуляционные осложнения. Нарушения сердечной деятельности предлагается обозначать как «острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром» (acute COVID-19 cardiovascular syndrome, ACovCS) [2]. Этот выраженный миокардитоподобный синдром характеризуется острым миокардиальным поражением, сопровождающимся снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при отсутствии обструктивного поражения коронарных артерий (КА). К основным проявлениям острого поражения миокарда относятся миокардит и цитокиновая дисрегуляция, реже – стресс-индуцированная кардиомиопатия. ACovCS также проявляется острым коронарным синдромом (ОКС) без обструкции КА, острой или декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), нарушениями ритма и проводимости сердца, экссудативным перикардитом, а также артериальными и венозными тромботическими нарушениями – острым инфарктом миокарда (ИМ), инсультом, тромбозом глубоких вен [2]. Таким образом, COVID-ассоциированные ишемические поражения миокарда могут протекать как по сценарию атеротромботического варианта ИМ, так и в виде ОКС или ИМ без обструктивного поражения КА (ИМБОКА), поскольку обусловлены микрососудистым ишемическим повреждением кардиомиоцитов.

В настоящее время пока еще нет четких объяснений вариативности проявлений ACovCS, остается значительная неопределенность в отношении причины острого поражения миокарда у пациентов без обструкции КА при COVID-19. Разнообразие проявлений ACovCS усугубляется и тем, что при инфицировании SARS-CoV-2 у пациентов проис-

ходит дестабилизация существующих сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, в этом случае может наблюдаться кардиотоксическое действие применяемых противовирусных препаратов.

Метаанализ 16 исследований с участием 2224 пациентов, госпитализированных с COVID-19, выявил у 24,4% из них сердечно-сосудистые осложнения [3]. Согласно одному из систематических обзоров, миокардит, ассоциированный с COVID-19, чаще наблюдается среди пациентов в среднем возрасте 43,4 года, при этом летальность может достигать 33% [4]. Анализ 277 аутопсий продемонстрировал частоту миокардита среди умерших на уровне 7,2% [5]. Важно подчеркнуть, что истинная частота острого миокардита при новой коронавирусной инфекции неизвестна, поскольку его прижизненная диагностика затруднена сложностями проведения эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) и доступности магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. Если у пациентов с COVID-19 не выявить и не лечить кардиоваскулярные осложнения, появляется риск рефрактерной аритмии, и заболевание может прогрессировать до шока [6]. Клиницисты должны быть осведомлены о разнообразии кардиоваскулярных осложнений SARS-CoV-2, чтобы быть готовыми к дифференциальной диагностике миокардита с другими вариантами острого повреждения миокарда при новой коронавирусной инфекции. С учетом этого изучение ACovCS, безусловно, имеет большое значение.

## МЕТОДОЛОГИЯ ОБЗОРА

В обзоре собраны литературные данные о диагностике поражения миокарда у пациентов с COVID-19. Проведен поиск и анализ литературы по подходящим статьям, опубликованным до ноября 2021 г. в базах данных MEDLINE. Критерием включения в обзор были сообщения о диагностике поражения миокарда у пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией, которым были проведены комплексные диагностические исследования, включающие МРТ сердца. Надо отметить, что при достаточно большом количестве публикаций на тему острого миокардита при инфицировании SARS-CoV-2 они в основном носят обзорный характер, при этом работ с диагностикой миокардита при МРТ мало, а работ с прижизненной диагностической ЭМБ прак-

тически нет. До настоящего времени не проводилось многоцентровых рандомизированных исследований миокардитов, что не позволяет систематизировать подходы к диагностике морфологически верифицированного миокардита.

## ПАТОГЕНЕЗ НЕИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ACovCS

Точные механизмы острого поражения миокарда при COVID-19 еще недостаточно хорошо ясны и требуют уточнения [2]. В консенсусе экспертов 2020 г. выделены пять вариантов развития вирусного миокардита: собственно вирусный (обычно острый), вирус-позитивный (обычно хронический), вирус-индуцированный, вирус-опосредованный (результат прямого цитотоксического действия на миокард) и миокардит, запущенный вирусом в качестве триггера (иммуноопосредованный) [7]. Коронавирусный миокардит относят к иммуноопосредованным.

Анализ межмолекулярных взаимодействий показывает, что инфекционное поражение вызывается эндоцитозом вследствие связывания SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), который служит транспортером для вируса в клетку-хозяина [8]. Отмечается, что рецепторы АПФ2, будучи нетканеспецифичными, широко представлены не только в легких (главным образом в альвеолярных клетках II типа), но также широко распространены в сердце, почках, тонкой кишке, яичках, щитовидной железе, жировой ткани [9].

Применение ЭМБ в начальный период пандемии у пациентов с подозрением на миокардит, вызванный SARS-CoV-2, показало отсутствие выраженной клеточной инфильтрации (при наличии коронавируса в макрофагах) или отсутствие РНК возбудителя в сочетании с морфологическими признаками миокардита [10, 11]. Имеется исследование 104 прижизненных ЭМБ у пациентов с систолической дисфункцией миокарда при COVID-19: в 4,8% случаях был установлен именно коронавирусный миокардит, когда одновременно выявлялись и морфологические признаки миокардита, и РНК вируса в миокарде [12]. При этом SARS-CoV-2-позитивный острый миокардит подтверждался даже у пациентов с отрицательными результатами исследования назофарингеальных мазков с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) [13]. В литературе отмечается, что наиболее распространенной гистопатологической находкой в случае поражений сердца при COVID-19 была диффузная лимфоцитарная воспалительная инфильтрация миокарда [4].

Гипотезы о механизмах патогенеза острого миокардита при COVID-19 включают несколько вариантов [14]:

- прямое внедрение вируса непосредственно в кардиомиоциты (SARS-CoV-2-позитивный лимфоцитарный миокардит);
- SARS-CoV-2-негативный лимфоцитарный миокардит;
- поражение миокарда при синдроме системной воспалительной реакции (СВР) и «цитокиновом шторме», индуцированными вирусом;
- персистенция вируса в миокарде в сочетании с воспалением низкой степени активности;
- наличие вируса в кардиомиоцитах с развитием эндотелиита и последующими микрососудистой дисфункцией, микротромбозами и коагулопатией;
- дисфункция миокарда при воздействии аутоантител в отсутствие коронавируса.

Неотъемлемыми для инфицирования клетки хозяина являются S-белок вируса SARS-CoV-2, АПФ2 и трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2 клетки хозяина, а также металлопептидаза ADAM17, участвующая в расщеплении АПФ2 на поверхности мембраны клетки и высвобождении его растворимой формы в кровотоке. Вариации в генах АПФ2, TMPRSS2, ADAM17 могут влиять на вариабельность клинических проявлений COVID-19, частоту и исходы при ACovCS [15].

При тяжелом течении COVID-19 развиваются «цитокиновый шторм» и, как следствие, мультиорганный дисфункциональный синдром, включающий в том числе сердечно-сосудистые осложнения. Гиперцитокинемия активируется Т-хелперами, которые запускают СВР [16]. Высвобождающийся провоспалительный интерлейкин 6 (ИЛ-6) дополнительно усиливает активацию Т-лимфоцитов и вызывает высвобождение еще большего количества цитокинов [17]. В совокупности это приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки и отеку миокарда [18]. Исследования повреждения сердца при синдроме «цитокинового шторма» демонстрируют, что мигрирующие в кардиомиоциты активированные Т-лимфоциты обладают кардиотропизмом, который обусловлен фактором роста гепатоцитов (HGF), продуцируемым самим миокардом [19]. Установлена положительная обратная связь иммунной активации и поражения миокарда [20]. Наряду с этим имеются сообщения, свидетельствующие о непосредственном проникновении SARS-CoV-2 в миокард [10]. Нарастающий системный воспалительный ответ может приводить к формированию аутоиммунного поражения сердца [2]. К особенностям миокардиального поражения у пациентов без обструкции КА при COVID-19 относят наличие сопутствующего коронарита как проявления диффузного васкулита и возможность его сочетания с лимфоцитарным эндо- и перикардитом [21].

Также отмечается, что, кроме инфекции или чрезмерной активации иммунной системы, поражение миокарда может быть обусловлено ток-

сичностью лекарств, применяемых для лечения COVID-19 [22].

## КЛИНИКА ОСТРОГО НЕИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ COVID-19

Клинические проявления COVID-19 крайне разнообразны, а ACovCS включает большой спектр кардиоваскулярных и тромбоэмболических осложнений [2]. В случаях верифицированного при ЭМБ коронаровирусного миокардита варибельность клинической картины была достаточно широкой: от типичного острого миокардита до «необъяснимой» сердечной недостаточности [12].

Предлагаются два паттерна кардиальных осложнений при COVID-19 [15].

1. Фенотип с признаками поражения сердца, сочетающимися с типичными и преобладающими симптомами поражения легких («смешанный кардиопульмональный фенотип»).

2. Фенотип с изолированными или преимущественными проявлениями со стороны сердца («кардиальный фенотип»).

Распространенность смешанного фенотипа, оцениваемого по повышенным уровням сердечного тропонина I или T (сTnI, сTnT), встречается у 10–25% пациентов, госпитализированных с COVID-19 [2, 23]. Преобладающий кардиальный фенотип наблюдается реже – менее чем у 5% больных, госпитализированных с COVID-19 [24]. Преморбидные характеристики пациента могут влиять на тяжесть заболевания и фенотипические проявления. В некоторых случаях различия между данными паттернами будут размыты: пример – сочетание у пациента ИМ с подъемом сегмента ST и незначительных легочных инфильтратов.

Легкая степень неишемического поражения миокарда у больных COVID-19 сопровождается усталостью, одышкой, болью в груди при физической нагрузке. Наиболее распространенным симптомом, который наблюдался у пациентов с миокардитом, ассоциированным с COVID-19, была лихорадка (57% случаев) [4]. При тяжелой степени неишемического поражения миокарда отмечается снижение ФВ ЛЖ с возможным развитием острой сердечной недостаточности, вплоть до шока [18, 25, 26]. Наиболее распространенная форма аритмии у пациентов с COVID-19 – фибрилляция предсердий, появление которой ухудшает прогноз.

Развитие фульминантного миокардита проявляется дисфункцией желудочков и сердечной недостаточностью в течение 2–3 нед после инфицирования [27]. Его манифестация всегда внезапная, а летальность на ранней стадии заболевания может достигать 50–70% [28]. Ранние симптомы фульминантного миокардита напоминают признаки сепсиса: лихорадка, низкое пульсовое давление, холодные конечности, синусовая тахикар-

дия [18, 29]. Возникают жизнеопасные аритмии (желудочковая тахикардия, фибрилляции желудочков), атриовентрикулярная блокада третьей степени, возможна асистолия [25, 30].

Наиболее распространенными патологиями, сопутствующими развитию миокардита при COVID-19, являются артериальная гипертензия (26,2%) и ожирение (9,7%) [4]. Кроме того, на фоне вирусной инфекции, несомненно, происходит резкое обострение ранее развившихся заболеваний сердца.

## ДИАГНОСТИКА COVID-19-АССОЦИИРОВАННОГО МИОКАРДИТА

Характерным проявлением острого повреждения миокарда у пациентов без обструкции КА при COVID-19 выступает миокардит – воспалительное заболевание сердца с развитием инфильтратов и повреждением миокарда без ишемической причины [20]. Основная его причина в развитых странах – вирусная инфекция [29]. На фоне пандемии COVID-19 миокардит чаще становится относительно поздним событием [25].

Известно, что диагноз миокардита не может быть поставлен с помощью одного теста или обследования. Требуется учитывать клинические симптомы, показатели биомаркеров, результаты электрокардиографии (ЭКГ), данные количественной и качественной оценки миокарда с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) и МРТ. Основная проблема подтверждения диагноза любого миокардита – сложность применения ЭМБ, которая до настоящего времени остается «золотым стандартом» его верификации. Так, в период пандемии ее своевременное выполнение невозможно из-за того, что появление симптоматики миокардита требует прежде всего изоляции больного и подтверждения новой коронавирусной инфекции [31]. Несколько проще в настоящее время обстоит дело с проведением МРТ сердца. Очевидно, этим и обусловлено преобладание описаний COVID-миокардита, подтвержденного исключительно неинвазивно, с помощью МРТ и биомаркеров [32, 33].

Описания ЭКГ при миокардите, обусловленном COVID-19, неспецифичны и разнообразны: наблюдались синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, частые желудочковые экстрасистолы, подъем или депрессия сегмента ST, инверсия зубца T [4, 34, 35].

Лабораторная диагностика миокардита при инфицировании SARS-CoV-2, помимо молекулярной диагностики и серологического тестирования для обнаружения генома вируса, включает выявление биомаркеров воспаления и повреждения миокарда. Вместе с тем повышенные уровни маркеров воспаления, в том числе скорости оседания

эритроцитов, С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина, обычно отмечаются при COVID-19, поэтому ряд авторов утверждает, что они не позволяют установить диагноз миокардита [4, 36]. Более специфично для миокардита увеличение показателей миокардиальных ферментов – креатинкиназы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы и миоглобина. Установлена достоверная корреляция уровней антикардиальных антител (антинуклеарного фактора, антигенов кардиомиоцитов, эндотелия, волокон проводящей системы и гладкой мускулатуры) с маркерами воспаления, тяжестью пневмонии и дыхательной недостаточности, а также с признаками поражения сердца (кардиалгией, сниженным вольтажом комплексов QRS, фибрилляцией предсердий, выпотом в перикарде) и неблагоприятным прогнозом [37].

Также отмечается повышение уровня цитокинов, включая фактор некроза опухоли, ИЛ-6, D-димера, сывороточного ферритина и протромбинового времени [4, 17, 28]. Обнаружена четкая корреляция сердечно-сосудистых симптомов при COVID-19 и неблагоприятного прогноза с максимальным уровнем D-димера, что доказывает возможную роль протромбогенных механизмов в поражении сердца [38]. Сообщалось о повышении маркеров повреждения миокарда, таких как сTnI, сTnT, и мозгового натрийуретического пептида (BNP). Наряду с этим наблюдается повышение уровня тропонин-теста более 99 перцентилей (>28 нг/мл) [18, 26, 28]. Сердечные биомаркеры – сTnI, сTnT, N-концевой прогормон BNP (NT-proBNP) – были повышены почти у 90 и 87% пациентов с миокардитом, ассоциированным с COVID-19 [4]. Повышенный уровень NT-proBNP связан с худшими клиническими исходами у этих пациентов [28, 39]. По разным данным, острое повреждение миокарда при ACovCS, определяемое как повышение уровня тропонина, встречается у 16–49% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, и сопряжено со значительным возрастанием риска смерти [2, 40]. В то же время исследования показали недостаточную специфичность сTnI/сTnT, которые могут свидетельствовать не столько о миокардите, сколько о других проявлениях тяжелой коронавирусной инфекции (коронарном микротромбозе, инсультах, системных и легочных эмболиях) [40].

Хотя отрицательный результат тропонинового теста не может исключить миокардит при ACovCS, все же негативный серийный результат высокочувствительного метода значительно снижает вероятность диагноза острого миокардита [41]. По-видимому, сTnI/сTnT и натрийуретические пептиды головного мозга чувствительны, но не специфичны для диагностики воспалительных изменений в миокарде при ACovCS [42, 43].

ЭхоКГ позволяет визуально выявить или подтвердить развитие миокардита при ACovCS. Среди

зарегистрированных случаев миокардита, ассоциированного с COVID-19, снижение ФВ ЛЖ было продемонстрировано у 74% пациентов при среднем значении 37% [4]. Среди других наблюдаемых особенностей можно выделить следующие: у 37,2% пациентов был гипокинез ЛЖ, у 8,5% – дилатация ЛЖ, у 26% – перикардиальный выпот средним размером до 11 мм [44, 45]. Кроме того, отмечались митральная регургитация, увеличенная толщина стенки ЛЖ и увеличение правого желудочка (ПЖ) [18, 26, 46–49]. Несмотря на то что при миокардите на ЭхоКГ видны неспецифические изменения, полученные результаты помогают заподозрить данное заболевание и оценить прогноз ACovCS [4].

МРТ служит «золотым стандартом» среди неинвазивных методов диагностики миокардита, обладая преимуществами визуализации и высочайшей диагностической точностью по сравнению с ЭхоКГ [50–52]. Так, описаны клинические наблюдения, в которых результаты ЭКГ, ЭхоКГ и коронароангиографии были нормальными или демонстрировали неспецифические изменения, и только данные МРТ предоставили убедительные доказательства воспалительного поражения миокарда [53]. При интерпретации результатов МРТ применяют пересмотренные критерии консенсуса Лейк–Луиз (Lake–Louise Criteria) для миокардита: в случае их использования данный метод имеет специфичность до 91% и чувствительность до 67% [4, 52]. Согласно этим критериям, для установления диагноза должны быть выявлены отек, гиперемия или капиллярная утечка и необратимое повреждение клеток. Общие результаты на T2-взвешенных изображениях среди зарегистрированных случаев инфицирования SARS-CoV-2 с миокардитом включали отек миокарда и субэпикардальное накопление гадолиния в отсроченную фазу контрастирования, что свидетельствует о повреждении миокарда, приводящем к некрозу и фиброзу [4, 51]. Часть авторов отмечает, что на фоне COVID-19 отек миокарда и/или рубцевание были обнаружены при МРТ во всех случаях миокардита [6, 26 54, 55]. Другие авторы сообщают, что, хотя у всех пациентов с миокардитом и выявлялось отсроченное накопление гадолиния в миокарде, однако отек миокарда фиксировался лишь у половины пациентов [11, 35]. Также у части пациентов наблюдалась кардиомегалия [35, 56, 57]. При этом подчеркивается, что у пациентов с миокардитом при КТ ангиографии стеноз КА не выявлялся [11, 35 56].

Результаты КТ сердца у пациентов с миокардитом, помимо вовлечения легких (участки матового стекла с доминирующим периферическим распределением, мультифокальная консолидация), позволяют установить наличие тромбоэмболических осложнений в легочных артериях (при КТ ангиопульмонографии), выявить или

исключить обструкцию КА (при КТ коронароангиографии) [28].

Относительно необходимости проведения ЭМБ для диагностики миокардита мнения экспертов расходятся. Так, европейские рекомендации практически исключают возможность постановки диагноза миокардита и назначения терапии без биопсии [58]. Этот подход определяет ведущим показанием к процедуре необходимость исключить наличие вирусного генома (который обнаруживается примерно у половины больных с тяжелым миокардитом) с целью последующей инициации иммуносупрессивной терапии. Разумеется, ЭМБ невозможно заменить неинвазивными методами.

В то же время американские специалисты менее категоричны в данном вопросе, считая показаниями к ЭМБ случаи тяжело протекающего миокардита [59]. В российских рекомендациях по миокардиту обсуждается направление больных в специализированные центры, имеющие технические возможности для проведения данного исследования [60].

### СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ПРИ COVID-19

Среди многообразных клинических вариантов острого ишемического повреждения миокарда при COVID-19 особое место занимает стресс-индуцированная кардиомиопатия, или синдром такоцубо. Первое фундаментальное описание этого синдрома было сделано в 1990 г. в Японии: авторы исследования предложили эпонимическое название характерного изменения полости ЛЖ, которое напоминает форму сосуда с широким дном и узким горлышком, который используют японские рыболовы для ловли осьминогов (такоцубо) [61]. Стрессовая кардиомиопатия и ранее наблюдалась при вирусных инфекциях [62]. К настоящему времени существуют единичные описания этой патологии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [63–67].

Обзор опубликованных статей позволяет предположить, что обратимый спазм КА и коронарная микрососудистая дисфункция способствуют запуску потенциальных механизмов развития стрессовой кардиомиопатии [68]. Современные представления о развитии синдрома такоцубо основаны на убеждении, что центральным звеном его патогенеза выступает избыточная секреция катехоламинов, вызывающих стойкую генерализованную вазоконстрикцию, частным проявлением которой становится тотальный спазм коронарного русла с развитием острой миокардиальной дисфункции. Синдром такоцубо возникает в основном у женщин (~90% случаев), а в роли триггера, запускающего каскад патологических реакций, выступает физический или эмоциональный стресс [69–71].

При COVID-19 сочетание цитокинового и катехоламинового «штормов» приводит к стремительному развитию микроваскулярной коронарной эндотелиальной дисфункции, которая реализуется в развернутый синдром такоцубо [67]. Внимания заслуживают сообщения, описывающие развитие типичной стресс-индуцированной кардиомиопатии как следствие эмоциональной реакции на пандемию при отсутствии у пациентов коронавирусной инфекции как таковой [72, 73].

Принимая во внимание описанные патогенетические механизмы, дифференциальный диагноз при ACovCS должен включать, помимо различных вариантов ОКС (в первую очередь ИМ с подъемом сегмента ST) и миокардита, еще и синдром такоцубо [74]. В отсутствие единого диагностического теста клиника Мэйо предложила ряд критериев стрессовой кардиомиопатии: выявление преходящего гипокинеза, акинеза или дискинеза средних сегментов ЛЖ с апикальным вовлечением или без него; инфарктоподобные изменения ЭКГ (элевация сегмента ST и/или инверсия зубца T) при отсутствии обструктивной болезни КА; умеренное повышение сердечного тропонина; исключение феохромоцитомы (при которой также отмечается гиперкатехолемиа, способствующая как вазоспазму КА, так и избирательному поражению верхушки ЛЖ вследствие неравномерности распределения адренорецепторов в сердце) и миокардита [75, 76].

ЭхоКГ при синдроме такоцубо демонстрирует характерную шарообразную дилатацию верхушки ЛЖ в систолу с выраженным снижением ФВ, уменьшение подвижности средних и апикальных сегментов и гипердинамические базальные сегменты [74]. Дистальная треть или апикальная свободная стенка правого желудочка может быть а- или гипокинетической, с гипердинамическим движением базальной стенки.

МРТ-критерии миокардита полезны для дифференциальной диагностики между ним, синдромом такоцубо и ИМ [75]. Отсутствие воспалительной инфильтрации в миокарде при МРТ позволяет отвергнуть диагноз миокардита, а сохраненная архитектура сердечной мышцы без признаков ишемического повреждения исключает ишемическую кардиомиопатию в качестве возможных причин повреждения сердца [67]. Однако при этом важно убедиться в интактности коронарного русла.

Таким образом, распределение аномалий движения стенок, не пропорциональное данным ЭКГ или повышению уровня тропонина, делают ИМ с подъемом сегмента ST маловероятным диагнозом. Свойственная стрессовой кардиомиопатии картина преходящей апикальной дилатации ЛЖ с характерными нарушениями подвижности сегментов, а также быстрое восстановление функции ЛЖ без коронарного вмешательства указывают на то, что в таком случае более вероятной причиной сердечной

недостаточности является синдром такоубо [74]. При всех перечисленных обстоятельствах диагноз следует ставить с осторожностью при невозможности установить четкий провоцирующий фактор [75].

Синдром такоубо – один из вариантов острого повреждения миокарда у пациентов с осложненным течением COVID-19. Он протекает в виде острой, как правило, обратимой, миокардиальной дисфункции и сопровождается стремительным развитием клинико-инструментальной картины ОКС или острой сердечной недостаточности. В целом прогноз стрессовой кардиомиопатии благоприятный: у большинства пациентов функция ЛЖ полностью восстанавливается в период от 6 дней до 2 мес, при этом лечение в основном включает консервативную и поддерживающую терапию без инвазивных вмешательств [63, 77]. Несмотря на то что в большинстве случаев синдром такоубо полностью обратим, госпитальная летальность от него колеблется в пределах 1–5%. Основные причины неблагоприятного исхода – кардиогенный шок, фатальные желудочковые аритмии и разрыв свободной стенки ЛЖ [78].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует признать, что изучение ACovCS требует новых обширных исследований, поскольку мно-

гие аспекты этого заболевания еще не выяснены. В частности, не установлены факторы риска его развития (хотя и отмечаются частые сопутствующие сердечные заболевания), недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать рутинный скрининг на выявление поражения миокарда у пациентов с COVID-19, не существует установленных мер по первичной и вторичной профилактике ACovCS. В условиях настоящей пандемии тяжелый ОРС, вызванный SARS-CoV-2, следует рассматривать в качестве предиктора и потенциального источника ACovCS. Риск развития ACovCS должен быть оценен у всех пациентов с пневмонией, поступивших в больницу с COVID-19 [28]. Появление у них клиники ОКС, острой сердечной недостаточности, ХСН или ее обострения, ТЭЛА, признаков миокардита и перикардиального выпота должны мотивировать интернистов к исключению всего спектра патологии, встречающейся при COVID-19-ассоциированном сердечно-сосудистом синдроме. К сожалению, стандартного теста или обследования для диагностики поражения миокарда при ACovCS не существует; если есть соответствующее подозрение, то для верификации заболевания потребуется целый ряд различных исследований, среди которых в качестве метода первичной диагностики и скрининга миокардиального поражения необходимо использовать МРТ [52].



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183).
2. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B. et al. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation*. 2020; 141(23): 1903–14. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>.
3. Zou F., Qian Z., Wang Y. et al. Cardiac injury and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *CJC Open*. 2020; 2(5): 386–94. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cjco.2020.06.010>.
4. Rathore S.S., Rojas G.A., Sondhi M. et al. Myocarditis associated with Covid-19 disease: A systematic review of published case reports and case series. *Int J Clin Pract*. 2021; 75(11): e14470. <https://dx.doi.org/10.1111/ijcp.14470>.
5. Halushka M.K., Vander Heide R.S. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: Cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol*. 2021; 50: 107300. <https://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107300>.
6. Coyle J., Igbomwanhia E., Sanchez-Nadales A. et al. A recovered case of COVID-19 myocarditis and ARDS treated with corticosteroids, tocilizumab, and experimental AT-001. *JACC Case Rep*. 2020; 2(9): 1331–36. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.025>.
7. Ammirati E., Frigerio M., Adler E.D. et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: An expert consensus document. *Circ Heart Fail*. 2020; 13(11): e007405. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405>.
8. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271–80.e8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
9. Tikellis C., Thomas M.C. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept*. 2012; 2012: 256294. <https://dx.doi.org/10.1155/2012/256294>.
10. Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M. et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(5): 911–15. <https://dx.doi.org/10.1002/ehf.1828>.
11. Sala S., Peretto G., Gramegna M. et al. Acute myocarditis presenting as a reverse takotsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020; 41(19): 1861–62. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa286>.
12. Escher F., Pietsch H., Aleshcheva G. et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail*. 2020; 7(5): 2440–47. <https://dx.doi.org/10.1002/ehf2.12805>.
13. Wenzel P., Kopp S., Gobel S. et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovasc Res*. 2020; 116(10): 1661–63. <https://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvaa160>.
14. Van Linthout S., Klingel K., Tschope C. SARS-CoV-2-related myocarditis-like syndromes Shakespeare's question: What's in a name? *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(6): 922–25. <https://dx.doi.org/10.1002/ehf.1899>.
15. Hendren N.S., Grodin J.L., Drazner M.H. Unique patterns of cardiovascular involvement in coronavirus disease-2019. *J Card Fail*. 2020; 26(6): 466–69. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.05.006>.
16. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1033–34. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).

17. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–62. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
18. Zeng J.H., Liu Y.X., Yuan J. et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: A case report and insights. *Infection*. 2020; 48(5): 773–77. <https://dx.doi.org/10.1007/s15010-020-01424-5>.
19. Komarowska I., Coe D., Wang G. et al. Hepatocyte growth factor receptor c-met instructs T cell cardiotropism and promotes T cell migration to the heart via autocrine chemokine release. *Immunity*. 2015; 42(6): 1087–99. <https://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2015.05.014>.
20. Esfandiarei M., McManus B.M. Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis. *Annu Rev Pathol*. 2008; 3: 127–55. <https://dx.doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151534>.
21. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В. с соавт. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология*. 2020; 7: 4–10. [Kogan E.A., Berезovskiy Yu.S., Blagova O.V. et al. Myocarditis in patients with COVID-19 confirmed by immunohistochemical. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020; 7: 4–10 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1209>.
22. Trachtenberg B.H., Hare J.M. Inflammatory cardiomyopathic syndromes. *Circ Res*. 2017; 121(7): 803–18. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310221>.
23. Tersalvi G., Vicenzi M., Calabretta D. et al. Elevated troponin in patients with coronavirus disease 2019: possible mechanisms. *J Card Fail*. 2020; 26(6): 470–75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009>.
24. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46(5): 846–48. <https://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
25. Bearse M., Hung Y.P., Krauson A.J. et al. Factors associated with myocardial SARS-CoV-2 infection, myocarditis, and cardiac inflammation in patients with COVID-19. *Mod Pathol*. 2021; 34(7): 1345–57. <https://dx.doi.org/10.1038/s41379-021-00790-1>.
26. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5(7): 819–24. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>.
27. Wang D., Li S., Jiang J. et al. Section of Precision Medicine Group of Chinese Society of Cardiology; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology; Working Group of Adult Fulminant Myocarditis. Chinese Society of Cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis. *Sci China Life Sci*. 2019; 62(2): 187–202. <https://dx.doi.org/10.1007/s11427-018-9385-3>.
28. Ойноткинова О.Ш., Масленникова О.М., Ларина В.Н. с соавт. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19. *Академия медицины и спорта*. 2020; 2: 28–40. [Oynotkinova O.Sh., Maslennikova O.M., Larina V.N. et al. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of fulminant myocarditis in the context of the COVID-19 pandemic. *Akademiya meditsiny i sporta = Academy of Medicine and Sports*. 2020; 2: 28–40 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/2712-7567-2020-2-13>.
29. Kociol R.D., Cooper L.T., Fang J.C. et al. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141(6): e69–e92. <https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000745>.
30. Peltzer B., Manocha K.K., Ying X. et al. Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020; 31(12): 3077–85. <https://dx.doi.org/10.1111/jce.14770>.
31. Fine N.M. Giant cell myocarditis: Still the deadly giant. *JACC Case Rep*. 2020; 2(10): 1489–91. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.07.001>.
32. Mele D., Flamigni F., Claudio Rapezzi C. et al. Myocarditis in COVID-19 patients: Current problems. *Intern Emerg Med*. 2021; 16(5): 1123–29. <https://dx.doi.org/10.1007/s11739-021-02635-w>.
33. Paul J.F., Charles P., Richaud C. et al. Myocarditis revealing COVID-19 infection in a young patient. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020; 21(7): 776. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jeaa107>.
34. Murad M.H., Sultan S., Haffar S., Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid Based Med*. 2018; 23(2): 60–63. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2017-110853>.
35. Kim I.C., Kim J.Y., Kim H.A. et al. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J*. 2020; 41(19): 1859. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa288>.
36. Jaiswal V., Sarfraz Z., Sarfraz A. et al. COVID-19 infection and myocarditis: A state-of-the-art systematic review. *J Prim Care Community Health*. 2021; 12(6): 215013272110568. <https://dx.doi.org/10.1177/21501327211056800>.
37. Благова О.В., Вариончик Н.В., Зайденов В.А. с соавт. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 [корреляции с клинической картиной и прогнозом]. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 11: 4054. [Blagova O.V., Varionchik N.V., Zaydenov V.A. et al. Anticardiac antibodies in patients with severe and moderate COVID-19 [correlations with the clinical performance and prognosis]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020; 11: 4054 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4054>.
38. Xu Y., Qian Y., Qin Gu Q. et al. Relationship between D-dimer concentration and inflammatory factors or organ function in patients with coronavirus disease 2019. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2020; 32(5): 559–63. <https://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn121430-20200414-00518>.
39. Gao L., Jiang D., Wen X.S. et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res*. 2020; 21(1): 83. <https://dx.doi.org/10.1186/s12931-020-01352-w>.
40. Imazio M., Klingel K., Kindermann I. et al. COVID-19 pandemic and troponin: Indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart*. 2020; 106(15): 1127–31. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317186>.
41. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D. et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020; 17(9): 1463–71. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>.
42. Lauer B., Niederer C., Kuhl U. et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30(5): 1354–59. [https://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00317-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00317-3).
43. Heymans S. Myocarditis and heart failure: Need for better diagnostic, predictive, and therapeutic tools. *Eur Heart J*. 2007; 28(11): 1279–80. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm111>.
44. Auer J., Neuhierl F., Hetzmann Z. COVID-19-related fatal myocarditis in a 42-year-old female patient. *Cardiol J*. 2020; 27(5): 642–43. <https://dx.doi.org/10.5603/CJ.2020.0155>.

45. Sardari A., Tabarsi P., Borhany H. et al. Myocarditis detected after COVID-19 recovery. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021; 22(1): 131–32. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jeaa166>.
46. Oberweis M.L., Codreanu A., Boehm W. et al. Pediatric life-threatening coronavirus disease 2019 with myocarditis. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(7): e147–e149. <https://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000002744>.
47. Khatri A., Wallach F. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) presenting as purulent fulminant myopericarditis and cardiac tamponade: A case report and literature review. *Heart Lung*. 2020; 49(6): 858–63. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.06.003>.
48. De Vita S., Ippolito S., Caracciolo M.M. et al. Peripartum cardiomyopathy in a COVID-19-infected woman: Differential diagnosis with acute myocarditis – A case report from a Hub Institution during the COVID-19 outbreak. *Echocardiography*. 2020; 37(10): 1673–77. <https://dx.doi.org/10.1111/echo.14873>.
49. Garot J., Amour J., Pezel T. et al. SARS-CoV-2 fulminant myocarditis. *JACC Case Rep*. 2020; 2(9): 1342–46. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.05.060>.
50. Ezekowitz J.A., O'Meara E., McDonald M.A. et al. 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol*. 2017; 33(11): 1342–433. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2017.08.022>.
51. Abdel-Aty H., Boye P., Zagrosek A. et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(11): 1815–22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.069>.
52. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J. et al. International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(17): 1475–87. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007>.
53. Friedrich M.G., Marcotte F. Cardiac magnetic resonance assessment of myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(5): 833–39. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000416>.
54. Han Y., Chen T., Bryant J. et al. J. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance [SCMR] guidance for the practice of cardiovascular magnetic resonance during the COVID-19 pandemic. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020; 22(1): 26. <https://dx.doi.org/10.1186/s12968-020-00628-w>.
55. Luetkens J.A., Isaak A., Zimmer S. et al. Diffuse myocardial inflammation in COVID-19 associated myocarditis detected by multiparametric cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020; 13(5): e010897. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.010897>.
56. Hu H., Ma F., Wei X. et al. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2021; 42(2): 206. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>.
57. Irbien-Ortiz A., Carreras-Mora J., Sionis A. et al. Fulminant myocarditis due to COVID-19. *Rev Esp Cardiol*. 2020; 73(6): 503–4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2020.04.005>.
58. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013; 34(33): 2636–48, 2648a–2648d. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs210>.
59. Bozkurt B., Colvin M., Cook J. et al.; American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 134(23): e579–e646. <https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000455>.
60. Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М. с соавт. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 11: 4790. [Arutyunov G.P., Paleev F.N., Moiseeva O.M. et al. 2020 Clinical practice guidelines for myocarditis in adults. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021; 11: 4790. (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4790>.
61. Sato H., Taiteishi H., Uchida T. et al. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K., Haze K., Hon M. *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure*. Tokyo: Kagakuyouronsha. 1990; pp. 56–64.
62. Nef H.M., Mollmann H., Akashi Y.J. et al. Mechanisms of stress (takotsubo) cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2010; 7(4): 187–93. <https://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.16>.
63. Minhas A.S., Scheel P., Garibaldi B. et al. Takotsubo syndrome in the setting of COVID-19 infection. *JACC Case Rep*. 2020; 2(9):1321–25. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.023>.
64. Dabbagh M.F., Aurora L., D'Souza P. et al. Cardiac tamponade secondary to COVID-19. *JACC Case Rep*. 2020; 2(9): 1326–30. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.009>.
65. Roca E., Lombardi C., Campana M. et al. Takotsubo syndrome associated with COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020; 7(5): 001665. [https://dx.doi.org/10.12890/2020\\_001665](https://dx.doi.org/10.12890/2020_001665).
66. Solano-Lopez J., Sanchez-Recalde A., Zamorano J.L. SARS-CoV-2, a novel virus with an unusual cardiac feature: Inverted takotsubo syndrome. *Eur Heart J*. 2020; 41(32): 3106. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa390>.
67. Зельтун-Абрамов Е.М., Белавина Н.И., Фролова Н.Ф. с соавт. Covid-19 ассоциированные поражения сердца у пациентов на программном гемодиализе. Серия клинических наблюдений и краткий обзор литературы. *Нефрология и диализ*. 2020; 5: 21–32. [Zeltn-Abramov E.M., Belavina N.I., Frolova N.F. et al. Covid-19 associated heart disease in patients on program hemodialysis. A series appears and a brief review of the literature. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*. 2020; 5: 21–32 (In Russ.)]. [https://dx.doi.org/10.28996/2618-9801-2020-Special\\_Issue-21-32](https://dx.doi.org/10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-21-32).
68. De Giorgi A., Fabbian F., Pala M. Takotsubo cardiomyopathy and acute infectious diseases: A mini-review of case reports. *Angiology*. 2015; 66(3): 257–61. <https://dx.doi.org/10.1177/0003319714523673>.
69. Bybee K.A., Kara T., Prasad A. et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: A syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004; 141(11): 858–65. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00010>.
70. Kawai S., Kitabatake A., Tomoike H. Guidelines for diagnosis of takotsubo (apical) cardiomyopathy. *Circ J*. 2007; 71(6): 990–92. <https://dx.doi.org/10.1253/circj.71.990>.
71. Prasad A., Lerman A., Rihal C.S. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): A mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008; 155(3): 408–17. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2007.11.008>.

72. Chadha S. «COVID-19 pandemic» anxiety induced takotsubo cardiomyopathy. QJM. 2020; 113(7): 488–90. <https://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcaa135>.
73. Meyer P., Degrauwe S., Delden C.V. et al. Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. Eur. Heart J. 2020; 41(19): 1860. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa306>.
74. Minhas A.S., Hughey A.B., Koliass T.J. Nationwide trends in reported incidence of takotsubo cardiomyopathy from 2006 to 2012. Am J Cardiol. 2015; 116(7): 1128–31. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.06.042>.
75. Scantlebury D.C., Prasad A. Diagnosis of Takotsubo cardiomyopathy. Circ J. 2014; 78(9): 2129–39. <https://dx.doi.org/10.1253/circj.cj-14-0859>.
76. Wan S.-H., Liang J.J. Takotsubo cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and optimal management. Research Reports in Clinical Cardiology. 2014; 2014(5): 297–303. <https://dx.doi.org/10.2147/RRCC.S46021>.
77. Templin C., Ghadri J.R., Diekmann J. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. N Engl J Med. 2015; 373(10): 929–38. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1406761>.
78. Akashi Y.J., Tejima T., Sakurada H. et al. Left ventricular rupture associated with Takotsubo cardiomyopathy. Mayo Clin Proc. 2004; 79(6): 821–24. <https://dx.doi.org/10.4065/79.6.821>.

Поступила/Received: 22.12.2021

Принята в печать/Accepted: 04.04.2022

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Валентин Эливич Олейников**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». Адрес: 440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, д. 28. E-mail: v.oleynikof@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7463-9259>

**Наталья Александровна Донецкая**, врач-рентгенолог, зав. отделением лучевой диагностики ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко». Адрес: 440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, д. 28. E-mail: otdelenield@yandex.ru

**Александр Валентинович Вдовкин**, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко». Адрес: 440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, д. 28. E-mail: otdelenield@yandex.ru

**Ирина Владимировна Авдеева**, к.м.н., доцент кафедры «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». Адрес: 440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, д. 28. E-mail: eliseeva.iv1@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4266-5900>

**Екатерина Анатольевна Сретенская**, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко». Адрес: 440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, д. 28. E-mail: otdelenield@yandex.ru

**Наталья Александровна Борисова**, к.м.н., доцент кафедры «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». Адрес: 440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, д. 28. E-mail: borisovi2000@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8218-9457>

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Valentin E. Oleynikov**, Dr. med. habil., professor, head of the Department of therapy, Penza State University. Address: 440026, Penza, 28 Lermontova Str. E-mail: v.oleynikof@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7463-9259>

**Natalia A. Donetskaya**, radiologist, head of the Department of radiation diagnostics, N.N. Burdenko Penza Regional Clinical Hospital. Address: 440026, Penza, 28 Lermontova Str. E-mail: otdelenield@yandex.ru

**Alexander V. Vdovkin**, radiologist of the Department of radiation diagnostics, N.N. Burdenko Penza Regional Clinical Hospital. Address: 440026, Penza, 28 Lermontova Str. E-mail: otdelenield@yandex.ru

**Irina V. Avdeeva**, PhD, associate professor of the Department of therapy, Penza State University. Address: 440026, Penza, 28 Lermontova Str. E-mail: eliseeva.iv1@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4266-5900>

**Ekaterina A. Sretenskaya**, radiologist of the Department of radiation diagnostics, N.N. Burdenko Penza Regional Clinical Hospital. Address: 440026, Penza, 28 Lermontova Str. E-mail: otdelenield@yandex.ru

**Natalya A. Borisova**, PhD in Medicine, associate professor of the Department of therapy, Penza State University. Address: 440026, Penza, 28 Lermontova Str. E-mail: borisovi2000@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8218-9457>

© Коллектив авторов, 2022

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ ПРИ COVID-19

А.М. АЛИЕВА<sup>1</sup>, Е.В. РЕЗНИК<sup>1</sup>, Н.В. ТЕПЛОВА<sup>1</sup>, М.А. БАТОВ<sup>2</sup>, Л.М. ШНАХОВА<sup>3</sup>, Р.А. АРАКЕЛЯН<sup>1</sup>, И.Е. БАЙКОВА<sup>1</sup>, Г.Г. ТОТОЛЯН<sup>1</sup>, В.М. ВОЛЫНКИНА<sup>1</sup>, В.А. КИСЛЯКОВ<sup>1</sup>, И.Г. НИКИТИН<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена) – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)



**Аннотация.** Несмотря на тропизм SARS-CoV-2 к легким, при COVID-19 отмечен весьма высокий риск развития полиорганной недостаточности, в том числе поражения сердечно-сосудистой системы. Возможные механизмы, лежащие в основе повреждения миокарда у пациентов с COVID-19, не полностью изучены, но, вероятнее всего, являются многофакторными. Повреждение миокарда может быть обусловлено прямым воздействием вируса на эндотелиальные клетки и кардиомиоциты, опосредованным рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2. Вовлечение миокарда также может быть обусловлено развитием «цитокинового шторма» и апоптозом кардиомиоцитов. Также ишемическое повреждение и даже инфаркт миокарда могут быть следствием шока, гипоксии различного генеза и длительной тахикардии. Биомаркеры острого повреждения миокарда показали свое значение в качестве лабораторного прогностического инструмента у пациентов с COVID-19. Повышенные уровни тропонинов в сыворотке крови коррелируют с ухудшением состояния и повышенной смертностью у больных как с заболеваниями сердца, так и без них. Является ли повреждение миокарда причиной ухудшения COVID-19 или следствием прогрессирования этого заболевания, до конца не понятно; в представленном нами обзоре выделены лишь возможные его механизмы.

**Ключевые слова:** COVID-19, сердечно-сосудистые заболевания, тропонин, сердечно-сосудистые осложнения.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** А.М. Алиева, Е.В. Резник, Н.В. Теплова, М.А. Батов, Л.М. Шнахова, Р.А. Аракелян, И.Е. Байкова, Г.Г. Тотолян, В.М. Волынкина, В.А. Кисляков, И.Г. Никитин. Прогностическая ценность сердечных тропонинов при COVID-19.

Терапия. 2022; 3: 91–100.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.91-100>

## PROGNOSTIC VALUE OF CARDIAC TROPONINS IN CASE OF COVID-19

ALIEVA A.M.<sup>1</sup>, REZNIK E.V.<sup>1</sup>, TEPLOVA N.V.<sup>1</sup>, BATOV M.A.<sup>2</sup>, SHNAHOVA L.M.<sup>3</sup>, ARAKELYAN R.A.<sup>1</sup>, BAYKOVA I.E.<sup>1</sup>, TOTOLYAN G.G.<sup>1</sup>, VOLYNKINA V.M.<sup>1</sup>, KISLYAKOV V.A.<sup>1</sup>, NIKITIN I.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

<sup>2</sup>P.A. Herzen Moscow Scientific and Research Oncological Institute of Oncology – a branch of National Medical Research Center for Radiology

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University)

**Abstract.** Despite pulmonary tropism of SARS-CoV-2, COVID-19 has a very high risk of multiple organ failure development, including cardiovascular system damage. The possible mechanisms underlying myocardial injury in patients with COVID-19 are not fully understood, but are most likely multifactorial. Myocardial damage may be caused due to the direct effect of the virus on endothelial cells and cardiomyocytes, mediated by the angiotensin-converting enzyme 2 receptor. Myocardial involvement may also be due to the development of a «cytokine storm» and apoptosis of cardiomyocytes. Also,

ischemic damage and even myocardial infarction can be the result of shock, hypoxia of various origins and prolonged tachycardia. Biomarkers of acute myocardial injury have shown their value as a laboratory prognostication tool in COVID-19 patients. Elevated serum troponin levels are correlated with health deterioration and increased mortality of patients with and without heart disease. Whether myocardial damage is the cause of the worsening of COVID-19 or a consequence of the progression of this disease is not completely clear, in our review we have only highlighted its possible mechanisms.

**Key words:** COVID-19, cardiovascular disease, troponin, cardiovascular complications.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Alieva A.M., Reznik E.V., Teplova N.V., Batov M.A., Shnahova L.M., Arakelyan R.A., Baykova I.E., Totolyan G.G., Volynkina V.M., Kislyakov V.A., Nikitin I.G. Prognostic value of cardiac troponins in case of COVID-19.

Therapy. 2022; 3: 91–100.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.91-100>

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время весь мир охвачен пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19, обусловленной новым штаммом коронавирусов – SARS-CoV-2 [1]. Первые случаи заболевания были зарегистрированы в городе Ухане (Китай) в декабре 2019 г. 31 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а 11 марта 2020 г. она была окончательно охарактеризована как пандемия [2].

SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный, несегментированный, одноцепочечный, позитивно-смысловый РНК-вирус, относящийся к царству *Riboviria*, отряду *Nidovirales*, подотряду *Cornidovirineae*, семейству *Coronaviridae*, подсемейству *Orthocoronavirinae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus*, виду SARS [1]. К этому же роду принадлежат вирусы SARS-CoV и MERS-CoV, приводящие к тяжелому острому респираторному синдрому (ТОРС, вспышка 2003 г.) и ближневосточному респираторному синдрому (вспышка 2013–2015 гг.) соответственно [3]. Степень гомологии геномов SARS-CoV-2 и SARS-CoV составляет порядка 79%. Все вышеперечисленные коронавирусы являются зоонозными, при этом природный резервуар SARS-CoV-2 неизвестен; возможно, им, как и в случае с SARS-CoV, служат летучие мыши [1].

Среди структурных белков SARS-CoV-2 выделяют S-белок (спайковый белок, или «белковый шип»), мембранный белок, белок оболочки и белок нуклеокапсида. S-белок играет важную роль в прикреплении, слиянии и проникновении вируса в клетки [3].

В качестве ключевого фактора вирулентности рассматривается взаимодействие рецептор-связывающего домена S-белка, расположенного на внешней мембране SARS-CoV-2, с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), активируемого трансмембранными сериновыми

протеазами [4, 5]. Как ключевой фактор вирулентности рассматривается взаимодействие рецептор-связывающего домена S-белка, расположенного на внешней мембране SARS-CoV-2, с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), активируемого трансмембранными сериновыми протеазами [5]. АПФ2 высоко экспрессируется в альвеолярных клетках легких и в миокарде [6]. Несмотря на тропизм SARS-CoV-2 к легким, при COVID-19 отмечен весьма высокий риск развития полиорганной недостаточности, в том числе поражения сердечно-сосудистой системы [7, 8].

Примерно у половины пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, определена мультиморбидность, частота которой увеличивается до 72% при тяжелом варианте течения заболевания [9]. Больные COVID-19 часто страдают заболеваниями сердца, а также имеют такие факторы риска, как ожирение и сахарный диабет (СД) [9]. Согласно ретроспективному анализу данных (n=1590, Китай), у четверти больных COVID-19 была выявлена сопутствующая патология [10]. Артериальная гипертензия (АГ) встречалась у 16,9% больных, другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – у 53,7%, СД – у 8,2% [10].

Американские ученые доложили о наличии АГ у 56,6%, ишемической болезни сердца (ИБС) – у 11,1%, ожирения – у 41,7%, СД – у 33,8% больных COVID-19 [11].

Onder G. et al., анализируя когорту больных COVID-19 (n=22 512, из которых умерли 355), выявили, что 30% пациентов страдали ИБС, 35,5% – СД, 24,5% – фибрилляцией предсердий (ФП). У 9,6% пациентов было в анамнезе перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Только 3 пациента (0,8%) не имели сопутствующих патологий, 89 (25,1%) страдали одним заболеванием, 91 (25,6%) – двумя, а 172 (48,5%) – тремя или более. Наличие сопутствующей патологии увеличивало риск летальности независимо от наличия инфекции COVID-19 [12].

В ретроспективном анализе клинико-демо-

графических данных 1007 пациентов COVID-19, поступивших в отделения реанимации и интенсивной терапии клиник нашей страны с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), у 61,4% из них были выявлены ССЗ. Часто встречались АГ (56,3%) и ИБС (16,3%), реже – перенесенное ОНМК (7,1%) и ФП (9,3%). Ожирением страдали 26,1%, СД – 25% больных. Частота ССЗ увеличивалась с возрастом, достигая более 80% в группе лиц пожилого и старческого возраста [13].

Показано, что повреждение миокарда, определяемое повышенными уровнями сердечного тропонина I (сTnI, cTnI) в сыворотке крови пациентов с COVID-19, было связано с высокой смертностью [7, 14, 15]. Кроме того, сердечная недостаточность (СН) обнаружена у 23% больных с COVID-19, что также было более распространено среди умерших больных по сравнению с выжившими (51,9 против 11,7%) [14].

На основе этих наблюдений было постулировано несколько теорий, отражающих связь патофизиологических аспектов COVID-19 и сердечно-сосудистой системы [7, 16, 17]. А именно: COVID-19 может усугубить кардиоваскулярные факторы риска и ранее существовавшие ССЗ либо привести к развитию сердечно-сосудистых осложнений. Кроме этого, ССЗ могут предрасполагать к высокой заболеваемости и смертности у пациентов с COVID-19, что отражено в ряде исследований. При COVID-19 крайне важно определять паци-

ентов с повышенным риском неблагоприятных исходов, связанных с ССЗ. Этого можно достичь с помощью исследований биологических маркеров крови, таких как сTn.

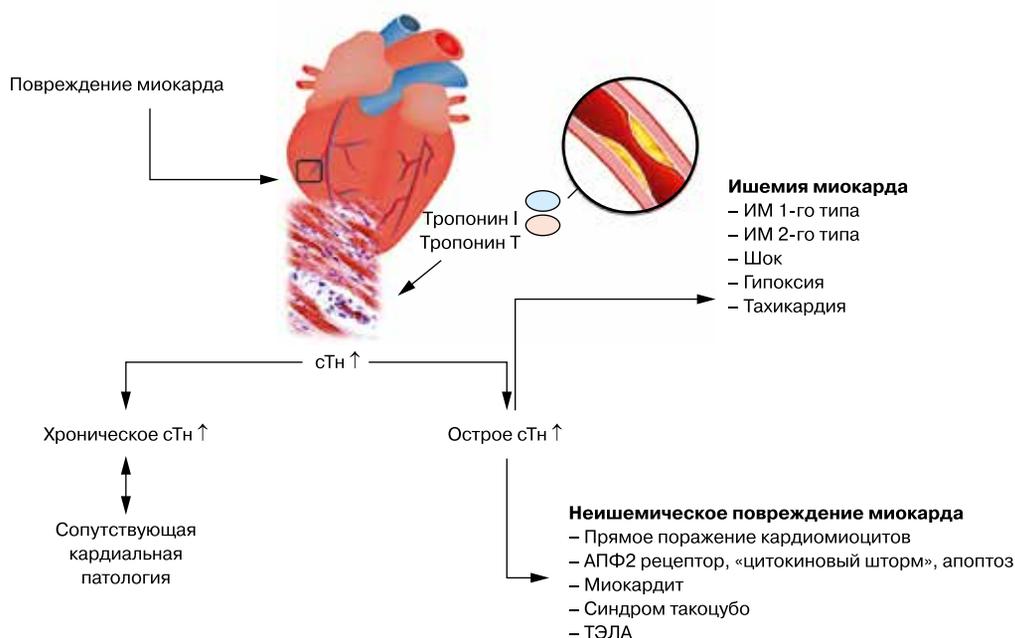
## МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В нашей статье представлен обзор актуальных публикаций, посвященных изучению прогностической роли сердечно-сосудистых биологических маркеров при COVID-19. Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Рассматривались зарубежные и отечественные статьи. Поиск выполнялся соответственно следующим ключевым словам: COVID-19, «сердечно-сосудистые биологические маркеры», «сердечный тропонин», cardiovascular biological markers, cardiac troponin. Результаты различных исследований свидетельствуют, что существует огромный научный интерес к изучению прогностической ценности сTn при COVID-19.

## СЕРДЕЧНЫЕ ТРОПОНИНЫ ПРИ COVID-19

Возможные механизмы, лежащие в основе повреждения миокарда у пациентов с инфекцией COVID-19, не полностью изучены, но, вероятнее всего, являются многофакторными (рис. 1) [17–28]. Повреждение миокарда может быть обусловлено

Рис. 1. Потенциальные механизмы повреждения миокарда и уровни сердечных тропонинов у пациентов с COVID-19



Примечание: сТн – сердечные тропонины; ИМ – инфаркт миокарда; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; АПФ2-рецептор – рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2.

прямым воздействием вируса на эндотелиальные клетки и кардиомиоциты, опосредованным рецептором АПФ2. Вовлечение миокарда также может быть связано с развитием «цитокинового шторма» и апоптозом кардиомиоцитов. Наряду с этим ишемическое повреждение и даже инфаркт миокарда (ИМ) могут быть следствием шока, гипоксии различного генеза и длительной тахикардии.

По мнению Sandoval Y. et al., для любого пациента с увеличением сТn >99-й перцентиля рост этого маркера должен интерпретироваться или как хроническое повреждение миокарда (при повышенном тропонине, не изменяющемся за время наблюдения), или как острое неишемическое поражение миокарда (при значениях тропонина, повышающихся/снижающихся за время наблюдения), или как острый ИМ (при уровне тропонина, повышающемся/снижающемся за время наблюдения и сопровождающемся ишемическими изменениями на ЭКГ) [27].

Когортные исследования пациентов, госпитализированных с COVID-19, продемонстрировали, что около 10–20% пациентов имели повышение уровня сТn, причем чаще это встречалось у лиц, поступивших в отделение интенсивной терапии, и у умерших [17–28]. У большинства выживших больных концентрации данного маркера оставались в нормальном диапазоне. Частота повреждения кардиомиоцитов, количественно определяемое повышенной концентрацией сТn, росла по мере утяжеления состояния больных [14, 27].

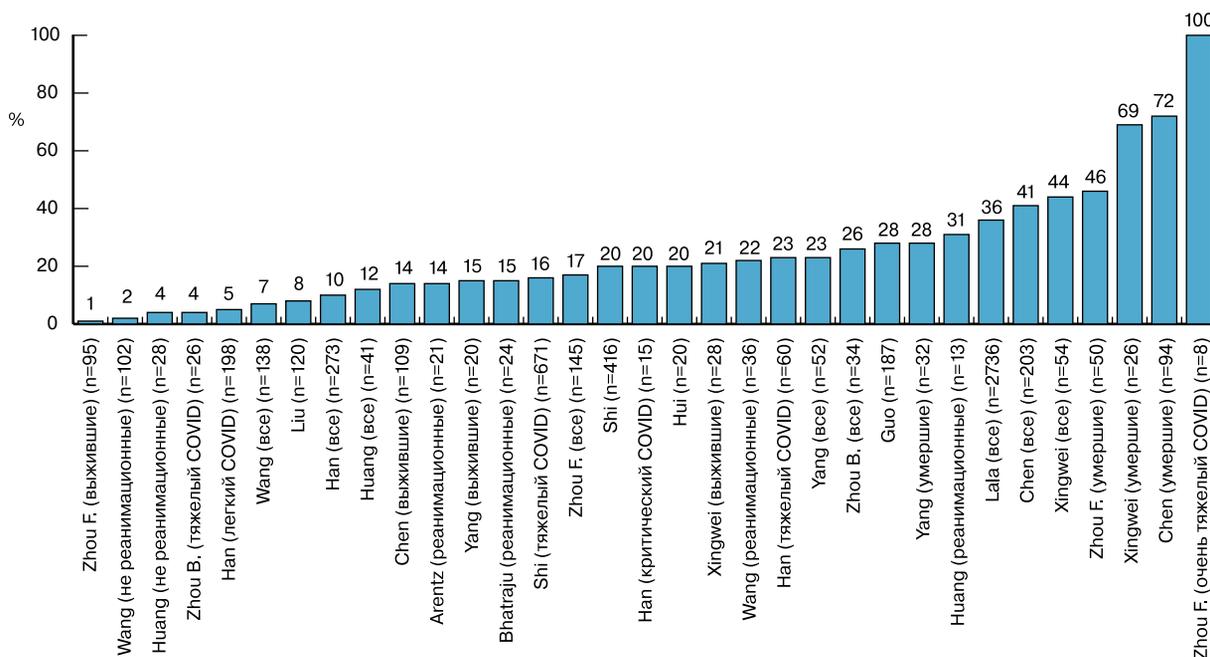
У умерших лиц рост уровня сТn зависел от тяжести COVID-19 и развития ОРДС (рис. 2) [17–28].

Huang C. et al. сообщили о значительном повышении сТnI (>28 пг/мл) у 5 из 41 (12%) пациентов с COVID-19 [29]. У всех 5 пациентов затем развилось острое повреждение миокарда, а 4 из 5 были госпитализированы в отделение интенсивной терапии; это позволяет концептуализировать сТnI как прогностический лабораторный инструмент при COVID-19 [29].

В метаанализе 4 исследований с участием 341 больных COVID-19 сообщалось о значительно более высокой разнице средних значений сТnI у пациентов с более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции по сравнению с больными, имевшими нетяжелое течение заболевания (25,6 нг/л; 95% доверительный интервал (ДИ): 6,8–44,5 нг/л) [30].

В когорте госпитализированных пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 (n=2736, средний возраст 66,4 лет, 59,6% мужчин) сТnI измеряли в течение 24 ч от момента поступления. Отмечена большая частота ССЗ (ИБС, ФП, АГ и СН) у лиц с более высокими концентрациями сТnI. В общей сложности 506 (18,5%) больных умерли во время госпитализации, 985 (36%) пациентов имели повышенные уровни сТnI. После корректировки на клинические факторы даже незначительное повреждение миокарда (например, сТnI >0,03 до 0,09 нг/мл; n=455; 16,6%) было в значительной степени связано с летальностью (скорректированное

Рис. 2. Частота повреждения кардиомиоцитов у лиц с COVID-19, количественно определяемая повышенной концентрацией сТn [27]



отношение рисков (ОР): 1,75; 95% ДИ: 1,37–2,24;  $p < 0,001$ ). Более высокие концентрации исследуемого биомаркера ( $>0,09$  нг/мл;  $n=530$ ; 19,4%) были значимо связаны с высоким риском смертности (ОР: 3,03; 95% ДИ: 2,42–3,80;  $p < 0,001$ ) [18].

Guo T. et al. провели ретроспективное исследование, посвященное анализу связи ССЗ с летальными исходами у лиц с COVID-19. Среди 187 пациентов с подтвержденным COVID-19 144 (77%) были выписаны, а 43 (23%) умерли. Средний возраст больных составил 58,5 лет. 66 (35,3%) имели сопутствующие ССЗ, включая АГ, ИБС и кардиомиопатию, у 52 (27,8%) было выявлено повреждение миокарда (повышенный уровень сТнТ). Смертность во время госпитализации составила 7,62% (8 из 105) у пациентов без ССЗ с нормальным уровнем сТнТ, 13,33% (4 из 30) – у больных с сопутствующими ССЗ и нормальным уровнем сТнТ, 37,50% (6 из 16) – у пациентов без ССЗ, но с повышенным уровнем сТнТ, 69,44% (25 из 36) – у больных с ССЗ и повышенными сТнТ. Пациенты с ССЗ чаще имели повышение уровня сТнТ по сравнению с пациентами без ССЗ: 36 (54,5%) против 16 (13,2%). Уровни сТнТ в плазме продемонстрировали высокую и значимую положительную взаимосвязь с концентрациями высокочувствительного С-реактивного белка в плазме ( $\beta=0,530$ ;  $p < 0,001$ ) и уровнями N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме ( $\beta=0,613$ ;  $p < 0,001$ ). Уровни сТнТ и NT-proBNP во время госпитализации и ближе к дате смерти значительно увеличились у умерших больных ( $p=0,001$ ;  $p < 0,001$ ). Не было отмечено значительных динамических изменений сТнТ и NT-proBNP у выживших пациентов ( $p=0,96$ ;  $p=0,16$ ). Во время госпитализации у больных с повышенным уровнем сТнТ чаще диагностировались злокачественные аритмии, им чаще требовалось назначение глюкокортикостероидной терапии (37 [71,2%] против 69 [51,1%]) и искусственной вентиляции легких (31 [59,6%] против 14 [10,4%]) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем сТнТ [31].

В исследование Shi S. et al. было включено 416 пациентов с COVID-19 (средний возраст 64 года, 50,7% женщин). В общей сложности 82 пациента (19,7%) имели повреждение миокарда; по сравнению с пациентами без повреждения миокарда они были старше, имели больше сопутствующих заболеваний, более высокий уровень лейкоцитов и С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, изофермента креатинкиназы-МВ (КФК-МВ), миоглобина, высокочувствительного тропонина I (hs-cTnI), NT-proBNP, аспаратаминотрансферазы (АСТ) и креатинина, а также более выраженные изменения на рентгенографии легких. Большому количеству пациентов с повреждением миокарда потребовалась неинвазивная

и инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в сравнении с пациентами без повреждения миокарда. Осложнения (ОРДС, острое почечное повреждение, электролитные нарушения, гипопроteinемия и нарушения свертывания крови) чаще встречались у пациентов с повреждением миокарда, чем у пациентов без такового. Также у них была выше смертность. Регрессионная модель Кокса продемонстрировала, что больные с повреждением миокарда по сравнению с больными без повреждения миокарда имели более высокий риск смерти [20].

В исследование Tuo H. et al. было включено 148 пациентов с COVID-19 в критическом состоянии; у 19 из них (12,8%) наблюдались сердечно-сосудистые осложнения. Пятеро из этих пациентов выжили (5,2%), а 14 (26,9%) умерли. По сравнению с выжившими, у умерших лиц были более высокие уровни hs-cTnI, КФК-МВ, миоглобина и NT-proBNP ( $p < 0,05$ ). Возникновение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий начиналось через 11–15 дней от начала заболевания и достигало пика через 14–20 дней. Авторы резюмировали, что мониторинг сердечных биомаркеров у пациентов с COVID-19 рекомендуется начинать как минимум с 11-го дня от начала заболевания [32].

Согласно данным исследования De Michieli L. et al., исходное значение hs-cTnI  $< 6$  нг/л при COVID-19 характерно для пациентов с низким риском осложнений [33].

В ретроспективном исследовании Cordeanu E. et al. изучалась роль hs-cTnI в прогнозировании исходов заболевания у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Было обследовано 772 больных (средний возраст 66 лет, 67 % мужчин), у 375 из них был проведен анализ крови на hs-TnI. 205 (55%) пациентам была назначена ИВЛ, 90 (24%) больных умерли. Повышение hs-cTnI было отмечено у 34% пациентов, при этом только у 3 пациентов был диагностирован острый коронарный синдром (ОКС) и у одного – миокардит. Смерть чаще наступала у лиц с повышением hs-cTnI (ОР 3,95; 95% ДИ: 2,69–5,71). В многофакторной регрессионной модели повышение hs-cTnI было независимо связано со смертностью (отношение шансов (ОШ) 3,84; 95% ДИ: 1,78–8,28), а также с возрастом  $\geq 65$  лет (ОШ 3,17; 95% ДИ: 1,45–7,18) и уровнем СРБ  $\geq 100$  мг/л (ОШ 3,62; 95% ДИ: 1,12–13,98). После выполнения анализа чувствительности для недостающих значений hs-cTnI повышение изучаемого маркера оставалось независимо и значимо связано со смертью (ОШ 3,84; 95% ДИ: 1,78–8,28). Данное исследование показало 4-кратное увеличение риска смерти в случае повышения hs-cTnI, что подчеркивает прогностическую ценность этого биомаркера в контексте COVID-19 [34].

При анализе данных 2147 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, включенных в регистр Lean

European Open Survey on SARS-CoV - 2 (LEOSS), были сопоставлены клинические данные и лабораторные значения у пациентов с сопутствующими ССЗ и без них на разных клинических стадиях заболевания. Предикторы смертности рассчитывались с использованием многофакторного регрессионного анализа. Авторы показали, что пациенты с сопутствующими ССЗ демонстрируют значительно более высокие значения лабораторных маркеров даже при неосложненном течении COVID-19. В многофакторном анализе повышенные уровни тропонина (ОШ 1,54; 95% ДИ: 1,22–1,96;  $p < 0,001$ ), интерлейкина 6 (ОШ 1,69; 95% ДИ: 1,26–2,27;  $p < 0,013$ ) и СРБ (ОШ 1,32; 95% ДИ: 1,1–1,58;  $p < 0,003$ ) служили предикторами смертности у пациентов с COVID-19 [35].

В исследование Calvo-Fernandez A. et al. вошли 872 пациента с подтвержденным COVID-19. При поступлении 651 пациенту определяли уровень hs-cTnT и 506 – концентрацию NT-proBNP. Повреждение сердца определялось при значении hs-cTnT  $> 14$  нг/л, верхний 99-й перцентиль. Также считалось, что уровни NT-proBNP  $> 300$  пг/мл связаны с повреждением миокарда. Первичной комбинированной конечной точкой служила 30-дневная смертность или необходимость проведения ИВЛ. Повреждение сердца, оцененное по уровню hs-cTnT, наблюдалось у 34,6% пациентов с COVID-19. Смертность или необходимость ИВЛ были выше у больных с повреждением миокарда по сравнению с больными без повреждения миокарда (39,1 против 9,1%). Уровни hs-cTnT и NT-proBNP были независимыми предикторами смерти или необходимости проведения ИВЛ (ОР 2,18; 95% ДИ: 1,23–3,83 и 1,87; 95% ДИ: 1,05–3,36 соответственно) и изолированно смерти (ОР 2,91; 95% ДИ: 1,211–7,04 и 5,47; 95% ДИ: 2,10–14,26) [36].

Gullu U. et al. обследовали 320 детей в возрасте от 0 до 18 лет (средний возраст  $10,46 \pm 5,77$  лет) с COVID-19. Всем пациентам определяли уровни сTnI. Значение сTnI  $\geq 0,03$  мг/л прогнозировало развитие синдрома мультисистемного воспаления с чувствительностью 60% и специфичностью 99,2% (площадь под кривой ошибок (AUC) 0,794: 0,524–1,0) [37]. Аналогичные данные получены и в европейском многоцентровом исследовании, проведенном Valverde I. et al. [38].

Majure D. et al. проанализировали данные 11 159 пациентов, госпитализированных с COVID-19; 6247 из них определяли тропонины в течение 48 ч: сTnI с верхним референсным пределом 99-го перцентиля (верхней границей нормы, ВГН) 0,045 нг/мл; сердечный тропонин I с ВГН 0,056 нг/мл; сTnT с ВГН 0,01 нг/мл и hs-cTnT с ВГН 19 нг/л. Для сравнения сгруппированных анализов тропонина были нормализованы значения до 99-го перцентиля (ВГН) каждого отдельного анализа и представлены результаты в виде соотношений.

Далее классифицировали соотношение тропонинов как нормальное ( $\leq 1 \times$  ВГН), умеренно повышенное ( $от > 1$  до  $\leq 3 \times$  ВГН) и сильно повышенное ( $> 3 \times$  ВГН). Авторы констатировали, что лица с повышенным уровнем тропонинов имели достоверно более высокий риск смертности, и этот риск не зависел от сопутствующих ССЗ [39].

Ozyilmaz S. et al. были ретроспективно рассмотрены и проанализированы медицинские карты 105 пациентов с COVID-19. Авторы заключили, что у пациентов с диагнозом COVID-19 повышенный уровень тропонина I  $> 7,8$  пг/мл можно рассматривать как независимый фактор риска смертности [40].

Целью исследования Peiro O. et al. был анализ прогностической ценности различных биомаркеров у пациентов с COVID-19. Всем участникам определяли уровни сTnI, D-димера, СРБ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Было показано, что сTnI  $\geq 21$  нг/л, D-димер  $\geq 1112$  нг/мл, СРБ  $\geq 10$  мг/дл и ЛДГ  $\geq 334$  Ед/л при поступлении были связаны с повышенным риском смерти в течение 30 дней (ОР 4,30; 95% ДИ: 1,74–10,58;  $p = 0,002$ ; ОР 3,35; 95% ДИ: 1,58–7,13;  $p = 0,002$ ; ОР 2,25; 95% ДИ: 1,13–4,50;  $p = 0,021$ ; ОР 2,00; 95% ДИ: 1,04–3,84;  $p = 0,039$  соответственно). AUC сTnI составляла 0,825 (95% ДИ: 0,759–0,892), СРБ (0,685; 95% ДИ: 0,600–0,770;  $p = 0,009$ ), ЛДГ (0,643; 95% ДИ: 0,534–0,753;  $p = 0,006$ ), D-димер (0,756; 95% ДИ: 0,674–0,837;  $p = 0,115$ ). Авторы резюмировали, что у пациентов с COVID-19 повышенные концентрации D-димера, СРБ, ЛДГ и особенно сTnI связаны с краткосрочной смертностью [41].

В итальянское ретроспективное одноцентровое исследование включило 189 пациентов с COVID-19, которым в течение первых 24 ч после поступления в стационар определили уровень hs-cTnI. Авторы пришли к выводу, что оценку этого маркера можно позиционировать как лабораторный инструмент прогнозирования тяжести заболевания, потребности в ИВЛ и больничной летальности [42].

Ruge M. et al. представили данные ретроспективного исследования, охватившего 772 пациентов с COVID-19. 69 (8,9%) из них имели умеренное повышение сTn ( $от > 1$  до  $< 2 \times$  ВГН), а у 46 (6,0%) отмечено значительное повышение сTn ( $\geq 2 \times$  ВГН). Независимо от исходных данных, наличия сопутствующих заболеваний и исходных концентраций СРБ, ЛДГ и ферритина, повышение сTn было предиктором тяжелого течения COVID-19: для умеренного повышения – скорректированное ОШ 3,00; ДИ: 1,51–6,29,  $p < 0,01$ ; для значительного повышения – скорректированное ОШ 9,96; ДИ: 2,75–64,23;  $p < 0,01$ . Значимое повышение сTn также явилось предиктором госпитальной летальности (скорректированное ОШ 2,42; ДИ: 1,10–5,21;  $p < 0,05$ ) и 60-дневной смертности (скорректированное ОШ 2,45; ДИ: 1,13–5,25;  $p < 0,05$ ) [43].

Проспективное одноцентровое когортное исследование Zwaenepoel B. et al. было направлено на оценку сердечных биомаркеров у 100 больных COVID-19, находящихся в критическом состоянии (средний возраст 63,5 года, 66% мужчин). Лабораторная диагностика включала анализ hs-cTnT и NT-proBNP при поступлении в отделение интенсивной терапии (уровни hs-cTnT  $\geq 14$  пг/мл и NT-proBNP  $\geq 450$  пг/мл считались повышенными). На момент поступления в отделение интенсивной терапии 47% пациентов имели повышенный уровень hs-cTnT и 39% – NT-proBNP; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) была ниже 50% у 19,1% пациентов. Повышенные сердечные биомаркеры (значение  $p$  hs-cTnT  $< 0,001$ , значение  $p$  NT-proBNP = 0,001) и ФВ ЛЖ (значение  $p=0,011$ ) были значимо связаны со смертностью, в то время как другие биомаркеры (D-димер, ферритин, СРБ) и показатели динамической оценки органной недостаточности по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) существенно не различались у выживших и умерших лиц. Оптимальное пороговое значение для прогнозирования повышенного риска 30-дневной смертности от всех причин составляло 16,5 пг/мл для hs-cTnT (ОШ 8,5; 95% ДИ: 2,9–25,0) и 415,5 пг/мл для NT-proBNP (ОШ 5,1; 95% ДИ: 1,8–14,7) [44].

Manocha K. et al. выполнили наблюдательное когортное исследование, включившее 1053 пациентов с COVID-19 (средний возраст  $65,0 \pm 15,2$  лет, 65,3% мужчин). Всем пациентам определяли следующие биомаркеры – сTnI, натрийуретический пептид В-типа (BNP), CRP, ферритин и D-димер ( $n=446$ ). Первичной конечной точкой служила 30-дневная госпитальная летальность. Для построения оценки риска смертности использовалась многовариантная логистическая регрессия. Проверка оценки риска осуществлялась с использованием независимой когорты пациентов ( $n=440$ ). Среди протестированных маркеров сTnI ( $\geq 0,34$  нг/мл) был единственным независимым

предиктором 30-дневной смертности (скорректированное ОШ 4,38;  $p < 0,001$ ) [45].

По данным ретроспективного когортного исследования, проведенного Ali J. et al. (466 пациентов, 69% мужчин), у большинства больных имели место АГ и СД, у одной трети при поступлении в стационар отмечено повышение уровня сTnI. Из 466 пациентов 266 были выписаны, 200 выжили. У 168 (36,05%) пациентов зарегистрировано повреждение миокарда, из них 38 (22,61%) выжили, а остальные 130 (77,39%) умерли. Результаты исследования показали, что показатели смертности были выше у лиц с высоким уровнем сTnI (ОР 3,61) при поступлении [46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биологические маркеры острого повреждения миокарда показали свое значение в качестве лабораторного прогностического инструмента у пациентов с COVID-19. Повышенные уровни сTnT и сTnI в сыворотке крови коррелируют с ухудшением состояния и повышенной смертностью у больных как с ССЗ, так и без них. Является ли повреждение миокарда причиной ухудшения COVID-19 или следствием прогрессирования этого заболевания, до конца не понятно; в представленном нами обзоре выделены лишь возможные механизмы.

При анализе доступной на данный момент литературы по COVID-19 становится совершенно очевидной необходимость дальнейших многоцентровых исследований. Кроме того, опубликованные к настоящему времени статьи включают лишь исследования со слишком коротким сроком наблюдения. Следовательно, данные имеют неполные конечные точки, что недостаточно для полноценной интерпретации их результатов. Более того, представленные результаты касаются только пациентов, находившихся в стационаре, вследствие чего необходимы исследования, включающие и амбулаторных больных.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020; 5(4): 536–44. <https://dx.doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
2. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727–33. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
3. Li X., Geng M., Peng Y. et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020; 10(2): 102–8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>.
4. Jackson C., Farzan M., Chen B., Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022; 23(1): 3–20. <https://dx.doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>.
5. Tai W., He L., Zhang X. et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17(6): 613–20. <https://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-0400-4>.
6. Junyi G., Zheng H., Li L., Jiagao L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: A viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(7): e016219. <https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.120.016219>.

7. Abooughdir M., Kirwin T., Abdul Khader A., Wang B. Prognostic value of cardiovascular biomarkers in COVID-19: A review. *Viruses*. 2020; 12(5): 527. <https://dx.doi.org/10.3390/v12050527>.
8. Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнева Е.М. с соавт. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Атеросклероз. 2020; 2: 73–79. [Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M. et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2020; 2: 73–79 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15372/ATER20200207>.
9. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. Пульмонология. 2020; 5: 688–699. [Bubnova M.G., Aronov D.M. COVID-19 and cardiovascular disease: from epidemiology to rehabilitation. *Pul' monologiya = Pulmonology*. 2020; 5: 688–699 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699>.
10. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020; 55(5): 2000547. <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>.
11. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020; 323(20): 2052–59. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>. Erratum in: *JAMA*. 2020; 323(20): 2098. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
12. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020; 323(18): 1775–76. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
13. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. с соавт. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2-пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. Клиническая фармакология и терапия. 2020; 2: 21–29. [Glybochko P.V., Fomin V.V., Avdeev S.N. et al. Clinical characteristics of 1007 patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia requiring respiratory support. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020; 2: 21–29 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>.
14. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–62. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
15. Mueller C., Giannitsis E., Jaffe A.S. et al. Cardiovascular biomarkers in patients with COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021; 10(3): 310–19. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjacc/zuab009>.
16. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J. et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *circulation*. 2020; 141(20): 1648–55. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>.
17. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(5): 259–60. <https://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
18. Lala A., Johnson K.W., Januzzi J.L. et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(5): 533–46. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>.
19. Flores D., Walter J., Wussler D. et al. Direct comparison of high-sensitivity cardiac troponin T and I for prediction of mortality in patients with pneumonia. *J Clin Chem Lab Med*. 2019; 2: 131.
20. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(7): 802–10. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
21. Meyer P., Degrauwe S., Van Delden C. et al. Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. *Eur Heart J*. 2020; 41(19): 1860. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa306>.
22. Duan J., Wu Y., Liu C. et al. Deleterious effects of viral pneumonia on cardiovascular system. *Eur Heart J*. 2020; 41(19): 1833–38. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa325>.
23. Basso C., Leone O., Rizzo S. et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J*. 2020; 41(39): 3827–35. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa664>.
24. Wallentin L., Lindbäck J., Eriksson N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) levels in relation to risk factors for COVID-19 in two large cohorts of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2020; 41(41): 4037–46. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa697>.
25. Fauvel C., Weizman O., Trimaille A. et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: A French multicentre cohort study. *Eur Heart J*. 2020; 41(32): 3058–68. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa500>.
26. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A. Cardiac injury is associated with severe outcome and death in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020; 9(6): 665–77. <https://dx.doi.org/10.1177/2048872620937165>.
27. Sandoval Y., Januzzi J.L., Jaffe A.S. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(10): 1244–58. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.068>.
28. Shi S., Qin M., Cai Y. et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J*. 2020; 41(22): 2070–79. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa408>.
29. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
30. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020; 63(3): 390–91. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>.
31. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5(7): 811–18. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
32. Tuo H., Li W., Tang L. et al. Cardiac biomarker abnormalities are closely related to prognosis in patients with COVID-19. *Int Heart J*. 2021; 62(1): 148–52. <https://dx.doi.org/10.1536/ihj.20-180>.
33. De Michieli L., Ola O., Knott J.D. et al. High-sensitivity cardiac troponin T for the detection of myocardial injury and risk stratification in COVID-19. *Clin Chem*. 2021; 67(8): 1080–89. <https://dx.doi.org/10.1093/clinchem/hvab062>.
34. Cordeanu E.M., Duthil N., Severac F. et al. Prognostic value of troponin elevation in COVID-19 hospitalized patients. *J Clin Med*. 2020; 9(12): 4078. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9124078>.
35. Cremer S., Jakob C., Berkowitsch A. et al. Elevated markers of thrombo-inflammatory activation predict outcome in patients with cardiovascular comorbidities and COVID-19 disease: insights from the LEOSS registry. *Clin Res Cardiol*. 2021; 110(7): 1029–40. <https://dx.doi.org/10.1007/s00392-020-01769-9>.
36. Calvo-Fernandez A., Izquierdo A., Subirana I. et al. Markers of myocardial injury in the prediction of short-term COVID-19 prognosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021; 74(7): 576–83. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2020.09.011>.

37. Gullu U.U., Gungor S., Ipek S. et al. Predictive value of cardiac markers in the prognosis of COVID-19 in children. *Am J Emerg Med.* 2021; 48: 307–11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2021.06.075>.
38. Valverde I., Singh Y., Sanchez-de-Toledo J. et al. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation.* 2021; 143(1): 21–32. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065>.
39. Majure D.T., Gruberg L., Saba S.G. et al. Usefulness of elevated troponin to predict death in patients with COVID-19 and myocardial injury. *Am J Cardiol.* 2021; 138: 100–6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.060>.
40. Ozyilmaz S., Ergun Alis E., Ermiş E. et al. Assessment of the relationship between mortality and troponin I levels in hospitalized patients with the novel coronavirus (COVID-19). *Medicina (Kaunas).* 2020; 56(12): 693. <https://dx.doi.org/10.3390/medicina56120693>.
41. Peiro O.M., Carrasquer A., Sanchez-Gimenez R. et al. Biomarkers and short-term prognosis in COVID-19. *Biomarkers.* 2021; 26(2): 119–26. <https://dx.doi.org/10.1080/1354750X.2021.1874052>.
42. Maino A., Di Stasio E., Grimaldi M.C. et al. Prevalence and characteristics of myocardial injury during COVID-19 pandemic: A new role for high-sensitive troponin. *Int J Cardiol.* 2021; 338: 278–85. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.06.028>.
43. Ruge M., Gomez J., du Fay de Lavallaz J. et al. The prognostic value of cardiac troponin for 60-day mortality and major adverse events in COVID-19 patients. *Cardiovasc Pathol.* 2021; 55: 107374. <https://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2021.107374>.
44. Zwaenepoel B., Dhont S., Hoste E. et al. The prognostic value of cardiac biomarkers and echocardiography in critical COVID-19. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 752237. <https://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.752237>.
45. Manocha K.K., Kirzner J., Ying X. et al. Troponin and other biomarker levels and outcomes among patients hospitalized with COVID-19: Derivation and validation of the HA2T2 COVID-19 mortality risk score. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10(6): e018477. <https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.120.018477>.
46. Ali J., Khan F.R., Ullah R. et al. Cardiac troponin I levels in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of severity and outcome: A retrospective cohort study. *Cureus.* 2021; 13(3): e14061. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.14061>.

Поступила/Received: 29.12.2021

Принята в печать/Accepted: 06.04.2022



### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Амина Магомедовна Алиева**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: amisha\_alieva@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>. SPIN-код: 2749-6427

**Елена Владимировна Резник**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-терапевт, кардиолог, врач функциональной диагностики, ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: elenaresnik@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>. SPIN code: 3494-9080. Researcher ID: N-6856-2016

**Наталья Вадимовна Теплова**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>

**Максим Александрович Батов**, врач-ординатор Московского научного исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена) – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии». Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3. E-mail: m.batov112@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-4358>. SPIN-код: 5850-7711

**Лидия Мухамедовна Шнахова**, врач ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119435, г. Москва, Большая Пироговская ул., д. 4, стр. 1. E-mail: shnakhova\_l\_m@staff.sechenov.ru

**Роза Арамовна Аракелян**, студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: Elmira.sharm@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2500-197X>

**Ирина Евгеньевна Байкова**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: 1498553@mail.ru

**Гаяне Гургеновна Тотолян**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: tgg03@mail.ru

**Виктория Михайловна Волынкина**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8086-5511>

**Владимир Аркадьевич Кисляков**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: kvadoctor@mail.ru

**Игорь Геннадиевич Никитин**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Amina M. Alieva**, PhD in Medicine, associate professor of the Department of hospital therapy No. 2 of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. E-mail: amisha\_alieva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>. SPIN-code: 2749-6427

**Elena V. Reznik**, Dr. med. habil., professor, head of the Department of propaedeutics of internal diseases of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, general practitioner, cardiologist, doctor of functional diagnostics, ultrasound diagnostics at City Clinical Hospital No. 31 of the Healthcare Department of Moscow. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. E-mail: elenaresnik@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>. SPIN-code: 3494-9080. Researcher ID: N-6856-2016

**Natalia V. Teplova**, Dr. med. habil., professor, head of the Department of clinical pharmacology of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>

**Maxim A. Batov**, resident doctor at P.A. Herzen Moscow Scientific and Research Oncological Institute of Oncology – a branch of National Medical Research Center for Radiology. Address: 125284, Moscow, 3 2nd Botkinsky Lane. E-mail: m.batov112@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-4358>. SPIN-код: 5850-7711

**Lidia M. Shnakhova**, doctor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Адрес: 119435, Moscow, 4/1 Bol'shaya Pirogovskaya Str. E-mail: shnakhova\_l\_m@staff.sechenov.ru

**Rosa A. Arakelyan**, student at the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. E-mail: Elmira.sharm@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2500-197X>

**Irina Evgenievna Baykova**, PhD in Medicine, associate professor of the Department of hospital therapy No. 2 of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. E-mail: 1498553@mail.ru

**Gayane G. Totolyan**, PhD in Medicine, associate professor of the Department of hospital therapy No. 2 of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. E-mail: tgg03@mail.ru

**Victoria M. Volynkina**, PhD in Medicine, associate professor of the Department of hospital therapy No. 2 of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8086-5511>

**Vladimir A. Kislyakov**, PhD in Medicine, associate professor of the Department of hospital therapy No. 2 of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. E-mail: kvadoctor@mail.ru

**Igor G. Nikitin**, Dr. med. habil., professor, head of the Department of hospital therapy No. 2 of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

©Т.В. Адашева, Е.И. Саморукова, Е.Е. Губернаторова, Е.Г. Лобанова, Е.И. Горулева, 2022

# СИНДРОМ ДЛИТЕЛЬНОГО COVID-19 И ЭНДОТЕЛИОПАТИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

**Т.В. АДАШЕВА<sup>1</sup>, Е.И. САМОРУКОВА<sup>1</sup>, Е.Е. ГУБЕРНАТОРОВА<sup>1</sup>, Е.Г. ЛОБАНОВА<sup>1</sup>, Е.И. ГОРУЛЕВА<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ЧУОО ВО «Московский медицинский университет «Реавиз»»



**Аннотация.** Статья содержит обзор современных представлений о роли дисфункции эндотелия в патогенезе коронавирусной инфекции и синдрома длительного COVID-19. Рассмотрены механизмы эндотелиального повреждения, обобщены данные о значении повреждения гликокаликса в формировании эндотелиопатии при COVID-19. Приведен анализ современных терапевтических стратегий для восстановления функции эндотелия и предупреждения гиперкоагуляции после коронавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** COVID-19, синдром длительного COVID-19, дисфункция эндотелия, гликокаликс, сулодексид.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Т.В. Адашева, Е.И. Саморукова, Е.Е. Губернаторова, Е.Г. Лобанова, Е.И. Горулева. Синдром длительного COVID-19 и эндотелиопатия: патофизиологические механизмы и терапевтические стратегии.

Терапия. 2022; 3: 101–108.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.101-108>

101

## LONG-TERM COVID-19 SYNDROME AND ENDOTHELIOPATHY: PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND THERAPEUTIC STRATEGIES

**ADASHEVA T.V.<sup>1</sup>, SAMORUKOVA E.I.<sup>1</sup>, GUBERNATOROVA E.E.<sup>1</sup>, LOBANOVA E.G.<sup>1</sup>, GORULEVA E.I.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia

<sup>2</sup>Moscow Medical University «Reaviz»

**Abstract.** The article presents an overview of the significance of endothelial dysfunction in the pathogenesis of coronavirus infection and long-term COVID-19 syndrome. The mechanisms of endothelial damage are considered, data on the significance of glycocalyx damage in the formation of endotheliopathy in COVID-19 are presented. The analysis of modern therapeutic strategies for restoring endothelial function and preventing hypercoagulation after coronavirus infection is presented.

**Key words:** COVID-19, long-term COVID-19 syndrome, endothelial dysfunction, glycocalyx, sulodexide.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Adasheva T.V., Samorukova E.I., Gubernatorova E.E., Lobanova E.G., Goruleva E.I. Long-term COVID-19 syndrome and endotheliopathy: pathophysiological mechanisms and therapeutic strategies.

Therapy. 2022; 3: 101–108.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.101-108>

## ВВЕДЕНИЕ

В 2020 г. через несколько месяцев после начала пандемии SARS-CoV-2 начали появляться сообщения о длительной персистенции разнообразных симптомов у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции. Термин «долгий COVID» (Long-COVID) был введен пациентами и принят медицинским сообществом. Elisa Perego из Ломбардии весной 2020 г. была первой, кто использовал этот термин в «Твиттере» для описания своих симптомов после перенесенной коронавирусной инфекции. В дальнейшем был опубликован целый ряд проспективных и ретроспективных исследований, которые подтвердили не только персистирование многочисленных симптомов после COVID-19, но и высокие риски дебюта и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

В 2021 г. были опубликованы результаты интересного наблюдательного ретроспективного исследования, проведенного в Великобритании. Авторы проанализировали состояние здоровья почти 48 тыс. человек, которые были госпитализированы по поводу COVID-19 в течение 140 дней после выписки из стационара (основная группа). Контрольную группу составили пациенты, госпитализированные в этот же период по другим причинам. Обе группы исследуемых были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам. За время наблюдения в группе реконвалесцентов COVID-19 29,4% пациентов были госпитализированы снова, а 12,3% умерли. Риск повторной госпитализации и смерти в течение года после COVID-19 был в 3,5 и 7,7 раз выше, чем в контрольной группе. Согласно подсчетам, на 1000 человек, выписанных из больницы после COVID-19, в течение года диагностируется 66 новых случаев тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (острый инфаркт миокарда, инсульт, тяжелая сердечная недостаточность и др.). Среди пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции в 3 раза чаще развиваются новые случаи MACE (Major Adverse Cardiovascular Events – сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, аритмия) в сравнении с контрольной группой [1].

В феврале 2022 г. было опубликовано ретроспективное исследование с использованием национальной базы данных здравоохранения США (Министерство по делам ветеранов). В нем анализу подверглась когорта реконвалесцентов COVID-19 (n=153 760), а также две контрольные когорты – современная (n=5 637 647) и историческая (n=5 859 411) – для оценки 12-месячных рисков заранее определенных сердечно-сосудистых исходов. Было показано, что после первых 30 дней после заражения люди с COVID-19 подвергаются повышенному риску возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая нарушения мозгового кровообращения, нарушения ритма, ишемическую и неишемическую болезнь сердца, перикардит, миокардит, сердечную недостаточность и тромбоэмболические заболевания. Эти риски выявлялись даже

у пациентов, которые не были госпитализированы во время острой фазы инфекции, и увеличивались в зависимости от условий оказания медицинской помощи во время острой фазы (не госпитализированные, госпитализированные и госпитализированные в отделение интенсивной терапии). Результаты исследования свидетельствуют о том, что риск и бремя ССЗ в течение 1 года у выживших после острого COVID-19 являются значительными. При оказании помощи тем, кто пережил острый эпизод COVID-19, необходимо уделять большое внимание сердечно-сосудистому здоровью и кардиоваскулярным заболеваниям [2].

Исследователями обсуждаются следующие патофизиологические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19:

- дисрегуляция иммунной системы (хроническое воспаление, аутоиммунные реакции);
- дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), калликреин-кининовой (ККС), симпатoadrenalовой (САС) систем;
- сосудистое повреждение, эндотелиопатия;
- гиперкоагуляция с тромбообразованием в микрососудах.

## ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ COVID-19

### *Прямое повреждение эндотелиоцитов*

SARS-CoV-2 обладает высокой активностью в отношении богатых ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) эндотелиальных клеток сосудов; это может быть одной из причин большей вероятности тяжелых осложнений, обусловленных повреждением эндотелия, у пациентов с артериальной гипертензией и другими ССЗ, диабетом, у курильщиков и лиц с ожирением, экспрессирующих высокие уровни АПФ2. С проникновением вируса в эндотелиальные клетки связано также прямое повреждение эндотелиоцитов и апоптоз. Отдаленные последствия этого повреждения могут реализовываться в постковидном периоде [3].

### *Дисбаланс ренин-ангиотензин-альдостероновой и калликреин-кининовой систем*

АПФ2 не только является рецептором для проникновения вируса, но и важным компонентом РААС. Потеря АПФ2 приводит к дисбалансу системы РААС и ККС. АПФ2 не может катализировать превращение ангиотензина II (АII) в ангиотензин 1-7, что приводит к накоплению ангиотензина II и патологическому повреждению. АII служит аутокринным вазоконстриктором, его избыток активизирует сигнальный путь PI3K-Акт через рецептор AT1, регулируя активацию эндотелия и выработку интерлейкина 6 (ИЛ-6) и активных форм кислорода (АФК). Кроме того, высокие концентрации АII вызывают гибель эндотелиальных клеток и дегенерацию сосудов, разрушая связь между эндотелиоцитами и перицитами [4–7].

ККС регулирует многие физиологические процессы, такие как воспаление, свертывание крови, расширение сосудов и кровяное давление. Гиперактивация ККС вызывает эндотелиальную дисфункцию и в дальнейшем приводит к адгезии лейкоцитов и сосудистому повреждению [8, 9].

**Повреждение эндотелия, опосредованное окислительным стрессом и образованием активных форм кислорода**

Окислительный стресс определяется как состояние чрезмерного образования оксидантов и/или уменьшения количества антиоксидантов. В эндотелиальной дисфункции, опосредованной окислительным стрессом, может участвовать ряд механизмов, но преобладающий механизм, вероятно, связан с уменьшением биодоступности оксида азота (NO). Последнее, как считается, обусловлено снижением экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), отсутствием субстратов для eNOS, инактивацией eNOS и ускоренной деградацией NO [10]. Избыточная продукция активных форм кислорода может вызывать окисление макромолекул, приводя к апоптозу клеток, индукции молекул адгезии и провоспалительных цитокинов, которые могут повышать проницаемость сосудов и способствовать адгезии лейкоцитов [11, 12]. Результаты недавнего исследования позволяют предположить, что окислительный стресс ассоциирован с тромботическими осложнениями у пациентов с COVID-19 (рис. 1) [13].

**ИЛ-6-опосредованная активация и дисфункция эндотелия**

Повышенный уровень циркулирующего ИЛ-6 связан с патогенезом COVID-19. Этот цитокин продуцируется несколькими типами клеток (моноцитами/макрофагами, адипоцитами и эндотелиоцитами) и повышается во время воспалительных состояний.

ИЛ-6 активирует молекулы адгезии (VCAM-1, ICAM-1, селектин) и моноцитарный хемотаксиче-

ский белок 1 (MCP-1), усиливая адгезию лейкоцитов и экстравазацию в сосудистую стенку, снижает биодоступность NO и увеличивает окислительный стресс. Это приводит к увеличению проницаемости эндотелия, наряду с рекрутингом и инфильтрацией сосудистой стенки циркулирующими лейкоцитами [14].

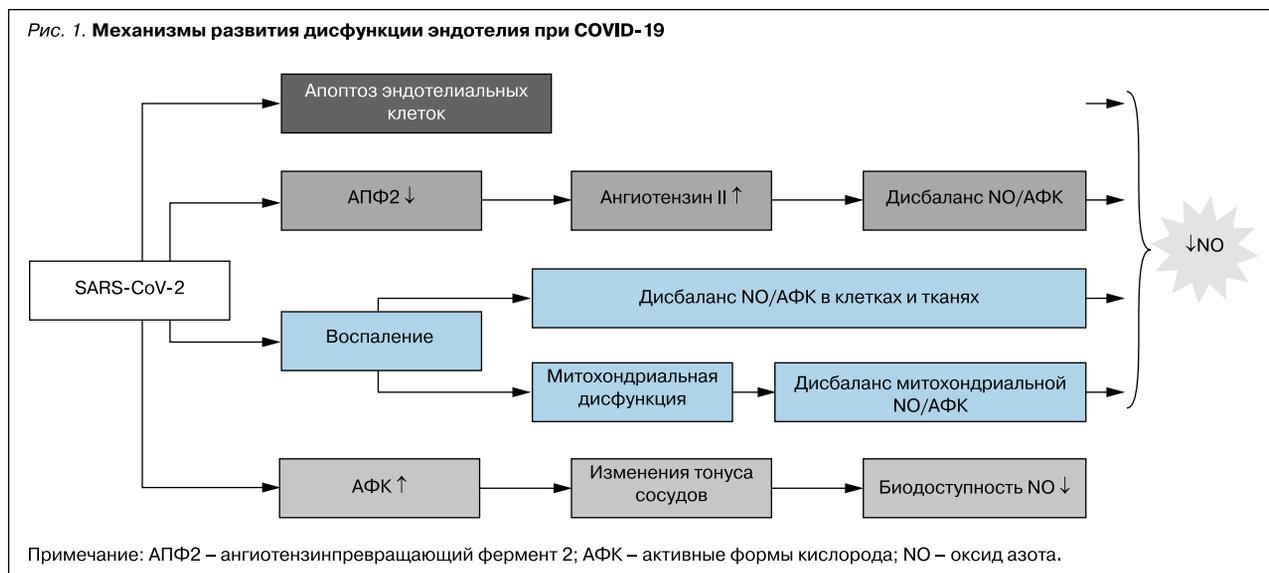
**Активация и дисфункция эндотелия вследствие активации комплемента**

Комплемент является неотъемлемой частью врожденного иммунитета и служит первой линией защиты от микроорганизмов. Активация комплемента была подтверждена в патогенезе COVID-19, при этом чрезмерная его активация приводит к острому и хроническому воспалению, эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции [15, 16].

**Роль С-реактивного белка в активации и дисфункции эндотелия**

С-реактивный белок (СРБ) – основной белок острой фазы COVID-19, и повышение его уровня коррелирует с плохим прогнозом заболевания [17, 18]. Недавние исследования продемонстрировали, что СРБ играет важную роль в воспалении и повреждении эндотелия *in vivo* и *in vitro* [19]. Он эффективно подавляет транскрипцию eNOS в эндотелиоцитах и дестабилизирует мРНК eNOS, что влечет за собой эндотелиальную дисфункцию [20]. Было установлено, что СРБ усиливает регуляцию молекул адгезии, способствует апоптозу эндотелиальных клеток и ингибирует ангиогенез, одновременно усиливая CD14-индуцированную активацию эндотелия. СРБ также мощно усиливает регуляцию NF-κB, ключевого ядерного фактора, который может способствовать транскрипции воспалительных генов [21].

Таким образом, SARS-CoV-2 непосредственно проникает в эндотелиальные клетки сосудов и вызывает системные воспалительные микрососудистые эндотелиальные нарушения, такие как утечка компонентов плазмы из микрососудов, внутрисосудистое свертыва-



вание крови и образование тромбов, а также чрезмерное высвобождение воспалительных цитокинов [22]. Это может играть центральную роль в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности, а также в патофизиологии Long-ковида (рис. 2) [23–26].

К настоящему времени сформулирована концепция «системного воспалительно-реактивного микрососудистого эндотелиоза (SIRME)», в патогенезе которого большое значение отводится разрушению эндотелиального гликокаликса [27, 28].

#### Повреждение эндотелиального гликокаликса

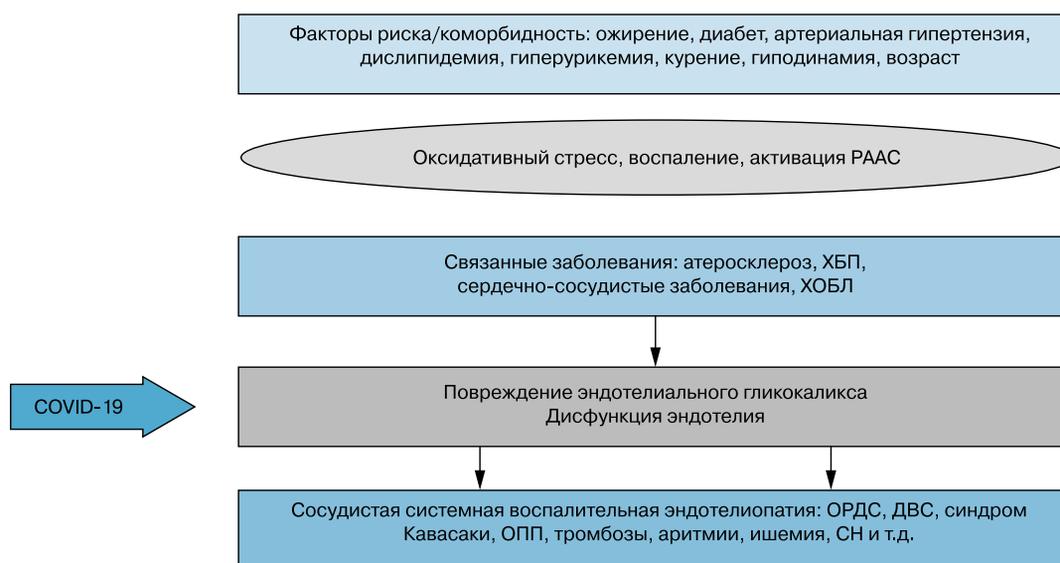
Гликокаликс представляет собой сложный гелеобразный слой из гликозилированных липидно-белковых смесей, который покрывает поверхность всех живых клеток и служит физическим защитным слоем, а также буферной областью между клетками и внеклеточным матриксом для контроля различных клеточных функций [29]. Эндотелиальный гликокаликс (ЭГК) играет существенную роль в регуляции различных функций эндотелиальных клеток сосудов, таких как коагуляция, воспаление, тонус и проницаемость сосудов, ангиогенез [30, 31]. Гликокаликс включает содержащие сиаловую кислоту гликопротеины, основные белки, состоящие из мембраносвязанных протеогликанов (синдекан, глипикан и т.д.), боковых цепей гликозаминогликанов (гепарансульфат, хондроитинсульфат и др.) и длинноцепочечной гиалуроновой кислоты [32]. Гликокаликс стабилизирует напряжение сдвига, и эта стабилизация имеет решающее значение для выработки оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках сосудов [33]. ЭГК защищает эндотелиальные

клетки сосудов от турбулентности, вызванной кровотоком, и участвует в регуляции функции барьера сосудистой проницаемости. Кроме того, ему принадлежит важная роль в функционировании микрососудистого эндотелия, поскольку ЭГК контролирует реактивность сосудов и вовлечен во взаимодействие между эндотелиальными клетками сосудов и компонентами крови [34]. Выявлено разрушение гликокаликса на фоне тяжелых инфекций, включая COVID-19, при сепсисе, геморрагическом шоке [35–37].

Большой интерес представляет исследование, опубликованное в *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [38], которое показывает значение длительно существующей дисфункции эндотелия с активацией эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции при синдроме длительного COVID-19. В его рамках было обследовано 50 пациентов в среднем через 68 дней после выписки из стационара или после регресса симптомов новой коронавирусной инфекции. У них наблюдалось статистически значимое увеличение показателей теста генерации тромбина (эндогенный тромбиновый потенциал, максимальное количество тромбина) в сравнении с контрольной группой. Также в группе реконвалесцентов COVID-19 было обнаружено увеличение плазменного уровня фактора VIII и фактора Виллебранда (синтезируется в эндотелии и мегакариocyтах, стабилизирует циркулирующий фактор VIII, служит маркером дисфункции эндотелия) и растворимого тромбомодулина.

В этом исследовании впервые было продемонстрировано, что устойчивая эндотелиопатия сохраняется до 10 нед после острой инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Эти результаты представляют немалый интерес

Рис. 2. Дисфункция эндотелия и COVID-19



Примечание: РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ОПП – острое почечное повреждение; СН – сердечная недостаточность.

с учетом того значительного вклада, который вносит эндотелиопатия в патогенез острого COVID-19. Вместе с тем в дальнейшем потребуются новые клинические испытания с достаточной мощностью, чтобы определить, играют ли эта устойчивая активация эндотелиальных клеток и гиперкоагуляция роль в стратификации пациентов с повышенным риском тромботических событий после разрешения острой инфекции COVID-19. Это, в свою очередь, поможет индивидуализированной оценке выгоды от тромбопрофилактики после выписки для снижения риска синдрома длительного COVID-19.

Таким образом, прогрессирующая эндотелиопатия выступает основным патофизиологическим механизмом прогрессирования и дебюта сердечно-сосудистой патологии в после перенесенной коронавирусной инфекции, способствуя ускорению процессов атерогенеза, коронарной микроваскулярной дисфункции с развитием клинической манифестации (ишемические события, аритмии, сердечная недостаточность и т.д.).

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

При планировании терапевтических стратегий в постковидный период у пациентов с дебютом или обострением сердечно-сосудистой патологии особое внимание следует обращать на применение методов терапии с потенциальным влиянием на предполагаемые патогенетические механизмы при COVID-19 (воспаление, эндотелиопатию, микрососудистую дисфункцию,

тромбообразование). В качестве лекарственных препаратов, способных оказывать эндотелий-корректирующие эффекты, традиционно обсуждаются блокаторы РААС, статины, дезагреганты, блокаторы кальциевых каналов.

С учетом патогенеза органических повреждений при COVID-19, а также значения сосудистой дисфункции и гиперкоагуляции в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции огромное значение имеет антитромботическая терапия. При наличии показаний к длительной терапии антикоагулянтами и/или дезагрегантами (фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен/тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, протезы клапанов, тромбофилии, периферический атеросклероз, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, стентирование в анамнезе) необходимо продолжить прием этих препаратов или же инициировать терапию в соответствии с текущими рекомендациями и пересмотреть показания для пролонгации лечения.

При отсутствии показаний к антитромботической терапии текущие рекомендации позволяют пролонгировать терапию антикоагулянтами до 45 дней после выписки в соответствии с рассчитанным тромботическим риском. Согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 15) Минздрава России, «продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки



### Терапия хронических заболеваний сосудов:

## ЗАДАЧ – МНОГО, РЕШЕНИЕ – ОДНО.

- ✓ Восстанавливает функциональную целостность сосудистой стенки<sup>1-3</sup>
- ✓ Уменьшает клинические проявления<sup>4, 5</sup>
- ✓ Замедляет прогрессирование заболевания<sup>6, 7</sup>

**ВЕССЕЛ® ДУЭ Ф**  
ВОЗРОЖДЕНИЕ СОСУДОВ

**1.** Инструкция к медицинскому применению препарата Vescel® Дуэ Ф. 2. Maslova V. et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*. June 2014. 3. Broekhuizen L.N. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010; 53: 2646–2655. 4. Cervera F. et al. Chronic venous disease treated with sulodexide. *International Angiology*. 2017 December; 36(6): 558–64. 5. Coccheri et al. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Design, Development and Therapy*. 2014; 8: 49–65. 6. Achour et al. One year oral sulodexide in diabetic nephropathy. *J NEPHROL*. 2005; 18: 568–574. 7. Qing-Jun Jiang et al. Sulodexide for Secondary Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2018; 9.

Для получения подробной информации ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата ВЕССЕЛ® ДУЭ Ф, Рег. номер П N012490/01. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ООО «Альфасигма Рус». 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22/2, корпус 1, этаж 4, пом. VII, комн. 1. Тел./факс: (495) 225-36-26. www.alfasigma.com.ru

**ALFASIGMA**  
Фармацевтика как искусство

Реклама АС-РУС-ВДФ-43 (11-2019)

(до 30–45 дней) рекомендуется при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям. При продленной профилактике ТГВ/ТЭЛА у терапевтических больных в исследованиях, выполненных до начала пандемии COVID-19, есть свидетельства пользы профилактической дозы эноксапарина (40 мг 1 раз в сутки) и ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Тенденция к преимуществу продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА отмечалась также при использовании аписабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. Для отбора больных для продленного использования профилактических доз антикоагулянтов разумно использовать модифицированную шкалу IMPROVE VTE с учетом уровня D-димера во время госпитализации. Длительность применения антикоагулянтов при амбулаторном лечении COVID-19 не ясна и, по-видимому, может продолжаться вплоть до 30 сут в зависимости от динамики клинического состояния пациента и сроков восстановления двигательной активности» [39].

Нет оснований для пролонгации применения антикоагулянтов более 30 сут у амбулаторных пациентов и более 45 сут после выписки из стационара с целью тромбопрофилактики, без четких показаний. С точки зрения некоторых исследователей, анализ клинического статуса пациентов (гиперкоагуляционное состояние, повышение СРБ, D-димера, фибриногена) позволяет не использовать унифицированную стратегию длительности применения антикоагулянтов у пациентов с синдромом длительного COVID-19 [40].

Ввиду отсутствия клинических показаний для пролонгации терапии оральными антикоагулянтами в долгосрочной перспективе могут быть использованы эндотелий-корректоры и антикоагулянты с альтернативными механизмами действия, не требующие контроля гипокоагуляции и имеющие низкий риск кровотечений.

Сулодексид занимает особое место между вазопротекторами, гепаринами, антиагрегантами и активаторами фибринолиза. Этот препарат представляет собой комбинацию двух природных гликозаминогликанов – дерматансульфата (20%) и высокоподвижной гепариноподобной фракции (80%). Сулодексид оказывает свое действие через образование комплексов с антитромбином и кофактором гепарина II, в результате чего происходит ингибирование тромбина и активация фибринолиза. Эффекты сулодексида связаны также с восстановлением гликокаликса. Улучшение целостности гликокаликса не только восстанавливает барьерную функцию эндотелия, но и позволяет эндотелиоцитам модулировать генерацию ключевых воспалительных молекул, включая ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), а также подавлять ответ эндотелия на эти молекулы [41–43].

Кроме того, описано антипролиферативное (гладкомышечные клетки сосудов), гиполипидемическое

(снижение уровня триглицеридов) и противовоспалительное (снижение выработки ИЛ-6, молекул межклеточной адгезии, фактора Виллебранда) действие препарата [43].

Важная характеристика Сулодексида – низкий риск кровотечений, поскольку его антитромботическая активность при пероральном приеме является результатом многофакторного воздействия на сосудистую стенку (ангиопротектор), профибринолитического эффекта и ингибирования адгезии тромбоцитов без антикоагулянтного действия. Применение препарата не требует рутинного контроля показателей коагуляции.

В соответствии с европейскими рекомендациями по ведению острого легочного эмболизма (2019) Сулодексид следует применять для продленной профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений при невозможности использования оральных антикоагулянтов. В свою очередь, в европейских рекомендациях по ведению пациентов с хронической венозной патологией нижних конечностей (2020) Сулодексид рассматривается как препарат выбора для профилактики рецидива венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и развития посттромботического синдрома у пациентов с высоким риском рецидива ВТЭО и высоким риском кровотечения, у больных с промежуточным риском рецидива ВТЭО и высоким риском кровотечения и, наконец, у пациентов с низким риском рецидива ВТЭО [44–45].

Помимо теоретического обоснования Сулодексида в острый период COVID-19 и в постковидном периоде, доступны результаты практического использования препарата у амбулаторных пациентов с коронавирусной инфекцией – «Сулодексид в лечении пациентов с COVID-19 ранней стадии: рандомизированное контролируемое исследование». Ранее назначение Сулодексида пациентам с COVID-19 снижало количество госпитализаций и потребность в кислородной поддержке, хотя и не оказывало значительного влияния на смертность в связи с тем, что выборка для достижения этого показателя оказалась не столь значительной. Лечение пациентов с COVID-19 Сулодексидом в течение 3 дней после клинического начала заболевания улучшало клинические исходы [46].

Принимая во внимание вышесказанное, наличие эндотелиопатии с высоким риском тромбообразования в постковидном периоде не вызывает сомнений. Текущие рекомендации по применению прямых оральных антикоагулянтов с целью тромбопрофилактики, по сути, подразумевают их назначение off-label, так как в инструкциях к этим препаратам данное показание отсутствует. Использование оральных антикоагулянтов регулируется Временными методическими рекомендациями Минздрава России, согласно которым длительность терапии этими препаратами составляет до 30 дней на амбулаторном этапе и до 45 дней после выписки из стационара. Однако различные исследования указывают на сохранение эндотелиопатии и гиперкоагуляции в

течение более длительного периода. Клинически оправданным и логичным выходом из этой ситуации может стать применение альтернативных лекарственных средств с многофакторным воздействием на сосудистую стенку и гемостаз. В инструкции по применению препарата Сулодексид есть показание «ангиопатии с повышенным риском тромбообразования», «микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия, невропатия)», что позволяет использовать его в постковидном периоде и у пациентов симптомами Long-ковида.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции бросила беспрецедентный вызов медицинскому сообществу. В основе нашего понимания патогенеза COVID-19 и постковидных расстройств лежит представление о роли воспаления, эндотелиального повреждения и гиперкоагуляции. Знание механизмов активации и дисфункции эндотелия может быть использовано для расширения понимания патогенеза COVID-19 и разработки новых терапевтических стратегий.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Daniel Ayoubkhani, Kamlesh Khunti, Vahé Nafilyan, Thomas Maddox, Ben Humberstone, Sir Ian Diamond, Amitava Banerjee. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.21249885>
2. Yan Xie, Evan, Benjamin Bowe and Ziyad Al-Aly. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Medicine* | [www.nature.com/naturemedicine](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3). 07 February 2022. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>.
3. Varga Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395, 1417–1418 (2020)
4. Akwii R.G., Sajib M.S., Zahra F.T. & Mikelis C.M. Role of angiotensin-2 in Vascular physiology and pathophysiology. *Cells* 8, 471 (2019).
5. Scholz A., Plate K.H. & Reiss Y. Angiopoietin-2: a multifaceted cytokine that functions in both angiogenesis and inflammation. *Ann. N. Y Acad. Sci.* 1347, 45–51 (2015).
6. Didion S.P. Cellular and oxidative mechanisms associated with interleukin-6 signaling in the vasculature. *Int J. Mol. Sci.* 18, 2563 (2017).
7. De Mello W.C. Chemical communication between heart cells is disrupted by intracellular renin and angiotensin II: implications for heart development and disease. *Front. Endocrinol.* 6, 72 (2015).
8. Figueroa C.D. et al. Kinin B1 receptor regulates interactions between neutrophils and endothelial cells by modulating the levels of Mac-1, LFA-1 and intercellular adhesion molecule-1. *Innate Immun.* 21, 289–304 (2015).
9. Lopatko Fagerstrom I. et al. Blockade of the kallikrein-kinin system reduces endothelial complement activation in vascular inflammation. 2020. *EBioMedicine* 47
10. Pennathur S. & Heinecke J.W. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. *Curr. Diabetes Rep.* 7, 257–264 (2007).
11. Di A., Mehta D. & Malik A.B. ROS-activated calcium signaling mechanisms regulating endothelial barrier function. *Cell Calcium* 60, 163–171 (2016).
12. Scioli M.G. et al. Oxidative stress and new pathogenetic mechanisms in endothelial dysfunction: potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets. *J. Clin. Med.* 9, 1995 (2020).
13. Violi F. et al. Nox2 activation in covid-19. *Redox Biol.* 36, 101655 (2020).
14. Didion S.P. Cellular and oxidative mechanisms associated with interleukin-6 signaling in the vasculature. *Int J. Mol. Sci.* 18, 2563 (2017).
15. Noris M., Benigni A. & Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int.* 98, 314–322 (2020).
16. Cugno M. et al. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. *J. Allergy Clin. Immunol.* 146, 215–217 (2020).
17. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal. Infect.* 50, 332–334 (2020).
18. Luo X. et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* 71, 2174–2179 (2020).
19. Devaraj S., Kumaresan P.R. & Jialal I. C-reactive protein induces release of both endothelial microparticles and circulating endothelial cells in vitro and in vivo: further evidence of endothelial dysfunction. *Clin. Chem.* 57, 1757–1761 (2011).
20. Verma S. et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 106, 913–919 (2002).
21. Verma S. et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 105, 1890–1896 (2002).
22. Ohishi M., Yamamoto K., Rakugi H. Angiotensin (1-7) and other angiotensin peptides. *Curr. Pharm. Des.* 2013, 19, 3060–3064.
23. Teuwen L.A.; Geldhof V.; Pasut A.; Carmeliet P. COVID-19: The vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.* 2020, 20, 389–391.
24. Pons S.; Fodil S.; Azoulay E.; Zafrani L. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit. Care* 2020, 24, 353.
25. Okada H.; Yoshida S.; Hara A.; Ogura S.; Tomita H. Vascular endothelial injury exacerbates coronavirus disease 2019: The role of endothelial glycocalyx protection. *Microcirculation* 2020, e12654.
26. Uchimido R.; Schmidt E.P.; Shapiro N.I. The glycocalyx: A novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit. Care* 2019, 23, 16.
27. Yamaoka-Tojo M. Vascular Endothelial Glycocalyx Damage in COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 9712; doi:10.3390/ijms21249712
28. Yamaoka-Tojo M. A note on systemic inflammatory-reactive microvascular endotheliopathy (SIRME): Prevention of cardiovascular disease and COVID-19. *JJCDP* 2020, 55, 1–14.
29. Butler P.J.; Bhatnagar A. Mechanobiology of the abluminal glycocalyx. *Biorheology* 2019, 56, 101–112.
30. Betteridge K.B.; Arkill K.P.; Neal C.R.; Harper S.J.; Foster R.R.; Satchell S.C.; Bates D.O.; Salmon A.H.J. Sialic acids regulate microvessel permeability, revealed by novel in vivo studies of endothelial glycocalyx structure and function. *J. Physiol.* 2017, 595, 5015–5035. [CrossRef] [PubMed]
31. Butler M.J.; Rammath R.; Kadoya H.; Desposito D.; Riquier-Brison A.; Ferguson J.K.; Onions K.L.; Ogier A.S.; ElHegni H.; Coward R.J. et al. Aldosterone induces albuminuria via matrix metalloproteinase-dependent damage of the endothelial glycocalyx. *Kidney Int.* 2019, 95, 94–107.
32. Curry F.E. Layer upon layer: The functional consequences of disrupting the glycocalyx-endothelial barrier in vivo and in vitro. *Cardiovasc. Res.* 2017, 113, 559–561

33. Thi M.M.; Tarbell J.M.; Weinbaum S.; Spray D.C. The role of the glycocalyx in reorganization of the actin cytoskeleton under fluid shear stress: A "bumper-car" model. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004, 101, 16483–16488.
34. Bar A.; Targosz-Korecka M.; Suraj J.; Proniewski B.; Jaszal A.; Marczyk B.; Sternak M.; Przybylo M.; Kurpinska A.; Walczak M. et al. Degradation of Glycocalyx and Multiple Manifestations of Endothelial Dysfunction Coincide in the Early Phase of Endothelial Dysfunction Before Atherosclerotic Plaque Development in Apolipoprotein E/Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient Mice. J. Am. Heart Assoc. 2019, 8, e011171. ]
35. Tang T.H.; Alonso S.; Ng L.F.; Thein T.L.; Pang V.J.; Leo Y.S.; Lye D.C.; Yeo T.W. Increased Serum Hyaluronic Acid and Heparan Sulfate in Dengue Fever: Association with Plasma Leakage and Disease Severity. Sci. Rep. 2017, 7, 46191.
36. Chelazzi C., Villa G., Mancinelli P., De Gaudio A.R., Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. Crit Care 2015;19:26.
37. Hideshi Okada 1, Shozo Yoshida, Akira Hara, Shinji Ogura, Hiroyuki Tomita. Vascular endothelial injury exacerbates coronavirus disease 2019: The role of endothelial glycocalyx protection PULMONARY AND CRITICAL CARE PERSPECTIVES. doi:10.1111/MICC.12654
38. Helen Fogarty 1, Liam Townsend 2, 3, Hannah Morrin1 Persistent Endotheliopathy in the Pathogenesis of Long COVID Syndrome. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 10 August 2021. doi:10.1111/jth.15490
39. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15, 22.02.2022.
40. Hasan K. Siddiqi, Peter Libby, Paul M Ridker. COVID-19 – A vascular disease. Trends in Cardiovascular Medicine 31 (2021) 1–5 <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.10.005>
41. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2010; 53 (12): 2646–2655.
42. V. Masola et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects International angiology: a journal of the International Union of Angiology · June 2014
43. F. Mannello D. Ligi M. canale and J. Raffetto, "Sulodexide Down-Regulates the Release of Cytokines, Chemokines, and Leukocyte Colony Stimulating Factors from Human Macrophages: Role of Glycosaminoglycans in Inflammatory Pathways of Chronic Venous," Current Vascular Pharmacology, vol. 12, no. 1, pp. 173-185, 2014
44. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Epub 2020 Jan 30
45. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines
46. According to Scientific Evidence. Part II. journal of the International Union of Angiology · March 2020 DOI: 10.23736/S0392-9590.20.04388-6]
47. Alejandro J. Gonzalez-Ochoa, Joseph D. Raffetto, Ana G. Hernández, Nestor Zavala, Obed Gutiérrez, Arturo Vargas, Jorge Loustaunau, Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial, Thromb Haemost. 2021 Mar 7. doi: 10.1055/a-1414-5216.

Поступила/Received: 12.12.2021

Принята в печать/Accepted: 15.04.2022

108



### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Татьяна Владимировна Адашева**, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: [adashtv@mail.ru](mailto:adashtv@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

**Елена Ивановна Саморукова**, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: [wlradd@bk.ru](mailto:wlradd@bk.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8912-1348>

**Екатерина Евгеньевна Губернаторова**, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1. E-mail: [creativone@list.ru](mailto:creativone@list.ru)

**Елена Георгиевна Лобанова**, д.м.н., профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1. E-mail: [e.g.lobanova@mail.ru](mailto:e.g.lobanova@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5815-2942>

**Екатерина Игоревна Горюлева**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ЧУОО ВО «Московский медицинский университет «Реавиз». Адрес: 107564, г. Москва, ул. Краснобогатырская, д. 2, стр. 2. E-mail: [ekaterina.gorulyova@gmail.com](mailto:ekaterina.gorulyova@gmail.com)

### ABOUT THE AUTHORS:

**Tatiana Vladimirovna Adasheva**, Dr. med. habil., professor, professor of the Department of polyclinic therapy, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: [adashtv@mail.ru](mailto:adashtv@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

**Elena I. Samorukova**, PhD in Medicine, assistant at the Department of polyclinic therapy, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: [wlradd@bk.ru](mailto:wlradd@bk.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8912-1348>

**Ekaterina E. Gubernatorova**, PhD in Medicine, assistant at the Department of polyclinic therapy, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: [creativone@list.ru](mailto:creativone@list.ru)

**Elena G. Lobanova**, Dr. med. habil., professor of the Department of pharmacology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: [e.g.lobanova@mail.ru](mailto:e.g.lobanova@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5815-2942>

**Ekaterina I. Goruleva**, PhD in Medicine, associate professor of the Department of internal diseases, Moscow Medical University «Reaviz». Address: 107564, Moscow, 2/2 Krasnobogatyrskaya Str. E-mail: [ekaterina.gorulyova@gmail.com](mailto:ekaterina.gorulyova@gmail.com)

© Коллектив авторов, 2022

# ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ E У ПАЦИЕНТА С ЛИМФОМОЙ БЕРКИТТА

Л.Ю. ИЛЬЧЕНКО<sup>1,2,3</sup>, Ф.А. АСАДИ МОБАРХАН<sup>1,4</sup>, А.А. КАРЛСЕН<sup>1</sup>, И.А. ПОТЕМКИН<sup>1,4</sup>, Е.Ю. МАЛИННИКОВА<sup>1,4</sup>, К.К. КЮРЕГЯН<sup>1,4</sup>, М.И. МИХАЙЛОВ<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», г. Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup>ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), г. Москва

<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва



**Аннотация.** В статье представлено описание клинического случая, в котором у пациента с лимфомой Беркитта IVB стадии при проведении курса химиотерапии был впервые обнаружен вирус гепатита E (HEV). Поскольку гиперферментемия у пациента регистрировалась в течение 3 мес, было сделано предположение о наличии у него хронического гепатита E (ХГЕ). На фоне химиотерапии больному был рекомендован прием рибавирина (РБВ), проведено 7 курсов иммуносупрессивной терапии. При исследовании костного мозга, ликвора признаков прогрессирования лимфомы не обнаружено. HEV не определялся, аминотрансферазы находились в пределах нормы. В связи с развитием лейкопении доза РБВ была уменьшена, длительность терапии составила 4 мес. Антитела к HEV в сыворотке крови выявлены не были. Через 2 мес после завершения терапии ХГЕ вновь была отмечена активность аминотрансфераз, а в сыворотке крови и фекалиях пациента выявлен HEV, 3 генотипа. Учитывая рецидив виремии HEV, была возобновлена терапия РБВ длительностью 8 мес. При контрольном исследовании были зарегистрированы нормальные показатели трансаминаз, HEV не обнаружен, впервые выявлены anti-HEV IgM/IgG, что свидетельствовало о достижении полного биохимического и вирусологического ответа. Наблюдение за пациентом продолжено.

**Ключевые слова:** лимфома Беркитта, полихимиотерапия, хронический гепатит E, рибавирин.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Л.Ю. Ильченко, Ф.А. Асади Мобархан, А.А. Карлсен, И.А. Потемкин, Е.Ю. Малинникова, К.К. Кюрегян, М.И. Михайлов. Хронический гепатит E у пациента с лимфомой Беркитта.

Терапия. 2022; 3: 109–115.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.109-115>

## CHRONIC HEPATITIS E IN A PATIENT WITH BURKITT'S LYMPHOMA

ILCHENKO L.YU.<sup>1,2,3</sup>, ASADI MOBARKHAN F.A.<sup>1,4</sup>, KARLSEN A.A.<sup>1</sup>, POTEKIN I.A.<sup>1,4</sup>, MALINNIKOVA E.YU.<sup>1,4</sup>, KYUREGYAN K.K.<sup>1,4</sup>, MIKHAILOV M.I.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

<sup>3</sup>M.P. Chumakov Federal Scientific Center of RAS for Research and Development of Immunobiological Preparations (Institute of Poliomyelitis), Moscow

<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

**Abstract.** The article presents a description of a clinical case in which hepatitis E virus (HEV) was first detected in a patient with stage IVB Burkitt's lymphoma during a course of chemotherapy. Since hyperenzymemia in the patient was recorded for 3 months, it was assumed that he had chronic hepatitis E (CHE). Against the background of chemotherapy, the patient was recommended to take ribavirin (RBV), 7 courses of immunosuppressive therapy were performed. Bone marrow and

cerebrospinal fluid examination showed no signs of lymphoma progression. HEV was not determined, aminotransferases were within normal limits. Due to the development of leukopenia, the dose of RBV was reduced, the duration of therapy was 4 months. Antibodies to HEV were not detected in the blood serum. 2 months after the completion of CHE therapy, aminotransferase activity was again noted, and HEV, genotype 3, was detected in the patient's blood serum and fecal masses. Taking into account the recurrence of HEV viremia, RBV therapy was resumed for 8 months. During the control study, normal transaminase indexes were registered, HEV was not detected, anti-HEV IgM/IgG were detected for the first time, which indicated that a complete biochemical and virological response had been achieved. Patient's monitoring was continued.

**Key words:** Burkitt's lymphoma, polychemotherapy, chronic hepatitis E, ribavirin.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Ilchenko L.Yu., Asadi Mobarkhan F.A., Karlsen A.A., Potemkin I.A., Malinnikova E.Yu., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I. Chronic hepatitis E in a patient with Burkitt's lymphoma. Therapy. 2022; 3: 109–115.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.109-115>

## ВВЕДЕНИЕ

Вирус гепатита E (HEV) был обнаружен в начале 1980-х гг., когда среди ограниченного контингента советских войск была зарегистрирована крупная вспышка острого вирусного гепатита «ни-А, ни-В». Чтобы доказать, что заболевание вызвано неизвестным вирусом, советский ученый М.С. Балаян выпил суммарный образец из фекалий инфицированных солдат, после чего у него развился острый гепатит. С помощью электронной микроскопии в фекалиях исследователя был обнаружен новый вирус [1], геном которого позднее был клонирован и получил название HEV [2].

HEV – это небольшой одноцепочечный РНК-вирус (HEV RNA – рибонуклеиновая кислота вируса гепатита E), относящийся к семейству *Неревигidae*. Существует несколько генотипов HEV: генотипы 1 и 2 выявляются только у человека и распространены преимущественно в эндемичных регионах – жарких странах; генотипы 3 и 4 относятся к антропозоонозным и встречаются как у людей, так и животных.

Инфекция, вызванная HEV, является наиболее распространенной среди острых вирусных гепатитов населения планеты [3–5]. Ежегодно в мире наблюдается не менее 20 млн случаев инфицирования HEV и 60 000 смертей от гепатита E. HEV может служить причиной смерти почти у 30% беременных женщин [6]. Профилактическая вакцина против этой инфекции была разработана, но она лицензирована только в Китае, и по сути в настоящее время не существует эффективного, нетератогенного лечения GE.

Пациенты с острым гепатитом E спонтанно освобождаются от вируса. Однако примерно в 50% случаев у лиц со сниженным иммунитетом, получающих иммуносупрессивную терапию, после трансплантации солидных органов и тканей может развиваться хронический гепатит E (ХГЕ) [7–10], а при прогрессировании заболевания – и цирроз печени (ЦП).

Ниже мы приводим наше клиническое наблюдение больного ХГЕ с лимфомой Беркитта.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

*Пациент Д., 30 лет*, кавказоид, болен с мая 2019 г., когда впервые стал отмечать быструю потерю веса, боли в животе, кашицеобразный стул. *При комплексном обследовании* выявлена опухоль слепой кишки, осложненная инвагинацией и кишечной непроходимостью. Выполнена *лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия* (03.07.2019) с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием слизистой оболочки илеоцекальной области. *Установлен диагноз* лимфомы Беркитта с поражением тонкой и толстой кишки, брыжейки толстой кишки, забрюшинных лимфоузлов, t (8;14) (q24; q32), Ki-67 >98%, стадия IVB.

Гистологических признаков лимфомы в пункте костного мозга не найдено. При проведении *позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ)* 12.07.2019 экстраординарные очаги не обнаружены.

Согласно клиническим рекомендациям, пациенту была начата *полихимиотерапия (ПХТ)* [11], проведение которой осложнилось развитием гепатотоксичности (десятикратное увеличение аминотрансфераз от верхней границы нормы), лабиального герпеса, мукозита в виде эрозивного поражения слизистой оболочки ротовой полости и глотки. Для коррекции нежелательных явлений дополнительно назначались бициклол, адеметионин, орнитин. С целью подавления реактивации герпетической инфекции был рекомендован длительный прием ацикловира (400 мг/сут).

*При контрольной ПЭТ/КТ* (сентябрь, 2020) отмечено прогрессирование процесса с лимфаденопатией в воротах печени, продолжена ПХТ. Сохранялась выраженная гиперферментемия в отсутствие гепатитов В и С (маркеры не обнаруже-

ны). Проведение 4-го курса ПХТ (октябрь, 2020) планировалось с последующей мобилизацией и аферезом стволовых клеток. Впервые **в препаратах аутологичных стволовых клеток обнаружены РНК вируса гепатита E (HEV RNA) и ДНК цитомегаловируса (CMV DNA)**. При ретроспективной оценке анамнеза заболевания, со слов пациента, после первого курса ПХТ в августе 2020 г. имел место эпизод потемнения цвета мочи и желтушности кожных покровов, который не получил должной интерпретации, поскольку пациент не сообщил лечащим врачам об этих симптомах, полагая, что они являются следствием проводимой терапии. С учетом гиперферментемии, регистрируемой в течение 3 мес у пациента с иммунодефицитным состоянием (лимфома) на фоне проводимой ПХТ, нельзя было исключить развитие ХГЕ, CMV-инфекции. Начата терапия рибавирином (РБВ) в дозе 800 мг/сут.

Пациент **получил 7 курсов ПХТ** (июль, 2019 – февраль, 2020). Терапию перенес удовлетворительно. В динамике проводилась ПЭТ/КТ, исследование костного мозга, ликвора. Признаков прогрессирования лимфомы не обнаружено. Однако при **клинико-биохимическом мониторинге** была выявлена выраженная лейкопения (табл.) со снижением содержания лимфоцитов до 9%, периодически наблюдавшаяся ранее в процессе ПХТ. Это послужило основанием для повторного введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) – липэгфилграстима – с целью стимуляции лейкопоэза.

Эта нежелательная реакция, наиболее вероятно, была обусловлена проводимой ПХТ. Не исключено также, что РБВ способствовал развитию лейкопении/лимфоцитопении, хотя среди его негативных эффектов наиболее часто отмечается анемия [12]. Тем не менее, поскольку HEV RNA не определялась (после 4 мес терапии РБВ), а функциональные показатели печени нормализовались, было принято решение снизить дозу РБВ до 400 мг/сут и продолжить прием препарата пациентом еще в течение 8 нед. Anti-HEV IgM/IgG в сыворотке крови обнаружены не были (март, 2020).

Однако через 2 мес после завершения терапии РБВ было вновь отмечено увеличение активности aminotransferaz (см. табл.), а в сыворотке крови и фекалиях пациента выявлена HEV RNA (июль, 2020). Было выполнено секвенирование по Сэнгеру полученной последовательности HEV RNA с использованием набора Applied Biosystems BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit. По результатам секвенирования данный HEV относится к 3-му генотипу.

Учитывая рецидив виремии HEV, была **возобновлена терапия РБВ** в дозе 1000 мг/сут. CMV DNA, антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) обнаружены не были.

Через 10 нед приема РБВ отмечено развитие нормохромной анемии легкой степени тяжести, увеличение содержания неконъюгированного билирубина (см. табл.). Гемолиз эритроцитов был исключен. Проведено **молекулярно-генетическое исследование**, выявившее полиморфизм rs8175347 в гомозиготном состоянии – генотип (ТА)7/(ТА)7, что свидетельствовало о синдроме Жильбера (СЖ). Ранее установлено, что СЖ у пациентов, получающих РБВ, может приводить к развитию нежелательных лекарственных реакций и межлекарственных взаимодействий вследствие нарушения синтеза ферментов, участвующих в их метаболизме; это приводит к повышению содержания билирубина [13]. Доза РБВ у пациента была уменьшена до 800 мг/сут.

Повторный курс РБВ в дозе 1000–800 мг/сут составил 8 мес. **При контрольном исследовании** зарегистрированы нормальные показатели трансаминаз и билирубина, HEV RNA в сыворотке крови и фекалиях пациента не обнаружена. Впервые выявлены anti-HEV IgM/IgG, что свидетельствовало о достижении полного биохимического и вирусологического ответа. Наблюдение за пациентом продолжено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Значительная распространенность ГЕ в мире и серьезные последствия, вызываемые HEV, позволяют отнести эту инфекцию к серьезным, но недооцененным проблемам здравоохранения. У пациентов с ослабленным иммунитетом HEV может вызывать хронический гепатит, с высокой вероятностью – прогрессирование фиброза и, возможно, развитие ЦП [10].

Одно из первых описаний ХГЕ опубликовано в 2007 г. [14]. Авторы исследования протестировали 68 образцов сывороток крови на маркеры вирусов при неуточненной этиологии гепатита. Было выявлено 2 случая инфицирования HEV, один из которых обнаружен у пациента с Т-клеточной лимфомой, получавшего на фоне ПХТ переливания эритроцитарной массы. Установлен редкий для HEV парентеральный путь передачи. У больного наблюдалась длительная, более 6 мес, персистенция вируса (HEV RNA), при гистологическом исследовании в ткани печени была выявлена лимфоидноклеточная инфильтрация и фиброз. При этом пациент оставался негативным по anti-HEV в течение всего периода наблюдения.

В исследовании, проведенном у реципиентов трансплантата солидных органов, было показано, что спонтанный клиренс HEV происходит в течение первых 3 мес после инфицирования [15], а виремия, сохраняющаяся более 3 мес, может свидетельствовать о развитии ХГЕ [10]. Как правило, это пациенты с 3-м генотипом вируса [16]. Среди

Таблица. Данные лабораторного обследования пациента Д. в динамике (2019–2021)

| Показатели/<br>год, месяц                                      | 2019 |      |      |      | 2020 |      |     |      |      |      | 2021 |      |     |     |
|--|------|------|------|------|------|------|-----|------|------|------|------|------|-----|-----|
|  | 07   | 08   | 09   | 10   | 02   | 03   | 05  | 06   | 07   | 08   | 10   | 01   | 02  | 08  |
| Гемоглобин<br>(130–160 г/л)                                    | 128  | 12,4 | 10,6 | 9,2  | 9,0  | 119  |     | 136  | 143  | 130  | 104  |      |     |     |
| Эритроциты<br>( $4 \times 10^{12}$ –<br>$5 \times 10^{12}$ /л) | 4,3  | 4,27 | 3,8  | 3,7  | 3,0  | 3,82 |     | 4,58 | 4,95 | 4,46 | 3,9  |      |     |     |
| Лейкоциты<br>( $4 \times 10^9$ – $9 \times 10^9$ /л)           | 6,4  | 5,58 | 1,2  | 10,9 | 1,1  | 4,15 |     | 2,93 | 2,8  | 3,02 | 6,45 | 3,48 |     |     |
| АЛТ<br>(7,0–35 Е/л)  | 115  | 350  | 604  | 196  | 39   | 28   | 70  | 175  | 105  | 53   | 36   |      |     |     |
| АСТ<br>(8–40 Е/л)  | 124  | 400  | 291  | 62   | 42   | 20   | 69  | 83   | 52   | 29   | 32   |      |     |     |
| ГГТП<br>(10–42 Е/л)  | 132  | 252  | 430  | 457  | 64   |      | 52  |      | 94   |      | 46   |      |     |     |
| Билирубин<br>(5–20,5<br>мкмоль/л)                              | 16   | 32   | 37,7 | 34   | 18   |      |     |      |      |      |      | 36   |     |     |
| CMV DNA  |      |      |      | Пол  |      |      |     |      |      |      |      | Отр  |     |     |
| HEV RNA<br>в стволовых<br>клетках                              |      |      |      | Пол  |      |      |     |      |      |      |      |      |     |     |
| HEV RNA<br>в сыворотке   |      |      |      |      | Отр  |      |     |      | Пол  | Пол  | Пол  | Отр  | Отр | Отр |
| HEV RNA<br>в фекалиях  |      |      |      |      |      |      |     |      |      | Пол  | Пол  | Отр  | Отр | Отр |
| Anti-HEV IgM/<br>IgG   |      |      |      |      |      | Отр  | Отр |      | Отр  |      |      |      | Пол | Пол |
| Рибавирин,<br>мг/сут   |      |      |      | 800  | 400  | 400  | 400 |      |      | 1000 | 800  | 800  | 800 |     |

**Примечание:** АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; CMV DNA – ДНК цитомегаловируса; HEV RNA – РНК вируса гепатита E; отр – отрицательно; пол – положительно.

факторов риска развития ХГЕ указаны иммуносупрессивные состояния, трансплантация органов, низкое количество лимфоцитов при постановке диагноза, применение такролимуса [17].

РБВ служит препаратом выбора в лечении ХГЕ, однако его эффективность не оценивалась в плацебо-контролируемых исследованиях [18, 19]. Не отмечено различия в сроках формирования устойчивого вирусологического ответа (УВО) у тех, кто получал РБВ в течение 3 или  $\geq 6$  мес. Метаанализ, включивший 395 пациентов, показал, что сокращение приема иммуносупрессивных препаратов, а также терапия РБВ индуцируют клиренс HEV у 32 и 78% пациентов соответственно [20]. Было также установлено, что снижение концентрации HEV RNA  $\geq 0,5 \log_{10}$  МЕ/мл на седьмой день

терапии РБВ является положительным прогностическим фактором развития УВО [19]. Напротив, определение вируса в фекалиях при не обнаруживаемой HEV RNA в сыворотке крови ассоциировалось с повышенным риском развития виремии после прекращения приема РБВ [21].

Поиск предикторов прогрессирования фиброза также показал, что у иммунокомпрометированных пациентов с ВИЧ-инфекцией определенное значение в развитии ХГЕ имеет снижение количества CD8+ [22].

В недавно выполненном исследовании отмечено увеличение гетерогенности HEV на фоне приема РБВ, что, по-видимому, может приводить к резистентности или рецидивам инфекции [23, 24]. Глубокое секвенирование выявило несколько

мутаций HEV RNA. Так, мутация G1634R в полимеразе HEV, возможно, повышает репликативную компетентность генома HEV и, как было показано, придает устойчивость к лечению РБВ [24], которая преодолевается при увеличении дозы препарата или продолжительности терапии [25].

Установлено, что резистентность к РБВ связана с ассоциацией мутаций Y1320H, K1383N и G1634R в вирусной полимеразе HEV, а также со вставкой в HVR, содержащей дубликацию и фрагмент полимеразы [26].

До сих пор неизвестны оптимальные дозы и длительность лечения РБВ. Препарат может вызывать нежелательные явления в виде развития дозозависимой анемии, сухого кашля, кожной сыпи, повреждения почек, что требует проведения тщательного мониторинга при его использовании. Кроме того, РБВ обладает высокой тератогенностью и не может применяться у определенных групп пациентов (в частности, у беременных женщин, инфицированных 1-м генотипом HEV). При наличии противопоказаний к приему РБВ в качестве меры снижения вирусности

у пациентов с ХГЕ может быть рекомендовано уменьшение дозы иммуносупрессивных препаратов [25]. Для лечения ХГЕ также предлагается использование сочетания РБВ с интерферонами, софосбувиром [27, 28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами впервые описан случай ХГЕ на территории России. Несмотря на то что случаи острой инфекции HEV часто проходят бессимптомно, пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют более высокий риск развития хронической инфекции, вызванной HEV, и это может приводить к тяжелым поражениям печени. Поскольку у таких пациентов нередко антитела к HEV не детектируются, единственным надежным диагностическим тестом служит обнаружение HEV RNA, а применение РБВ – предпочтительным методом противовирусного лечения. Продолжительность терапии должна определяться мониторингом наличия HEV RNA в образцах сыворотки крови и фекалиях [9, 18, 29].



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S. et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*. 1983; 20(1): 23–31. <https://dx.doi.org/10.1159/000149370>.
2. Reyes G.R., Purdy M.A., Kim J.P. et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science*. 1990; 247(4948): 1335–39. <https://dx.doi.org/10.1126/science.2107574>.
3. Khuroo M.S. Discovery of hepatitis E: The epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res*. 2011; 161(1): 3–14. <https://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2011.02.007>.
4. Albano L., Vasco M., Benincasa G. et al. Pathogenic mechanisms and current epidemiological status of HEV infection in asymptomatic blood donors and patients with chronic diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38(7): 1203–9. <https://dx.doi.org/10.1007/s10096-019-03534-x>.
5. Lhomme S., Marion O., Abravanel F. et al. Clinical manifestations, pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infections. *J Clin Med*. 2020; 9(2): 331. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9020331>.
6. Khuroo M.S., Khuroo M.S. Hepatitis E: An emerging global disease – from discovery towards control and cure. *J Viral Hepat*. 2016; 23(2): 68–79. <https://dx.doi.org/10.1111/jvh.12445>.
7. Gonzalez Tallo A.I., Vicente V.M., Lindemann M.L.M. [Chronic hepatitis E]. *Med Clin (Barc)*. 2012; 138(2): 69–72. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2011.02.003>. [Article in Spanish].
8. Pischke S., Peron J-M., von Wulffen M. et al. Chronic hepatitis E in rheumatology and internal medicine patients: A retrospective multicenter European cohort study. *Viruses*. 2019; 11(2): 186–96. <https://dx.doi.org/10.3390/v11020186>.
9. Hansrivijit P., Trongtorsak A., Puthenpura M.M. et al. Hepatitis E in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2021; 27(12): 1240–54. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v27.i12.1240>
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. 2018; 68(6): 1256–71. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.005>.
11. Клинические рекомендации. Лимфома Беркитта у взрослых. Национальное гематологическое общество. Российское профессиональное общество онкогематологов. 2016. Доступ: 2018/06/Limfoma-Berkitta-u-vzroslyh.pdf (дата обращения – 12.03.2022). [Clinical guidelines. Adult Burkitt's lymphoma. National Hematology Society. Russian Oncohematologists Society. URL: 2018/06/Limfoma-Berkitta-u-vzroslyh.pdf (date access – 12.03.2022). (In Russ.)].
12. Thomas E., Ghany M.G., Liang T.J. The application and mechanism of action of ribavirin in therapy of hepatitis C. *Antivir Chem Chemother*. 2012; 23(1): 1–12. <https://dx.doi.org/10.3851/IMP2125>.
13. Deterding K., Grungreiff K., O Lankisch T. et al. Gilbert's syndrome and antiviral therapy of hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2009; 8(3): 246–50.
14. Tamura A., Shimizu Y.K., Tanaka T. et al. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood trans-fusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatol Res*. 2007; 37(2): 113–20. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1872-034X.2007.00024.x>.
15. Kamar N., Rostaing L., Legrand-Abravanel F., Izopet J. How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? *Am J Transplant*. 2013; 13(7): 1935–36. <https://dx.doi.org/10.1111/ajt.12253>.
16. Gerolami R., Moal V., Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med*. 2008; 358(8): 859–60. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc0708687>.
17. Kamar N., Garrouste C., Haagsma E.B. et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*. 2011; 140(5): 1481–89. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.050>.
18. Rivero-Juarez A., Vallejo N., Lopez-Lopez P. et al. Ribavirin as a first treatment approach for hepatitis E virus infection in transplant recipient patients. *Microorganisms*. 2020; 8(1): 51–64. <https://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8010051>.

19. Kamar N., Lhomme S., Abravanel F. et al. An early viral response predicts the virological response to ribavirin in hepatitis E virus organ transplant patients. *Transplantation* 2015; 99(10): 2124–31. <https://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000850>.
20. Gorris M., van der Lecq B.M., van Erpecum K.J., de Bruijne J.J. Treatment for chronic hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Viral Hepat.* 2021; 28(3): 454–63. <https://dx.doi.org/10.1111/jvh.13456>.
21. Abravanel F., Lhomme S., Rostaing L. et al. Protracted fecal shedding of HEV during ribavirin therapy predicts treatment relapse. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(1): 96–99. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu742>.
22. Soon Ch.F., Behrendt P., Todt D. et al. Defining virus-specific CD8+ TCR repertoires for therapeutic regeneration of T cells against chronic hepatitis E. *J Hepatol.* 2019; 71(4): 673–84. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.005>.
23. Debing Y., Gisa A., Dallmeier K. et al. A mutation in the hepatitis E virus RNA polymerase promotes its replication and associates with ribavirin treatment failure in organ transplant recipients. *Gastroenterology.* 2014; 147(5):1008–11.e7; quiz e15–6. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.040>.
24. Todt D., Gisa A., Radonic A. et al. In vivo evidence for ribavirin-induced mutagenesis of the hepatitis E virus genome. *Gut.* 2016; 65(10): 1733–43. <https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311000>.
25. LeDesma R., Nimgaonkar I., Ploss A. Hepatitis E virus replication. *Viruses.* 2019; 11(8): 719–21. <https://dx.doi.org/10.3390/v11080719>.
26. Primadharsini P.P., Nagashima S., Okamoto H. Genetic Variability and Evolution of Hepatitis E Virus. *Viruses.* 2019; 11(5):456. <https://dx.doi.org/10.3390/v11050456>.
27. Horvatits T., zur Wiesch J.S., Lutgehetmann M. et al. The clinical perspective on hepatitis E. *Viruses.* 2019; 11(7): 617–36. <https://dx.doi.org/10.3390/v11070617>.
28. Fraga M., Gouttenoire J., Sahli R. et al. Sofosbuvir add-on to ribavirin for chronic hepatitis E in a cirrhotic liver transplant recipient: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19(1): 76–78. <https://dx.doi.org/10.1186/s12876-019-0995-z>.
29. Melgaco J.G., Gardinali N.R., da Motta de Mello V. et al. Hepatitis E: Update on prevention and control. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 5769201. <https://dx.doi.org/10.1155/2018/5769201>.

Поступила/Received: 24.12.2021

Принята в печать/Accepted: 05.04.2022



### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Людмила Юрьевна Ильченко**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», профессор кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории моделирования иммунобиологических процессов ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). Адрес: 115516, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26. E-mail: [ilchenko-med@yandex.ru](mailto:ilchenko-med@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

**Федор Алиевич Асади Мобархан**, научный сотрудник Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, к. 2. E-mail: [1amfa@bk.ru](mailto:1amfa@bk.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1838-8037>

**Анастасия Андреевна Карлсен**, ведущий специалист лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Адрес: 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5А. E-mail: [karlsen12@gmail.com](mailto:karlsen12@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6013-7768>

**Илья Александрович Потемкин**, к.м.н., научный сотрудник Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, к. 2. E-mail: [axi0ma@mail.ru](mailto:axi0ma@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7559-4219>

**Елена Юрьевна Малинникова**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Адрес: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38. E-mail: [malinacgb@mail.ru](mailto:malinacgb@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5501-5707>

**Карен Каренович Кюрегян**, д.б.н., профессор РАН, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, к. 2. E-mail: [karen-kyuregyan@yandex.ru](mailto:karen-kyuregyan@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3599-117X>

**Михаил Иванович Михайлов**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, зав. лабораторией вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, к. 2. E-mail: [michmich2@yandex.ru](mailto:michmich2@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>

### ABOUT THE AUTHORS:

**Lyudmila Yu. Ilchenko**, Dr. med. habil., professor, leading researcher at the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, professor of the Department of hospital therapy named after G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, leading researcher at the Laboratory for modeling immunobiological processes, M.P. Chumakov Federal Scientific Center of RAS for Research and Development of Immunobiological Preparations (Institute of Poliomyelitis). Address: 115516, Moscow, 26 Bakinskaya Str. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

**Fedor A. Asadi Mobarkhan**, researcher at Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, researcher at the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Address: 125284, Moscow, 7/2 2nd Botkinskiy Drive. E-mail: 1amfa@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1838-8037>

**Anastasia A. Carlsen**, leading specialist at the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Address: 105064, Moscow, 5A Maliy Kazenniy Lane. E-mail: karlsen12@gmail.com.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6013-7768>

**Ilya A. Potemkin**, PhD in Medicine, researcher at Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, researcher at the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Address: 125284, Moscow, 7/2 2nd Botkinskiy Drive. E-mail: axi0ma@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7559-4219>

**Elena Yu. Malinnikova**, Dr. med. habil., professor, head of the Department of virology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, leading researcher at the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Address: 125445, Moscow, 19/38 Belomorskaya Str. E-mail: malinacgb@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5501-5707>

**Karen K. Kyureghyan**, Dr. habil. biol., professor of RAS, chief researcher at Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, chief researcher at the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Address: 125284, Moscow, 7/2 2nd Botkinskiy Drive. E-mail: karen-kyureghyan@yandex.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3599-117X>

**Mikhail I. Mikhailov**, Dr. med. habil., professor, corresponding member of RAS, scientific director of Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Address: 125284, Moscow, 7/2 2nd Botkinskiy Drive. E-mail: michmich2@yandex.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>

© Коллектив авторов, 2022

# ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Н.Г. ПОТЕШКИНА<sup>1, 2</sup>, Е.А. КОВАЛЕВСКАЯ<sup>1, 2</sup>, Я.Р. ШАШКИНА<sup>2</sup>, И.А. ВДОВЕНКО<sup>2</sup>, Д.В. ФЕТЦЕР<sup>2</sup>, А.А. КАРАСЕВ<sup>1</sup>, Н.С. КРЫЛОВА<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»



**Аннотация.** Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, часто приводит к тромботическим осложнениям, в том числе в коронарных артериях. Тромбоз коронарных артерий может наблюдаться как в интактных сосудах, так и в сосудах с атеросклеротическим поражением стенок. В статье представлены 2 клинических наблюдения развития острого коронарного синдрома с различным течением и исходами заболевания у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

**Ключевые слова:** COVID-19, острый коронарный синдром, коронароангиография.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Н.Г. Потешкина, Е.А. Ковалевская, Я.Р. Шашкина, И.А. Вдовенко, Д.В. Фетцер, А.А. Карасев, Н.С. Крылова. Острый коронарный синдром у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Терапия. 2022; 3: 116–125.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.116-125>

116

## ACUTE CORONARY SYNDROME IN PATIENTS WITH COVID-19-ASSOCIATED PNEUMONIA

POTESHKINA N.G.<sup>1,2</sup>, KOVALEVSKAYA E.A.<sup>1,2</sup>, SHASHKINA YA.R.<sup>2</sup>, VDOVENKO I.A.<sup>2</sup>, FETZER D.V.<sup>2</sup>, KARASEV A.A.<sup>1</sup>, KRYLOVA N.S.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 52 of Moscow Healthcare Department

**Abstract.** SARS-CoV-2 infection often leads to thrombotic complications, including complications in the coronary arteries. Thrombosis of the coronary arteries can be observed both in intact vessels and in vessels with atherosclerotic lesions of the walls. The article presents 2 clinical observations of the development of acute coronary syndrome with different course and outcomes of the disease in patients with COVID-19-associated pneumonia.

**Key words:** COVID-19, acute coronary syndrome, coronary angiography.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Poteshkina N.G., Kovalevskaya E.A., Shashkina Ya.R., Vdovenko I.A., Fetzer D.V., Karasev A.A., Krylova N.S. Acute coronary syndrome in patients with COVID-19-associated pneumonia. Therapy. 2022; 3: 116–125.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.116-125>

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время накоплены данные о связи между коронавирусной инфекцией (COVID-19) и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Известно, что повреждение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 многофакторно и происходит как вследствие прямого воздействия вируса на элементы этой системы, так и опосредованно [1].

Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, предрасполагает к тромботическим осложнениям в венозном и в артериальном русле из-за чрезмерного воспаления, эндотелиальной дисфункции, активации тромбоцитов и нарушений коагуляции/фибринолиза; следовательно, потенциально это может вызвать разрушение атеросклеротических бляшек и усиленное тромботическое наложение, приводящее к инфаркту миокарда (ИМ) [2]. Развитие острого ИМ у пациентов с коронавирусной инфекцией усложняет лечение и ассоциировано с более высоким риском летальности [3]. В настоящей статье мы приводим описание двух клинических случаев развития ИМ у пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ № 1

У пациента К., 43 лет, на основании клинической картины, положительного ПЦР-теста и данных мультиспиральной компьютерной томо-

графии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) был установлен диагноз: коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1). Осложнения: двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония (J18.8). Дыхательная недостаточность (ДН) 0–I.

**Результаты МСКТ ОГК при поступлении:** очаги «матового стекла», расположенные периферически с двух сторон, объем поражения легких 20%, объем здоровой ткани 80%. КТ-паттерн 1-й степени тяжести (рис. 1А).

Лечение проводилось амбулаторно согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России от 17.11.2021, версия 13.1 [4].

На 14-е сутки заболевания у пациента впервые развился **интенсивный болевой синдром** давящего, сжимающего характера в грудной клетке длительностью более 20 мин, сопровождающийся слабостью. Пациент был госпитализирован.

Данные электрокардиограммы (ЭКГ) при поступлении: синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений (ЧСС) 100/мин. Элевация сегмента ST I, II, III, aVF, V2-V6, формирование патологического зубца Q V4-V6 (рис. 2А).

**По данным лабораторных исследований:** выраженный синдром системной воспалительной реакции (ССВР) в виде повышения уровня С-реактивного белка (СРБ) до 97,53 мг/л, лейкоцитов – до  $21,3 \times 10^9$ /л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – до 787 ЕД/л, а также значительное повышение уровня тропонина I – до 107 нг/мл (табл. 1).

Таблица 1. Лабораторные данные пациента К.

| Параметры            | На момент госпитализации | Через сутки госпитализации | При выписке | Референсные значения |
|----------------------|--------------------------|----------------------------|-------------|----------------------|
| Лейкоциты, $10^9$ /л | 20,5                     | 21,3                       | 8,9         | 4–9                  |
| СРБ, мг/л            | 37,67                    | 97,53                      | 3,53        | 0–6,0                |
| ЛДГ, ЕД/л            | 787,0                    | 740,4                      | 258,9       | 0–248                |
| Фибриноген, г/л      | 5,35                     | 6,31                       | 4,23        | 2,76–4,71            |
| Тропонин, нг/мл      | 107,0                    | 74,1                       | 0,1         | <0,2                 |

**Примечание:** СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента К.

А – при поступлении



Б – при выписке

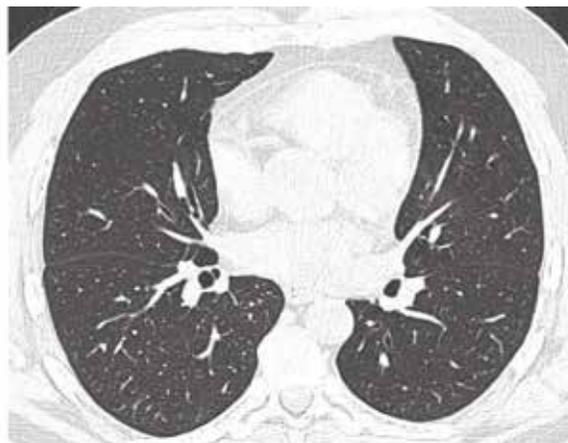
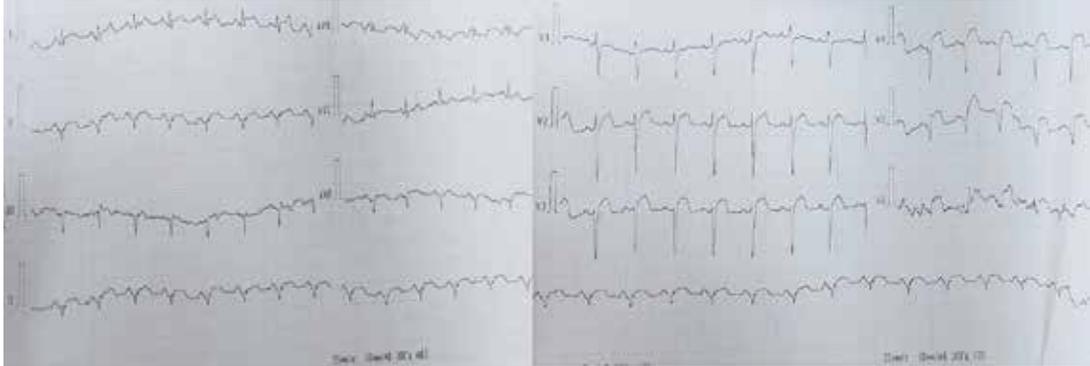
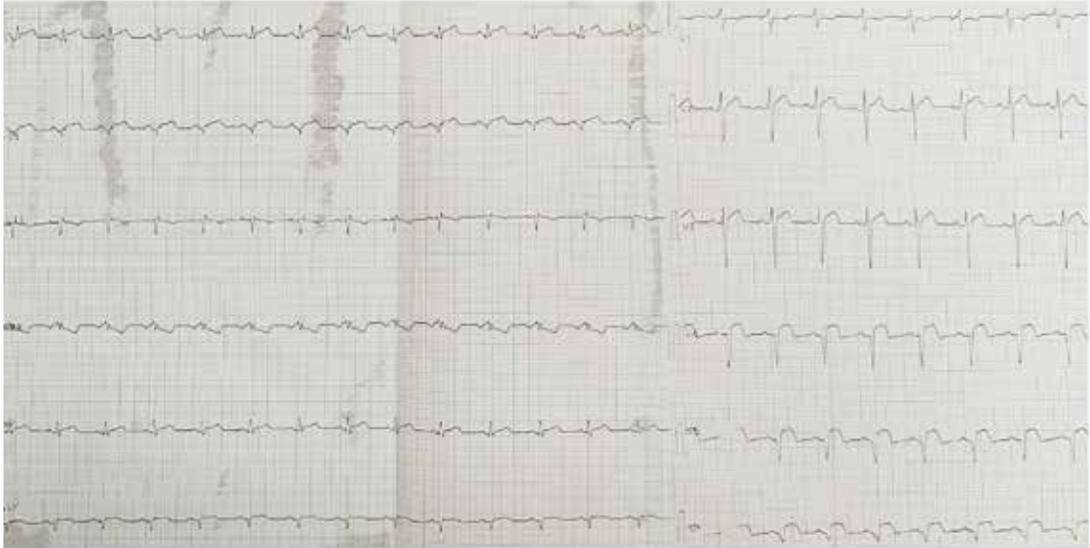


Рис. 2. Электрокардиограмма (ЭКГ) пациента К.

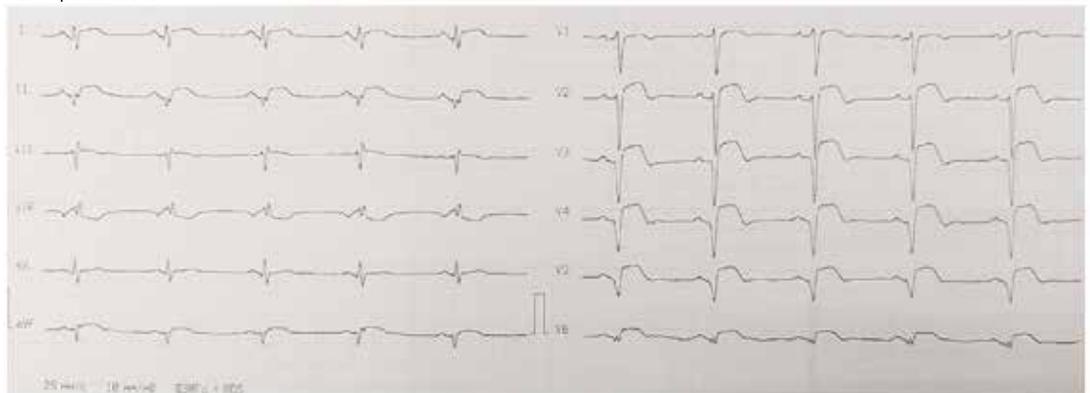
А – при поступлении



Б – после проведения коронароангиографии



В – при выписке



На основании клинической картины, ЭКГ и лабораторных данных пациенту поставлен диагноз «ишемическая болезнь сердца (ИБС)». Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) переднеперегородочной локализации с распространением на верхушку.

По экстренным показаниям проведена коронароангиография (КАГ; рис. 3).

**Результаты КАГ:** тип коронарного кровоснабжения правый. Левая коронарная артерия (ЛКА):

изменения в виде неровности контуров. Ствол ЛКА: в проксимальной трети ствола имеется дефект контрастирования по типу пристеночного тромба с элементами флотации, кровотоков ТИМІЗ (см. рис. 3А). Передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА), интермедиарная артерия (ИА) и огибающая артерия (ОА): без ангиографически значимого стенозирования. Правая коронарная артерия (ПКА): изменения в виде неровности контуров, без ангиографически значимого стенозирования.

Рис. 3. Коронароангиография пациента К.

А – тромб в проксимальной трети ствола ЛКА      Б – ствол ЛКА без тромботических масс



Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия.

Согласно клиническим рекомендациям [5], учитывая наличие пристеночного тромбоза ствола ЛКА с замедлением коронарного кровотока на фоне отсутствия атеросклеротического поражения коронарных артерий, консилиумом **принято решение об интракоронарном введении ингибиторов гликопротеиновых Пв/Ша рецепторов тромбоцитов.**

Дальнейшее лечение ИМ выполнялось в соответствии с рекомендациями Минздрава России «Острый ИМ с подъемом сегмента ST» [5]. На фоне проведенной терапии отмечена положительная клиничко-лабораторная динамика: стойкая нормализация температуры и регресс маркеров ССВР. Кроме этого, наблюдалась **положительная динамика по МСКТОГК** в виде уменьшения плотности очагов «матового стекла», объем поражения легких менее 10%, объем здоровой ткани более 90%, регресс гиповентиляционных изменений в нижних долях (см. рис. 1Б).

Болевой синдром за грудиной не рецидивировал. В лабораторных данных отмечалось снижение уровня тропонина I с 107,0 до 74,1 нг/мл и в дальнейшем до 0,1 нг/мл (см. табл. 1). После КАГ с интракоронарным введением ингибиторов гликопротеиновых Пв/Ша рецепторов тромбоцитов на ЭКГ наблюдался регресс элевации сегмента ST и формирование патологического зубца Q в I, II, III, aVF, V2–V6 (см. рис. 2Б).

Согласно клиническим рекомендациям, при отсутствии рецидива болевых синдромов, отри-

цательной динамики ЭКГ и стабильных показателей гемодинамики ангиографический контроль осуществлялся через 48 ч. **На контрольной КАГ** наблюдалась положительная динамика: ствол ЛКА не изменен, тромботические массы не визуализировались (см. рис. 3Б).

Несмотря на положительную динамику по данным КАГ, **на ЭКГ (перед выпиской)** сохранялась элевация сегмента ST в I, II, III, aVF, V2–V6, QS в II, aVF, V3–V5 (см. рис. 2Б). **По данным эхокардиографии (ЭхоКГ)** отмечалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до 45–48% с нарушением его локальной сократимости: акинез верхушки циркулярно, вероятно, с формированием аневризмы.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап лечения с рекомендациями по дальнейшему лечению ИМпСТ и реабилитации после перенесенной коронавирусной инфекции.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ № 2

**Пациенту П., 59 лет,** без коронарного анамнеза, коморбидной патологии на основании клинической картины, положительного ПЦР-теста и данных МСКТ ОГК **верифицирован диагноз:**

- основной: коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован, средней степени тяжести;
- осложнение: внебольничная двусторонняя пневмония, ДН I ст.

**Наблюдалось тяжелое течение заболевания,** которое проявлялось клинически рецидивирующей фебрильной лихорадкой до 39,2 °С, интоксикационным синдромом, прогрессирующей ДН.

**По данным лабораторных исследований** – выраженный ССВР в виде повышения СРБ до 114,32 мг/л, лимфопении – до  $0,3 \times 10^9$ /л, лейкопении –  $1,3 \times 10^9$ /л. Кроме этого, наблюдалось увеличение уровня ЛДГ – максимально до 968,9 Ед/л и гиперфибриногенемия – до 7,02 г/л (табл. 2).

**Результаты МСКТ ОГК:** очаги «матового стекла», расположенные периферически с двух сторон. В дебюте объем поражения 30%, объем здоро-

Таблица 2. Лабораторные данные пациента П.

| Параметры            | На момент госпитализации | На 5-е сутки госпитализации | На 10-е сутки госпитализации | Референсные значения |
|----------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------|
| Лейкоциты, $10^9$ /л | 3,3                      | 1,3                         | 3,7                          | 4–9                  |
| Лимфоциты, $10^9$ /л | 0,6                      | 0,4                         | 0,4                          | 1,2–3,0              |
| СРБ, мг/л            | 114,32                   | 10,71                       | 3,18                         | 0–6,0                |
| ЛДГ, Ед/л            | 333,3                    | 822,2                       | 968,9                        | 0–248                |
| Фибриноген, г/л      | 7,02                     | 3,29                        | 2,49                         | 2,76–4,71            |

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

вой ткани 70%. КТ-паттерн 2-й степени тяжести (рис. 4А).

**Данные ЭКГ на момент поступления:** синусовый ритм, ЧСС 67/мин (электрическая ось сердца ЭОС) не отклонена, QTc 388 мс (рис. 5А).

Данные ЭхоКГ при поступлении: ФВ 55%, зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Диастолическая дисфункция ЛЖ по типу псевдонормализации. Незначительная симметричная гипертрофия ЛЖ: толщина задней стенки (ТЗС) 1,2 см, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) 1,2 см. Полости сердца не расширены. Сократимость правого желудочка сохранена.

Лечение проводилось в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России от 07.05.2021, версия 11 [6].

В связи с тяжелым течением заболевания пациенту проводилась **непрерывная инфузия гепарина через перфузор** под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) каждые 6 ч с целевыми значениями (1,5–2 нормы). Несмотря на проводимую терапию, отмечалась **отрицательная динамика в виде прогрессирования вирусной пневмонии**. По данным МСКТ ОГК, наблюдалось увеличение объема поражения легочной ткани более 80%, объем здоровой ткани составил менее 20%. КТ-паттерн 4-й степени (см. рис. 4Б). Клинически прогрессировала ДН, сатурация на воздухе снизилась до 80%, однако полностью компенсировалась низкопоточной оксигенотерапией (до 20 л/мин).

На 10-е сутки лечения у пациента впервые развился **ангинозный приступ за грудиной длительностью 15 мин**. На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 70/мин. Появилась элевация сегмента ST в II, III, aVF, V5–V6 с реципрокной депрессией ST в I, aVL, V1–V3 (см. рис. 5Б). В лабораторных данных отмечалось повышение тропонина I до 150 нг/мл (референсное значение <0,2 нг/мл).

На основании клинической картины, ЭКГ и лабораторных данных **верифицирован ИМnST** нижней и боковой стенок. Проведена **экстренная КАГ** (рис. 6): тип коронарного кровоснабжения сбалансированный. Ствол ЛКА не изменен. ПМЖА: в проксимальном сегменте ПМЖА имеется 40% эксцентрический стеноз. ОА: без ангиографически значимого стенозирования. ПКА: в проксимальном сегменте неровности контуров, в среднем сегменте тандемный эксцентрический стеноз с максимальной степенью сужения просвета артерии 20 и 30%. Дистальнее, в среднем сегменте ПКА имеются ангиографические признаки rekanализированного тромба с сужением просвета артерии до 99%, тромботическая окклюзия заднебоковой ветви (ЗБВ) ПКА (см. рис. 6А).

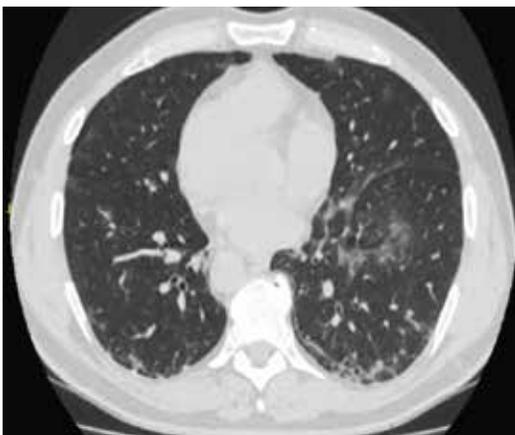
**Выполнена тромбаспирация из ПКА и ЗБВ со стентированием ПКА** (стент с лекарственным покрытием Abbott XIENCE 3,5×23 мм). Просвет среднего сегмента ПКА восстановлен, без признаков диссекции интимы, кровотоков по ПКА – TIMI3 (см. рис. 6Б). В связи с сохраняющейся дистальной эмболической окклюзией ветвей крупной ЗБВ выполнено **интракоронарное введение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов**. Дальнейшее лечение ИМ выполнялось согласно рекомендациям Минздрава России «Острый ИМ с подъемом сегмента ST» [5].

**На ЭКГ, выполненной после КАГ:** ритм синусовый, ЧСС 66/мин. Наблюдалась резолуция сегмента ST более 50% во II, III, aVF, V5–V6, появление QS во II, III, aVF, регресс реципрокной депрессии ST в I, aVL (см. рис. 5В). По данным ЭхоКГ в динамике появилось нарушение локальной сократимости ЛЖ: гипокинез базального и среднего сегмента задней стенки, акинез базального и гипокинез среднего и апикального сегментов нижней стенки, гипокинез заднебазального сегмента МЖП. ФВ ЛЖ 55%.

120

Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента П.

А – в дебюте заболевания



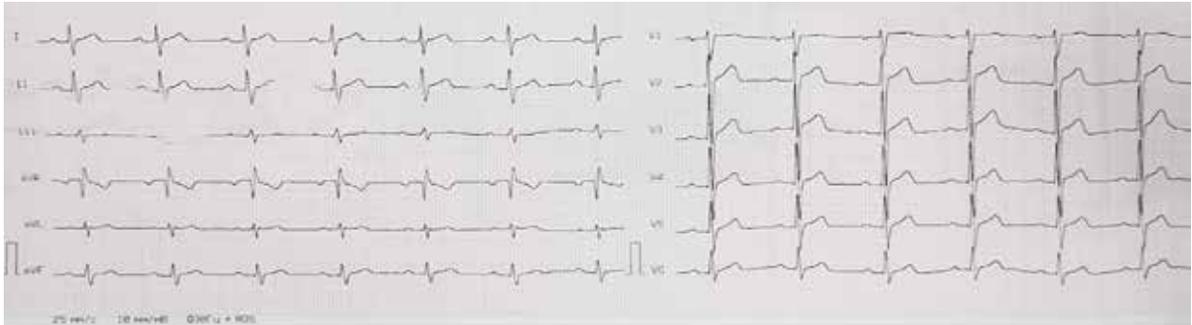
Б – прогрессирование пневмонии, ОРДС



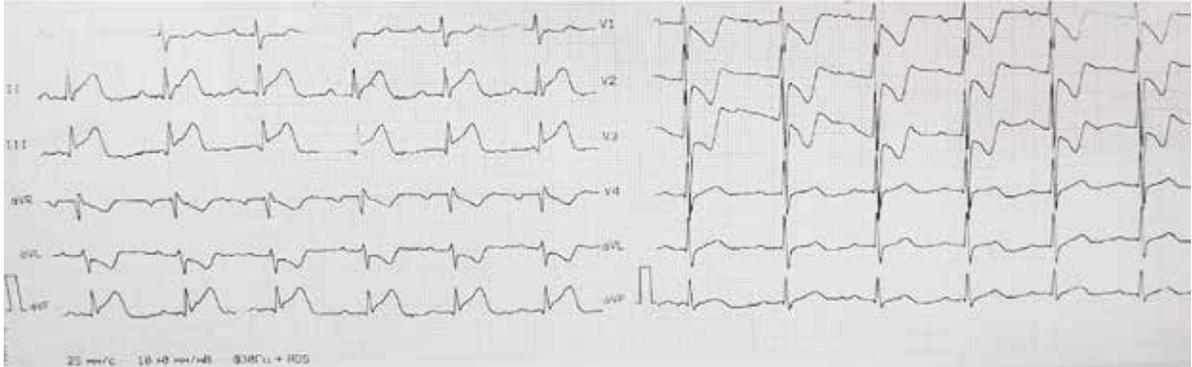
Примечание: ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

Рис. 5. Электрокардиограмма (ЭКГ) пациента П.

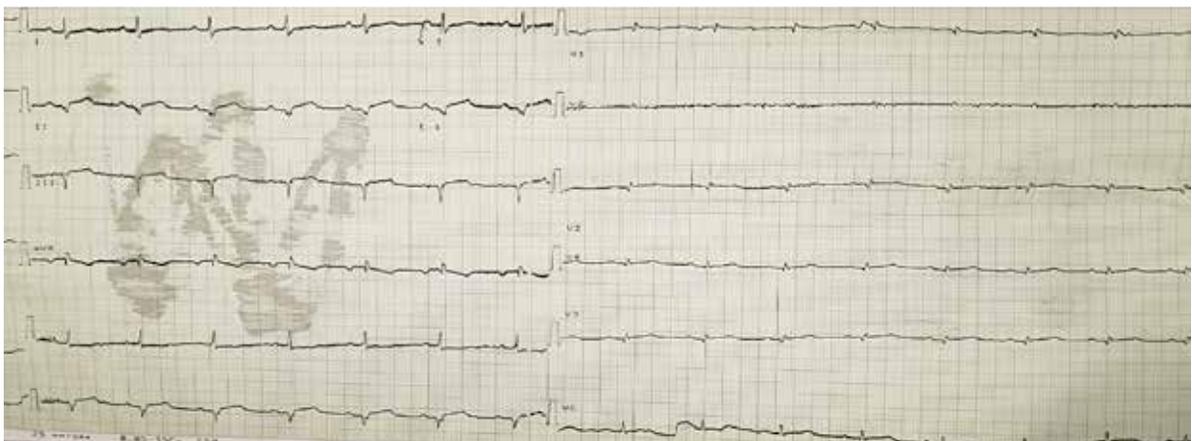
А – ЭКГ на момент поступления



Б – ЭКГ на момент болевого синдрома



В – после проведения коронароангиографии



Г – после электроимпульсной терапии

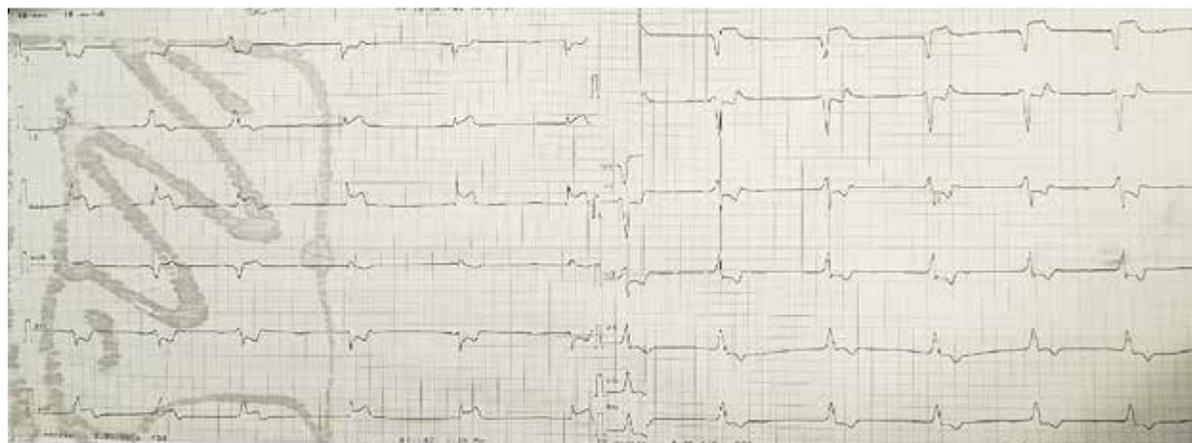
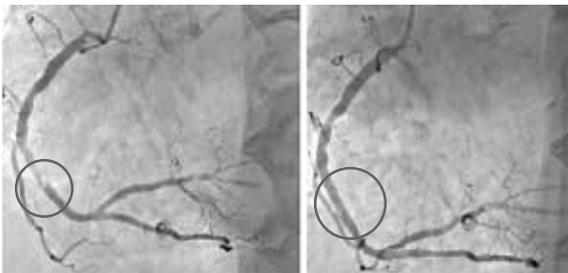


Рис. 6. Коронароангиография пациента П.

А – ПКА – реканализированный тромб      Б – после тромбаспирации, стентирования ПКА



Примечание: ПКА – правая коронарная артерия.

В дальнейшем ангинозные приступы не рецидивировали, однако у пациента прогрессировала ДН с десатурацией до 74% на атмосферном воздухе, в связи с чем ему проводилась высокопоточная оксигенотерапия 60 л/мин.

Через сутки от ИМ у пациента развилась *желудочковая тахикардия с падением гемодинамики*. Выполнена электроимпульсная терапия, после которой на ЭКГ зарегистрирована АВ-блокада III степени с частотой желудочковых сокращений 43/мин. Кроме этого, наблюдалась элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF (см. рис. 5Г). Верифицирован *рецидив ИМпST в бассейне ПКА*. С учетом нарушений гемодинамики начата вазопрессорная поддержка и *установка временного электрокардиостимулятора* (ВЭКС), однако во время его постановки развилась асистолия. *Резанимационные мероприятия*, проведенные в полном объеме в течение 30 мин, *без эффекта*.

На секцию был *сформулирован диагноз*:

- основной: новая коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован ПЦР, МСКТ ОГК), крайне тяжелое течение;
- конкурирующий: ИБС, острый ИМпST нижней, боковой локализации. КАГ: тромбаспирация из ПКА, тромбаспирация из ЗБВ ПКА, балонная ангиопластика и стентирование ПКА. Рецидив ИМ;
- фоновое заболевание: гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 1-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4;
- осложнение: внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония (КТ 4-й степени), тяжелая. ДН III степени. Острая сердечная недостаточность по Killip IV. Нарушение ритма и проводимости сердца: пароксизм желудочковой тахикардии. AV блокада III степени.

*Данные аутопсии*: миокард задней стенки ЛЖ на всю толщину от основания до нижней трети (на участке 8×3 см) желтоватого цвета с диффузными кровоизлияниями темно-красного цвета. Интима коронарных артерий со множественными кальцинированными бляшками, суживающими просвет артерий на 2/3, в просвете правой коронарной

артерии – стент с наложениями сгустков крови, на интима коронарной артерии вблизи стента – белесоватый шероховатый плотно спаянный тромб, закрывающий просвет коронарной артерии на 1/3.

Таким образом, у пациента с тяжелым течением коронавирусной инфекции и ИМ с подъемом сегмента ST развился рецидив ИМ – ИМ 4б тип (вследствие тромбоза стента).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Характерное гиперовоспалительное и прокоагуляционное состояние при COVID-19 предполагает критическую роль эндотелия как эффектора, способствующего воспалению и тромбозу, а также поражение органа-мишени, дисфункция которого может способствовать неблагоприятному исходу.

При дисфункции изменяются тромботические и коагулянтные свойства эндотелия. В частности, сниженная антиагрегационная продукция простациклина из эндотелиальных клеток и повышенный проагрегационный синтез тромбоксана из активированных тромбоцитов могут смещать гомеостатическую ситуацию в сторону протромботического и провоспалительного фенотипа. Внутрисосудистый тромбоз и коагуляция, кроме того, могут дополнительно повредить эндотелий и способствовать эндотелиальному воспалению и дисфункции [7].

De Luca G. et al. (2021) проведено исследование с целью оценить потенциальную связь между инфекцией, вызванной коронавирусной болезнью COVID-19, и тромбоэмболическими событиями, приводящими к ИМ, ишемическому инсульту (ИИ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбозу глубоких вен (ТГВ). В исследуемую популяцию вошли лица с положительным тестом на COVID-19 и хотя бы одним тромбоэмболическим событием в период с марта 2019 г. по октябрь 2020 г. Согласно результатам исследования, по всей Шотландии 1449 человек имели положительный результат на COVID-19 и при этом перенесли хотя бы одно тромбоэмболическое событие в указанный период. Риск тромбоэмболии был значительно повышен в течение всего периода наблюдения, но наиболее высок в течение 7 дней после положительного теста (12,01; 95% доверительный интервал (ДИ): 9,91–14,56). У лиц, не госпитализированных по поводу COVID-19, также наблюдался повышенный риск тромботических событий. При этом риск ИМ, инсульта, ТЭЛА и ТГВ был значительно выше через неделю после положительного теста. Вероятность развития ТЭЛА и ТГВ была особенно высока и оставалась значительно повышенной даже через 56 дней после положительного ПЦР. Таким образом, подтвержденная инфекция COVID-19 была связана с ранним уве-

личением риска ИМ, ИИ и значительно более сильным и длительным повышением риска ТГВ и ТЭЛА среди как госпитализированных, так и не госпитализированных пациентов [2].

Saad M. et al. (2021) [8] провели ретроспективное когортное исследование, включавшее 80 449 пациентов с ИМпСТ и COVID-19. Первая группа исследования включала пациентов, у которых ИМпСТ диагностирован при поступлении (внебольничный STEMI), вторая – пациентов, у которых ИМпСТ развился уже во время госпитализации (внутрибольничный STEMI). Среди больных первой группы 551 пациент был с COVID-19 и 2755 без этой инфекции; возраст исследуемых варьировал от 51 до 74 лет, 70,3% были мужчинами. Во второй группе (тот же возрастной диапазон, 60,7% мужчин) COVID-19 имел место у 252 человек, у 756 отсутствовал.

Среди пациентов с внебольничным ИМпСТ и COVID-19, по сравнению с больными с внебольничным ИМпСТ без COVID-19, показатели госпитальной летальности составили 15,2 против 11,2% ( $p=0,007$ ). Среди пациентов с внутрибольничным ИМпСТ и COVID-19, по сравнению с больными с внутрибольничным ИМпСТ без COVID-19, цифры госпитальной летальности были выше: 78,5 против 46,1% (95% ДИ: 29,0–35,9;  $p<0,001$ ). В этом ретроспективном когортном исследовании было показано, что пациенты с внебольничным или внутри-

больничным ИМпСТ и сопутствующим диагнозом COVID-19 имели более высокий уровень госпитальной смертности по сравнению с сопоставимыми группами пациентов, но без COVID-19.

В рассматриваемых нами клинических случаях представлены 2 варианта развития ИМ у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией: на догоспитальном этапе и во время госпитализации.

Первый случай интересен тем, что, несмотря на среднетяжелое течение коронавирусной инфекции с отсутствием ДН (пациент лечился амбулаторно), тромбоз коронарных артерий развился на пике заболевания и на фоне интактных сосудов (по данным КАГ, атеросклеротических изменений коронарного русла выявлено не было).

Второй клинический случай демонстрирует развитие рецидивирующего ИМ во время тяжелого течения коронавирусной инфекции. Несмотря на то что пациенту первичное чрескожное коронарное вмешательство было выполнено в максимально короткие сроки от развития ИМ (время до реперфузионной терапии составило 40 мин), а до этого проводилась оптимальная антитромботическая терапия, смерть больного наступила вследствие рецидива ИМ. Крайне тяжелое течение COVID-19 с развитием выраженной гипоксии повлекло за собой критические нарушения коагуляции, которые привели к тромбозу стента.

# Агростат®

## Тирофибан

### УВЕРЕННОСТЬ В НАДЕЖНОЙ ЗАЩИТЕ МИОКАРДА ВАШЕГО ПАЦИЕНТА!



**БЫСТРО БЛОКИРУЕТ,  
БЫСТРО ВОССТАНАВЛИВАЕТ!**

**Управляемый антиагрегант работает, когда Вам это необходимо!**

- ♥ **ОРИГИНАЛЬНЫЙ**  
Более 9 500 пациентов в крупных клинических исследованиях<sup>1</sup>
- ♥ **ЭФФЕКТИВНЫЙ**  
Ингибируется > 90% тромбоцитов в первые 10 минут<sup>2</sup>
- ♥ **БЕЗОПАСНЫЙ**  
Возможно применение при клиренсе креатинина < 30<sup>3</sup>
- ♥ **УДОБНЫЙ В ПРИМЕНЕНИИ**  
Однократный болюс без смены флакона<sup>3</sup>
- ♥ **ПРИМЕНЯЙТЕ, КОГДА ВАМ ЭТО НЕОБХОДИМО**  
Срок годности 4 года, температура хранения не выше 30 °С<sup>3</sup>

**Максимальное блокирование агрегации тромбоцитов**  
**Максимальное снижение риска тромботических осложнений**

 **ЕВРОСЕРВИС**  
Официальный дистрибьютор:  
ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»  
142717, Московская область, Ленинский район  
с/п «Развилковское», пос. Развилка, квартал 1, влад. 7  
Тел./факс: +7 (495) 789-46-19  
[www.euro-service.ru](http://www.euro-service.ru)



На правах рекламы

1. PRISM-PLUS Study Investigators, N Engl J Med, 1998;338:1488-1497; ten Berg et al, J Am Coll Cardiol 2010;55:2446-55; Valgimigli et al, J Am Coll Cardiol 2004;44:14-9; Valgimigli M, et al, Eur Heart J;31:35-49; Nazif TM et al, Am Heart J 2014;167:43-50; 2. Mardikar HM et al/ AM Heart J 2007; 157:344e1-344e5; 3. Инструкция по применению.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипервоспалительное прокоагуляционное состояние и дисфункция эндотелия — важные элементы патогенеза коронавирусной инфекции, повышающие риск тромбообразования. Безусловно, тромботические/тромбоэмболические осложне-

ния, связанные с COVID-19, сопряжены с более тяжелым течением заболевания. Следует уделять особое внимание мониторингу, профилактике и лечению тромботических и тромбоэмболических осложнений коронавирусной инфекции вне зависимости от ее тяжести, и не только у госпитализированных пациентов.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Петриков С.С., Иванников А.А., Васильченко М.К. с соавт. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть 1. Патофизиология, патоморфология, осложнения, долгосрочный прогноз. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2021; 1: 14–26. [Petrikov S.S., Ivannikov A.A., Vasilchenko M.K. et al. COVID-19 and cardiovascular system: pathophysiology, pathomorphology, complications, long-term prognosis. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo = Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care. 2021; 1: 14–26 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-14-26>.
2. De Luca G., Debel N., Cercek M. et al. Impact of SARS-CoV-2 positivity on clinical outcome among STEMI patients undergoing mechanical reperfusion: Insights from the ISACS STEMI COVID 19 registry. Atherosclerosis. 2021; 332: 48–54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.926>.
3. 3. Mahmud E., Dauerman H.L., Welt F.G.P. et al. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: A position statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). J Am Coll Cardiol. 2020; 76(11): 75–84. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.039>.
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13.1 (17.11.2021). Минздрав России. Доступ: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/BMP-13.1-from-17-11-2021.pdf> [дата обращения – 11.03.2022]. [Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 13.1 (11/17/2021). Ministry of Healthcare of Russia. URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/BMP-13.1-from-17-11-2021.pdf> (date of access – 11.03.2022) (In Russ.)].
5. Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество», Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. 2020. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/157\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/157_4) [дата обращения – 11.03.2022]. [Clinical guidelines. Acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. Russian Society of Cardiology, Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. 2020. Rubricator of clinical recommendations of the Ministry of Healthcare of Russia. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/157\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/157_4) (date of access – 11.03.2022) (In Russ.)].
6. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). Минздрав России. Доступ: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP\\_COVID-19.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf) [дата обращения – 11.03.2022]. [Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (05/07/2021). Ministry of Healthcare of Russia. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP\\_COVID-19.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf) (date of access – 11.03.2022) (In Russ.)].
7. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. Cardiovasc Res. 2020; 116(14): 77–84. <https://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>.
8. Saad M., Kennedy K.F., Imran H. et al. Association between COVID-19 diagnosis and in-hospital mortality in patients hospitalized with ST-segment elevation myocardial infarction. JAMA. 2021; 326(19): 40–52. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.18890>.

Поступила/Received: 14.12.2021

Принята в печать/Accepted: 30.03.2022



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Наталья Георгиевна Потешкина**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель Университетской клиники ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. E-mail: [nat-pa@yandex.ru](mailto:nat-pa@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9803-2139>

**Елена Анатольевна Ковалевская**, к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, зав. кардиологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. E-mail: [tolyaaa@mail.ru](mailto:tolyaaa@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0787-4347>

**Явилька Романовна Шашкина**, врач-кардиолог кардиологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. E-mail: [yavilika-medik@mail.ru](mailto:yavilika-medik@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2194-0785>

**Ирина Александровна Вдовенко**, врач-кардиолог кардиологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. E-mail: [marizza.go@mail.ru](mailto:marizza.go@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7334-1568>

**Денис Витальевич Фетцер**, к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города

Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. E-mail: fettser@gmail.com.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4143-8899>

**Антон Андреевич Карасев**, аспирант кафедры общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. E-mail: akara95\_2010@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3863-6755>

**Наталья Сергеевна Крылова**, к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. E-mail: krylova\_n@list.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0310-0771>

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Natalia G. Poteshkina**, Dr. med. habil., professor, head of the Department of general therapy of the Faculty of additional professional education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the University Hospital of City Clinical Hospital No. 52 of Moscow Healthcare Department. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: nat-pa@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9803-2139>

**Elena A. Kovalevskaya**, PhD in Medicine, associate professor of the Department of general therapy of the Faculty of additional professional education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the Department of cardiology, City Clinical Hospital No. 52 of Moscow Healthcare Department. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: tolyaaa@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0787-4347>

**Yavilika R. Shashkina**, doctor at the Department of cardiology, City Clinical Hospital No. 52 of Moscow Healthcare Department. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: yavilika-medik@mail.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2194-0785>

**Irina A. Vdovenko**, doctor at the Department of cardiology, City Clinical Hospital No. 52 of Moscow Healthcare Department. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: marizza.go@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7334-1568>  
**Denis V. Fetzer**, PhD in Medicine, cardiovascular surgeon at the Department of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment, City Clinical Hospital No. 52 of Moscow Healthcare Department. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: fettser@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4143-8899>

**Anton A. Karasev**, postgraduate student at the Department of general therapy of the Faculty of additional professional education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: akara95\_2010@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3863-6755>

**Natalya S. Krylova**, PhD in Medicine, associate professor of the Department of general therapy of the Faculty of additional professional education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, doctor at the Department of ultrasound and functional diagnostics, City Clinical Hospital No. 52 of Moscow Healthcare Department. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: krylova\_n@list.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0310-0771>

©А.А. Будко, О.А. Георгинова, 2022

# РЕАКТИВАЦИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТКИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

**А.А. БУДКО, О.А. ГЕОРГИНОВА**

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»



**Аннотация.** По данным литературы, лечение аутоиммунных ревматологических заболеваний с применением базисных противовоспалительных средств и генно-инженерных биологических препаратов может сопровождаться реактивацией латентных инфекций, включая вирусные. В статье представлен клинический случай ведения пациентки с ревматоидным артритом, у которой на фоне иммуносупрессивной терапии наблюдалась реактивация цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, базисные противовоспалительные препараты, цитомегаловирусная инфекция, валганцикловир.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** А.А. Будко, О.А. Георгинова. Реактивация цитомегаловирусной инфекции у пациентки с ревматоидным артритом на фоне иммуносупрессивной терапии. Терапия. 2022; 3: 126–129.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.126-129>

126

## REACTIVATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN A RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENT WITH IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN THE BACKGROUND

**BUDKO A.A., GEORGINOVA O.A.**

M.V. Lomonosov Moscow State University

**Abstract.** According to the literature data, the treatment of autoimmune rheumatological diseases with the use of basic anti-inflammatory drugs and genetically engineered biological agents may be accompanied by the reactivation of latent infections, including viral ones. Article presents a clinical case of the curation of a patient with rheumatoid arthritis, in which reactivation of cytomegalovirus (CMV) infection against the background of immunosuppressive therapy was observed.

**Key words:** rheumatoid arthritis, basic anti-inflammatory drugs, cytomegalovirus infection, valganciclovir.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Budko A.A., Georginova O.A. Reactivation of cytomegalovirus infection in a rheumatoid arthritis patient with immunosuppressive therapy in the background. Therapy. 2022; 3: 126–129.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.126-129>

## ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом, системным поражением внутренних органов и приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. К наиболее распространенным симптомам РА относятся припухлость, выраженная болезненность, утренняя скованность в пораженных суставах более 30 мин, усталость, субфебрильная температура, потеря веса, а также ревматоидные узелки. Заболевание обычно начинается в возрасте от 35 до 60 лет с последующими периодами ремиссии и обострений [2]. Считается, что в мире РА болеет до 1% популяции [3]. В России, по официальной статистике, зарегистрировано около 300 тыс. пациентов с РА, в то время как, по данным Российского эпидемиологического исследования, этим заболеванием страдает около 0,61% от общей популяции [4].

Базовое лечение РА включает комбинацию базисных противовоспалительных препаратов (таких как метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин) совместно с глюкокортикостероидами или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в качестве bridge-терапии; в случае неэффективности базисной терапии используются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), например, ингибиторы ФНО- $\alpha$ , ингибиторы JAK, ритуксимаб [5]. Эти препараты способствуют замедлению прогрессирования РА, однако их применение сопряжено с рядом существенных рисков, главным из которых является иммуносупрессия, приводящая к реактивации латентных инфекций, таких как гепатиты, туберкулез [6, 7]. Реактивация латентных инфекций становится причиной отмены базисной противовоспалительной терапии в 1,7% случаев [8], причем гораздо чаще при использовании ГИБП [9], но в целом не является частым событием.

В опубликованной в 2019 г. статье по поводу распространенности цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейн–Барр (ВЭБ) у пациентов с РА в Египте ДНК ЦМВ была обнаружена в сыворотке крови у 68% (34/50) пациентов, а ВЭБ – у 40% (20/50). У 14 (28%) пациентов в сыворотке была выявлена ДНК и ВЭБ, и ЦМВ [10]. В литературе описано несколько случаев реактивации ВЭБ-инфекции на фоне терапии ингибитором ФНО- $\alpha$  у пациентов с РА [11–12], однако подчеркивается, что это довольно редкое явление. Мы не нашли в базе Pubmed описания примера реактивации ВЭБ при приеме лефлуномида.

На фоне применения базисных противовоспалительных препаратов, согласно данным литературы, возможна реактивация ЦМВ. Наиболее часто развиваются острый цитомегаловирусный гепатит [13], пневмонит [14] при терапии тоцилизумабом и ретинит при использовании ингибитора ФНО- $\alpha$  [15]. Реактивация ЦМВ представляет собой довольно частую проблему

при лечении пациентов с ревматологической патологией и особенно хорошо описана у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). Наиболее распространенные симптомы такой реактивации – лихорадка, усталость, гастропептические проявления (тошнота и диарея), тромбоцитопения, лейкопения. Показано, что соответствующие пациенты хорошо отвечают на терапию валганцикловиром в режиме 900 мг/сут в течение 33 дней (в среднем) [16].

Далее мы предлагаем вашему вниманию клинический случай реактивации ЦМВ-инфекции у пациентки с РА, получающей иммуносупрессивную терапию.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

*Пациентка, 32 лет*, с жалобами на фебрильную температуру тела, припухлость и симметричные боли в плечевых суставах, мелких суставах кистей, коленных суставах, до 5–6 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), утреннюю скованность в коленных суставах и суставах кистей продолжительностью более 30 мин, общую слабость была госпитализирована в терапевтическое отделение Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова в сентябре 2020 г.

*Данные анамнеза:* со слов пациентки, жалобы на боли в плечевых суставах впервые возникли у нее в мае 2020 г., в дальнейшем отмечалось присоединение симметричных болей в мелких суставах кистей (проксимальных межфаланговых), коленных суставах до 6–7 баллов по ВАШ, утренняя скованность продолжительностью до 1 ч, отечность. У пациентки был диагностирован серопозитивный, АЦЦП-позитивный РА. В июле 2020 г. было начато лечение метотрексатом 10 мг/нед, однако в связи с развитием нежелательного явления (крапивницы) препарат был отменен. Назначенная терапия лефлуномидом 20 мг 1 раз/сут дала хороший эффект при удовлетворительной переносимости препарата.

Однако 08.09.2020 на фоне приема лефлуномида пациентка отметила фебрильную лихорадку (максимально до 38,7 °С), плохо снижающуюся НПВП. При обследовании по месту жительства данных в пользу инфекции получено не было, тем не менее с учетом фебрильной температуры врачом по месту жительства было принято решение об отмене лефлуномида и начале антибактериальной терапии азитромицином (в связи с неэффективностью отменен), левофлоксацином (в связи с неэффективностью отменен), цефтриаксоном (частичный эффект, в течение 5 дней – субфебрильная температура тела). Пациентка возобновила прием лефлуномида 21.09.2020, но уже на следующий день у нее вновь произошло нарастание температуры тела до 38,5 °С, в связи с чем препарат был вновь отменен.

Большая была обследована на предмет новой коронавирусной инфекции: антитела отрицательные. Выраженный болевой синдром купировала эторикок-

сибом 90 мг/сут с профилактическим приемом пантопразола 20 мг 1 раз/сут. При опросе наличие сахарного диабета, язвенной болезни желудка, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, инфекционных заболеваний (ВИЧ, сифилис, гепатит В, гепатит С), заболеваний, передающихся половым путем, пациентка отрицала.

**Данные физикального осмотра:** обращала на себя внимание сохраняющаяся субфебрильная температура тела (37,2 °С), измеренная в аксиальной области. Индекс массы тела (ИМТ) равнялся 23,4 кг/м<sup>2</sup>. Отмечались отеки и болезненность в области проксимальных межфаланговых суставов кистей (до 3 баллов по ВАШ), коленных суставов (до 6 баллов по ВАШ), болезненность в области лучезапястных (до 4 баллов по ВАШ), плечевых суставов (до 5 баллов по ВАШ). Объем активных и пассивных движений в суставах был сохранен. Тест сжатия кистей и стоп положительный. Тест Ласега отрицательный. Число болезненных суставов = 14, число припухших суставов = 9. Суммарный результат оценки самочувствия по ВАШ составил 53. Частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в мин. SpO<sub>2</sub> 99% при дыхании атмосферным воздухом. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 64/мин, ритм правильный. Артериальное давление (АД) справа – 105/65 мм рт.ст. АД слева – 100/60 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

**Результаты лабораторного обследования:** лейкопения ( $3,6 \times 10^9$ /л), лимфопения ( $0,62 \times 10^9$ /л), относительный моноцитоз, увеличение белков острой фазы (скорость оседания эритроцитов – 49 мм/ч, С-реактивный белок – 32,5 мг/л), увеличенный ревматоидный фактор (121,2 МЕ/мл). Остальные показатели без отклонений.

**Результаты электрокардиографии, эхокардиографии, компьютерной томографии органов грудной клетки, ультразвукового исследования органов брюшной полости:** без отклонений.

**Антитела к ВИЧ-1, HBsAg, T. Pallidum, HCV:** отрицательные.

Исходя из предположения о реактивации латентной инфекции, пациентке были выполнены **Quantiferon-TB-тест и иммуноферментный анализ на антитела к ВЭБ, ЦМВ:** анти-ЦМВ IgM – отрицательно; анти-ЦМВ IgG – 70,5 Ед/мл (0–6); анти-ВЭБ IgG-EBNA – >600 Ед/мл (5–20); анти-ВЭБ IgM-VCA – <10 Ед/мл; Quantiferon-TB тест – отрицательный.

Учитывая полученные данные, пациентке была приостановлена иммуносупрессивная терапия (с сохранением базовой противовоспалительной терапии эторикоксибом 90 мг 1 раз/сут) для проведения этиотропного лечения и последующего профилактического приема валганцикловира 450 мг 2 раза/сут. Через 7 дней приема этого противовирусного средства пациентка

отметила нормализацию температуры тела до 36 °С, еще через 3 дня на фоне применения валганцикловира было возобновлено лечение лефлуномидом 20 мг 1 раз/сут с учетом аллергии на метотрексат и ранее задокументированного хорошего ответа на терапию лефлуномидом. Через 2 мес на приеме у ревматолога было отмечено снижение баллов по шкале DAS28 до 1,2. Явления слабости, субфебрильной температуры не рецидивировали.

## ОБСУЖДЕНИЕ

К сожалению, в условиях стационара невозможно было провести ПЦР-анализ для установления точного диагноза. Исходя из анамнеза пациентки и лабораторных данных (относительный моноцитоз, лейкопения, высокий титр анти-ЦМВ IgG), данных литературы, наиболее вероятной диагностической концепцией представлялась реактивация ЦМВ на фоне иммуносупрессивной терапии РА.

Пациентке был установлен диагноз «серопозитивный, АЦЦП положительный, ревматоидный полиартрит, очень ранняя стадия, высокой степени активности (DAS28=6,4), функциональный класс I с поражением мелких суставов кистей, стоп, плечевых и коленных суставов, леченный метотрексатом, лефлуномидом. Реактивация ЦМВ-инфекции на фоне иммуносупрессии».

Как говорилось выше, была начата терапия валганцикловиrom – L-валиловым эфиром ганцикловира, являющимся синтетическим аналогом 2'-дезоксигуанозина и подавляющим размножение вирусов герпес-группы *in vitro* и *in vivo*. Как известно, этот препарат эффективен в отношении ЦМВ, вируса простого герпеса 1 и 2, вируса герпеса человека типа 6, 7 и 8, ВЭБ, вируса ветряной оспы и вируса гепатита В. Виростатическая активность ганцикловира обусловлена подавлением синтеза вирусной ДНК путем конкурентного ингибирования встраивания дезоксигуанозина трифосфата в ДНК под действием вирусной ДНК-полимеразы, включением ганцикловира трифосфата в вирусную ДНК, приводящим к прекращению удлинения вирусной ДНК или очень ограниченному ее удлинению [17].

Принимая во внимание тот факт, что реактивация ЦМВ при лечении РА является хорошо изученным событием, а реактивация ВЭБ при использовании базисных противовоспалительных препаратов, по данным литературы, казуистическое событие [18], мы считаем, что у нашей пациентки с хорошим ответом на прием валганцикловира произошла именно реактивация ЦМВ (а не ВЭБ) на фоне иммуносупрессивной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническое повышение температуры у больных РА на фоне иммуносупрессивной терапии следует

дифференцировать с активностью самого заболевания и реактивацией латентной инфекции. Существуют данные, согласно которым реактивация инфекции может приводить к ухудшению течения РА, что мы

и наблюдали у нашей пациентки. Таким образом, у таких пациентов при подозрении на реактивацию ЦМВ или ВЭБ противовирусная терапия является обоснованной.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008; с. 290–331. [Nasonov E.L., Karateev D.E., Balabanova R.M. Rheumatoid arthritis. In: Rheumatology. National guide. Ed. by E.L. Nasonova, V.A. Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media. 2008; pp. 290–331 (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-0672-4.
2. Bullock J., Rizvi S., Saleh A.M. et al. Rheumatoid arthritis: A brief overview of the treatment. *Med Princ Pract*. 2018; 27(6): 501–7. <https://dx.doi.org/10.1159/000493390>.
3. Chopra A., Abdel-Nasser A. Epidemiology of rheumatic musculoskeletal disorders in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008; 22(4): 583–604. <https://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2008.07.001>.
4. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008; 4: 4–13. [Folomeeva O.M., Galushko E.A., Erdes Sh.F. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008; 4: 4–13 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-529>.
5. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит (утв. Минздравом России). Ассоциация ревматологов России. 2018. ID: KP 250. Доступ: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-revmatoidnyi-artrit-utv-minzdravom-rossii> (дата обращения – 02.04.2021). [Clinical guidelines. Rheumatoid arthritis (approved by Ministry of Healthcare of Russia). Association of Rheumatologists of Russia. ID: KP 250. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-revmatoidnyi-artrit-utv-minzdravom-rossii> (date of access – 02.04.2021).
6. Lin T.C., Yoshida K., Tedeschi S.K. et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with inflammatory arthritis receiving disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70(5): 724–31. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.23346>.
7. Sztajn bok F., Boe chat N.L., Oliveira S.K. et al. Latent tuberculosis infection in patients with juvenile idiopathic arthritis undergoing methotrexate therapy: A longitudinal study with TST and ELISPOT. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014; 12: 17. <https://dx.doi.org/10.1186/1546-0096-12-17>.
8. Grove M.L., Hassell A.B., Hay E.M., Shadforth M.F. Adverse reactions to disease modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice. *QJM*. 2001; 94(6): 309–19. <https://dx.doi.org/10.1093/qjmed/94.6.309>.
9. Thomas K., Vassilopoulos D. Infections in patients with rheumatoid arthritis in the era of targeted synthetic therapies. *Mediterr J Rheumatol*. 2020; 31(Suppl 1): 129–36. <https://dx.doi.org/10.31138/mjr.31.1.129>.
10. Rasha H.B., Reham A.D., Eman M.E. et al. Elevated cytomegalovirus and Epstein-Barr virus burden in rheumatoid arthritis: A true pathogenic role or just a coincidence. *The Egyptian Rheumatologist*. 2019; 41(4): 255–59. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejr.2019.03.003>.
11. Febres-Aldana A.J., Febres-Aldana C.A., Dvir K. et al. Reactivation of Epstein-Barr virus presenting as massive splenomegaly after initiation of golimumab treatment. *Case Rep Hematol*. 2020; 2020: 3641813. <https://dx.doi.org/10.1155/2020/3641813>.
12. McKeown E., Pope J.E., Leaf S. Epstein-Barr virus (EBV) prevalence and the risk of reactivation in patients with inflammatory arthritis using anti-TNF agents and in those who are biologic naive. *Open Rheumatol J*. 2009; 3: 30–34. <https://dx.doi.org/10.2174/1874312900903010030>.
13. Komura T., Ohta H., Nakai R. et al. Cytomegalovirus reactivation induced acute hepatitis and gastric erosions in a patient with rheumatoid arthritis under treatment with an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Intern Med*. 2016; 55(14): 1923–27. <https://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5981>.
14. Van Duin D., Miranda C., Husni E. Cytomegalovirus viremia, pneumonitis, and tocilizumab therapy. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(4): 754–56. <https://dx.doi.org/10.3201/eid1706.101057>.
15. Georg H., Burkhard J. M., Yvonne J. et al. Cytomegalovirus retinitis in a patient treated with anti-tumor necrosis factor alpha antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(9): e88–94. <https://dx.doi.org/10.1086/425123>.
16. Gardine B.J., Haas E.M., Bailey R.C. et al. Reactivation of latent cytomegalovirus infection in patients with rheumatologic disease: a case-control study. *Rheumatol Int*. 2019; 39(7): 1229–40. <https://dx.doi.org/10.1007/s00296-019-04324-6>.
17. Государственный реестр лекарственных средств. В 2 т. М.: Медицинский совет. 2009; с. 568. [State register of medicines. In 2 vol. Moscow: Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2009; p. 568 (In Russ.)]. ISBN: 978-5-904523-01-5, 978-5-904523-03-9.
18. Miceli-Richard C., Gestermann N., Amiel C. et al. Effect of methotrexate and anti-TNF on Epstein-Barr virus T-cell response and viral load in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathies. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(3): R77. <https://dx.doi.org/10.1186/ar2708>.

Поступила/Received: 15.09.2021  
Принята в печать/Accepted: 10.04.2022



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Антон Александрович Будко**, ординатор 2-го года кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». Адрес: 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7362-176X>

**Ольга Анатольевна Георгинова**, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», терапевт-ревматолог отделения специализированной медицинской помощи отделением Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». Адрес: 119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, к. 10. E-mail: [olga.georginova@gmail.com](mailto:olga.georginova@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>

## ABOUT THE AUTHORS:

**Anton A. Budko**, resident of the 2nd year of the Department of internal diseases of the Faculty of fundamental medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University. Address: 119192, Moscow, 27 build. 10 Lomonosovsky Avenue. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7362-176X>

**Olga A. Georginova**, PhD in Medicine, assistant at the Department of internal medicine of the Faculty of fundamental medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, therapist-rheumatologist at the Department of specialized medical care of the Department of the Medical Research and Educational Center, M.V. Lomonosov Moscow State University. Address: 119192, Moscow, 27 build. 10 Lomonosovsky Avenue. E-mail: [olga.georginova@gmail.com](mailto:olga.georginova@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>

# ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ (РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА)

**Для цитирования:** Возможности современной лекарственной терапии новой коронавирусной инфекции в амбулаторных условиях [резолюция экспертного совета].

Терапия. 2022; 3: 130–133.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.130-133>.

## POSSIBILITIES OF MODERN DRUG THERAPY FOR NOVEL CORONAVIRUS INFECTION IN OUTPATIENT CONDITIONS (RESOLUTION OF THE EXPERT COUNCIL)

**For citation:** Possibilities of modern drug therapy for novel coronavirus infection in outpatient conditions [Resolution of the Expert council].

Therapy. 2022; 3: 130–133..

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.130-133>.

130

12 марта 2022 г. под эгидой Российского научно-го медицинского общества терапевтов (РНМОТ) состоялось заседание экспертного совета, в котором приняли участие:

**Татьяна Владимировна Адашева**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (МГМСУ им. А.И. Евдокимова);  
**Лаура Зелимхановна Болиева**, д.м.н., профессор, зав. кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологией ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России (СОГМА), заслуженный врач Республики Северная Осетия – Алания (РСО–А), главный внештатный специалист-пульмонолог, аллерголог-иммунолог Минздрава РСО–А;

**Александр Васильевич Горелов**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора;

**Евгения Викторовна Екушева**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр ФМБА России»;

**Галина Евгеньевна Иванова**, д.м.н., профессор, председатель Общероссийской общественной организации содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России»,

главный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, зав. отделом медико-социальной реабилитации инсульта НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, зав. кафедрой медицинской реабилитации ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (РНИМУ им. Н.И. Пирогова);  
**Андрей Георгиевич Малявин**, д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России по Центральному ФО России, генерального секретаря РНМОТ;

**Анатолий Иванович Мартынов**, академик РАН, д.м.н., профессор, президент РНМОТ;

**Валерий Михайлович Свистушкин**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет» им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), директора клиники болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета), главного внештатного оториноларинголога Минздрава по Центральному ФО России;

**Лариса Владимировна Тарасова**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и госпитальной терапии Медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет

им. И.Н. Ульянова» (ЧувГУ), зав. гастроэнтерологическим отделением Республиканской клинической больницы, зав. Республиканским гастроэнтерологическим центром Чувашии, главный гастроэнтеролог Чувашской Республики;

**Игорь Евгеньевич Хорошилов**, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (СЗГМУ им. И.И. Мечникова), врач – терапевт-гастроэнтеролог, нутрициолог, диетолог.

Экспертами одобрен следующий подход к классификации COVID-19:

- острый COVID-19 (до 4 нед от начала заболевания);
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 нед);
- постковидный синдром (возникает у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2 либо у лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию, обычно через 3 мес после начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 мес и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом).

У подавляющего большинства инфекция протекает в легкой форме в виде острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) без значимого поражения или с минимальным поражением легких без развития дыхательной недостаточности. При этом примерно у 15% больных симптоматика может сохраняться длительное время (продолженный COVID-19, пост-COVID-19). Целесообразность назначения противовирусных препаратов у пациентов с легкой формой заболевания сомнительна. Это обусловлено тем, что решение о назначении такой терапии по объективным причинам часто запаздывает, превышая срок активной вирусной нагрузки (первые 3–5 дней от начала заболевания); риск развития осложнений инфекции или перехода в более тяжелую форму относительно невелик, побочные же эффекты противовирусной терапии чаще превышают этот риск. Также нецелесообразно при легкой форме COVID-19 назначение массивной противовоспалительной терапии (стероидных гормонов, моноклональных антиинтерлейкиновых антител, ингибиторов янус-киназ).

В связи с этим при легком течении COVID-19 или клиническом варианте ОРВИ на первый план выходит симптоматическая терапия как в остром периоде, так и при продолженном COVID-19 или пост-COVID-19. Рассмотрев возможности симптоматической терапии, совет экспертов утвердил следующие позиции.

**1. Пациенты с клиническим вариантом ОРВИ** и легким течением COVID-19 (температура тела <38 °С, кашель, ринит, слабость, боль в горле + отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения) проходят лечение в амбулаторных усло-

виях. Важным подходом к терапии симптомов ОРВИ должно быть раннее назначение симптоматического лечения при появлении первых симптомов заболевания для улучшения состояния и качества жизни пациентов.

Купирование лихорадки при ОРВИ рекомендовано с помощью жаропонижающих препаратов, например парацетамола или ибупрофена. Их назначают при температуре тела >38,0–38,5 °С. При плохой переносимости лихорадочного синдрома, головных болях, повышении артериального давления и выраженной тахикардии (особенно при наличии ишемических изменений или нарушениях ритма) жаропонижающие препараты используют в более низких дозировках. Наиболее безопасным препаратом является парацетамол.

**2. Монокомпонентные симптоматические средства** не воздействуют на все клинические проявления ОРВИ: такой эффект возможен только при назначении комбинированных препаратов (в частности, комбинации парацетамола, фенилэфрина и фенирамина малеата). Использование комбинированной лекарственной формы представляется более удобным, чем монокомпонентного препарата, и при этом достаточно безопасным для пациентов. Применение комбинированных симптоматических препаратов, содержащих парацетамол, фенилэфрин, блокатор H1-гистаминовых рецепторов (ТераФлю и др.), способствует значительному улучшению приверженности пациентов терапии и их удовлетворенности лечением.

Рекомендованная дозировка парацетамола в препаратах линейки Терафлю в зависимости от веса и температуры приведена в *таблице*.

Таблица. Рекомендованная дозировка парацетамола в препаратах линейки Терафлю в зависимости от веса и температуры

| Масса тела  | Температура тела                       |                                     |  |
|-------------|--|-------------------------------------|--|
|             | ≤37,2 °С                               | 37,3–38,9 °С                        | ≥39,0 °С                               |
| 25–50 кг    | ТераФлю<br>300,0–490,0<br>мг           | ТераФлю<br>300,0–490,0<br>мг        | ТераФлю<br>Экстра<br>500,0–750,0<br>мг |
| 50–75 кг    | ТераФлю<br>300,0–490,0<br>мг           | ТераФлю<br>Экстра<br>500,0–750,0 мг | ТераФлю Макс<br>750,0–1000,0<br>мг     |
| Более 75 кг | ТераФлю<br>Экстра<br>500,0–750,0<br>мг | ТераФлю Макс<br>750,0–1000,0<br>мг  | ТераФлю Макс<br>750,0–1000,0<br>мг     |

**3. Кашель непродуктивный** или с небольшим количеством мокроты встречается у 80% пациентов при заболевании COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 может индуцировать сухой изнуряющий

кашель, в том числе при постковидном синдроме, разными механизмами – нейровоспалительным (прямое инфицирование и распознавание вируса блуждающим нервом) и нейроиммунным (высвобождение иммунными клетками нейропептидов и медиаторов воспаления, что приводит к активации сенсорного нейрона). В связи с этим целесообразно назначение противокашлевых препаратов – бутамирата, леводропропизина. Бутамирата цитрат (Синекод) – ненаркотический противокашлевый препарат центрального действия, который избирательно действует на кашлевой центр, не подавляя дыхательный центр и не вызывая привыкания. Он может использоваться длительно без потери эффективности, применяться у пациентов с гипергликемией, при этом бутамирата цитрат не имеет межлекарственных взаимодействий.

**4. Головная боль и боль в конечностях** – наиболее часто наблюдаемые болевые синдромы во время инфекции COVID-19, которые могут сохраняться и в постковидном периоде. Персистирующий болевой синдром ухудшает качество жизни пациентов. Персистирующая головная боль представляет собой ухудшение течения имеющейся или возникновение новой головной боли. Парацетамол – наиболее часто применяемый анальгетик при инфекции COVID-19.

Согласно результатам многочисленных клинических исследований, кофеин обеспечивает значимое усиление обезболивающего эффекта парацетамола при лечении различных болевых состояний.

Для купирования болевого синдрома, в том числе с поражением опорно-двигательного аппарата и болевыми синдромами, нашли применение хорошо известные и широко используемые до пандемии COVID-19 лекарственные средства. Среди местных НПВП препараты диклофенака (например, Вольтарен) являются предпочтительными ввиду его высокой противовоспалительной активности и могут рассматриваться в качестве эффективной альтернативы системным формам НПВП. Также они позволяют снизить лекарственную нагрузку или полностью отказаться от системных НПВП. При низком уровне системной абсорбции (меньше 6%) применение топических препаратов в форме эмульгеля позволяет достигать высоких терапевтических концентраций в очаге воспаления, уменьшать интенсивность боли на срок до 12 ч после однократного применения и ускорять восстановительные процессы в тканях.

**5. Ринит** сопровождает 95% случаев ОРВИ и значительно влияет на качество жизни пациентов. Для местного лечения ринита, фарингита, при заложенности и/или выделениях из носа показаны назальные деконгестанты. Для купирования выраженных симптомов заложенности носа или ринореи, а также профилактики осложнений со стороны ЛОР-органов целесообразно применять

назальные деконгестанты короткими курсами до 7 дней. Монопрепараты ксилометазолина и/или оксиметазолина (Отривин) позволяют уменьшить отек слизистой оболочки полости носа и восстановить проходимость воздушных путей в короткие сроки. Для устранения ринореи эффективна комбинация деконгестанта ксилометазолина с секретолитиком ипратропия бромидом (Отривин Комплекс).

**6. Гастроинтестинальные нарушения и микробиом кишечника при COVID-19.** Необходимо отметить профилактическую и поддерживающую терапевтическую роль пробиотиков в лечении COVID-19, которая проявляется в модулировании микрофлоры кишечника, укреплении его гомеостаза и выработке интерферона как противовирусного механизма. Кроме того, обсуждается регулирующее действие пробиотиков в системе «кишечник–легкие» и иммунной системе слизистых оболочек для противовирусных механизмов. Пробиотические штаммы (*L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *B. longum*) снижают риск развития вентиляторно-ассоциированной пневмонии. Штаммы *Enterococcus faecium* и *Bifidobacterium longum*, входящие в состав препарата Бифиформ, являются естественными симбиотическими бактериями, населяющими желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), их применение показано для нормализации микрофлоры кишечника, лечения и профилактики дисбактериозов и поддержания иммунной системы.

Длительно текущий коронавирусный синдром нижних отделов ЖКТ приводит к функциональной диспепсии (ФД) и синдрому раздраженного кишечника (СРК): это наиболее важные независимые факторы, связанные с развитием желудочно-кишечных симптомов у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19.

В настоящее время накапливается все больше доказательств относительно как прямого, так и косвенного влияния кишечной микробиоты на формирование СРК и нарушения функционирования осей «кишечник–головной мозг», «кишечник–сердце». Было признано, что микробиота кишечника участвует в развитии атеросклероза, диабета, гипертонии, ожирения, инсульта, сердечной недостаточности и нервно-психических заболеваний, таких как депрессия, аутизм и болезнь Альцгеймера.

Симбиотический пробиотик Бифиформ является эффективной комбинацией при лечении пациентов с постинфекционным СРК, которая способствует более выраженному регрессу клинических проявлений заболевания и улучшению показателей качества жизни пациентов. С учетом дисбиотических изменений в кишечнике необходимо включать пробиотические препараты в схемы лечения длительно текущего коронавирусного синдрома.

Комбинация штаммов *Enterococcus faecium* ENCfa-68 и *Bifidobacterium longum* BB-46 оказывает нормализующее действие на количественный и качественный состав микрофлоры кишечника. Действие препарата обусловлено как непосредственным прямым эффектом входящих в его состав компонентов (высокая антагонистическая активность в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов), так и опосредованным – стимуляцией местного кишечного звена иммунитета (активацией синтеза иммуноглобулина А, индукцией синтеза эндогенного интерферона).

**7. Роль микронутриентов при COVID-19.** Учитывая широкий уровень распространенности дефицитов витаминов и микроэлементов, особенно витаминов D, С, А, В<sub>12</sub>, цинка и селена, целесообразно рекомендовать дополнительный прием витаминно-минеральных комплексов с целью профилактики и патогенетического лечения ОРВИ, в том числе COVID-19. Шесть витаминов (D, А, С, фолиевая кислота, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>) и четыре минерала (цинк, железо, медь и селен) необходимы для нормального функционирования иммунной системы путем снижения воспалительных реакций и оксидативного стресса.

Антиоксидантное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие витамина С делает его потенциальным терапевтическим кандидатом как для профилактики COVID-19, так и дополнительной терапии COVID-19. Пероральный прием витамина С (2–8 г/сут) уменьшает частоту и продолжительность респираторных инфекций.

Действие витамина D включает несколько механизмов снижения риска острых респираторных инфекций, в том числе COVID-19:

- уменьшение репликации вирусов;
- снижение продукции воспалительных цитокинов;
- повышение уровня ангиотензинпревращающего фермента 2;
- поддержание целостности эндотелия.

Цинк играет важную роль в рекрутировании нейтрофильных гранулоцитов и оказывает положительное влияние на НК-клетки, фагоцитоз. Было показано, что этот микроэлемент ингибирует синтез, репликацию и транскрипцию коронавирусов. Дефицит цинка снижает количество лимфоцитов и нарушает их функцию.

Витамин В<sub>12</sub> обладает противовоспалительной активностью и влияет на выработку мелатонина.

©Л.З. Болиева, А.Г. Малявин, Н.К. Айдарова, С.С. Бязрова, 2022

# МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ВЗРОСЛЫХ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19

**Л.З. БОЛИЕВА<sup>1</sup>, А.Г. МАЛЯВИН<sup>2</sup>, Н.К. АЙДАРОВ<sup>А2</sup>, С.С. БЯЗРОВА<sup>1</sup>**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Аннотация.** Мультисистемный воспалительный синдром у взрослых, ассоциированный с COVID-19 (MIS-A), – редкое жизнеугрожающее иммунопатологическое осложнение новой коронавирусной инфекции COVID-19, развивающееся у лиц старше 21 года в течение 12 нед от начала заболевания и характеризующееся развитием тяжелого поражения  $\geq 1$  органа или системы, за исключением органов дыхания, и наличием лабораторных признаков системного воспаления. В статье приводятся имеющиеся к настоящему времени данные о MIS-A, обсуждаются такие его ключевые аспекты, как распространенность, патогенез, клиника, возможности диагностики и лечения, обосновывается необходимость проведения дальнейших исследований для совершенствования подходов к ведению больных с этим синдромом. Также представлено детальное описание клинического наблюдения за пациенткой 50 лет с MIS-A.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция COVID-19, мультисистемный воспалительный синдром у взрослых, ассоциированный с COVID-19 (MIS-A).

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Л.З. Болиева, А.Г. Малявин, Н.К. Айдарова, С.С. Бязрова. Мультисистемный воспалительный синдром у взрослых, ассоциированный с COVID-19.

Терапия. 2022; 3: 134–143.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.134-143>

134

## MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN ADULTS ASSOCIATED WITH COVID-19

**BOLIEVA L.Z.<sup>1</sup>, MALYAVIN A.G.<sup>2</sup>, AIDAROVA N.K.<sup>2</sup>, BYAZROVA S.S.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia, Vladikavkaz<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia

**Abstract.** Multisystem inflammatory syndrome in adults associated with Covid-19 (MIS-A) is a rare life-threatening immunopathological complication of a new coronavirus infection COVID-19 that develops in people over 21 years of age within 12 weeks of the onset of the disease and is characterized by the development of severe damage of  $\geq 1$  organ or system, except for respiratory organs, and the presence of laboratory signs of systemic inflammation. The article presents the currently available data on MIS-A, discusses such key aspects as prevalence, pathogenesis, clinic, possibilities of diagnosis and treatment of this pathological condition, justifies the need for further research to improve approaches to the management of patients with MIS-A. A detailed description of the clinical observation of a 50-year-old patient with MIS-A is also presented.

**Key words:** new coronavirus infection COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in adults associated with Covid-19 (MIS-A).

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Bolieva L.Z., Malyavin A.G., Aidarova N.K., Byazrova S.S. Multisystem inflammatory syndrome in adults associated with COVID-19.

Therapy. 2022; 3: 134–143.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.134-143>

## ВВЕДЕНИЕ

Начиная с марта 2020 г., в странах Европы и США стали появляться сообщения о случаях заболевания, которое развивалось у детей после перенесенной (в том числе бессимптомно) новой коронавирусной инфекции COVID-19 и сопровождалось развитием выраженного гипервоспалительного синдрома. Клинически это заболевание соответствовало ряду критериев болезни Kawasaki, у некоторых детей наблюдалась клиника синдрома токсического шока, синдрома активации макрофагов или миокардита с кардиогенным шоком [1–5].

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) на основании анализа этих случаев уже в мае 2020 г. было дано определение мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с COVID-19 (MIS-C) [6].

После того как MIS-C был идентифицирован у детей, многие врачи стали отмечать характерные для него проявления и у взрослых. Таким образом, был сделан вывод, что состояние, ранее описанное только в педиатрической практике, может развиваться после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 в разных возрастных группах [7, 8].

Мультисистемный воспалительный синдром взрослых, ассоциированный с Covid-19 (MIS-A), – редкое жизнеугрожающее иммунопатологическое осложнение новой коронавирусной инфекцией COVID-19, развивающееся у лиц старше 21 года в течение 12 нед от начала заболевания и характеризующееся развитием тяжелого поражения  $\geq 1$  органа или системы, за исключением органов дыхания, и наличием лабораторных признаков системного воспаления [9].

Диагностика MIS-A затруднена по причине схожести его клинических проявлений с системной гипериммунной реакцией, которая может иметь место при продолжающемся симптоматическом COVID-19 или постковидном синдроме, а также из-за отсутствия точных данных о временной связи между MIS-A и острым периодом COVID-19. С практической точки зрения представляется актуальным обобщение имеющихся к настоящему времени данных о патогенезе, клинических проявлениях, особенностях течения, критериях диагноза и лечении MIS-A.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСНОВНЫЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С MIS-A

Точных данных о распространенности MIS-A в настоящее время нет, однако предположительно развивается он достаточно редко. В систематическом обзоре Patel P. et al. (2021) приводятся результаты анализа 221 случая MIS-A, согласно которому

большая часть пациентов была лицами мужского пола в возрасте от 19 до 34 лет [10]. По данным Vogel T.P. et al. (2021), MIS-A чаще развивается у лиц в возрасте до 50 лет с сопутствующими заболеваниями [11]. Средняя продолжительность госпитализации после этого заболевания составила 8 дней. В большинстве случаев отмечалось тяжелое течение MIS-A: у 51% пациентов имела место клиника шока/гипотензии с применением вазопрессоров, 57% были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, в 47% случаев потребовалась респираторная поддержка (в половине из этих случаев искусственная вентиляция легких), летальность составила 7% [10].

## ПАТОГЕНЕЗ

Патофизиология MIS-A изучена недостаточно. Известно, что острый период COVID-19 у взрослых может протекать тяжело, с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), при этом триггером быстрого прогрессирования и полиорганной недостаточности выступает системный гипервоспалительный синдром. Развитие MIS-A характеризуется гипериммунной воспалительной реакцией с высвобождением цитокинов, обладающей сходством с синдромом активации макрофагов. Определенную роль, возможно, играет длительная экстрапульмональная персистенция вируса, который, как известно, обнаруживается во многих органах и тканях, включая сердце, печень, головной мозг, почки, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Важное значение может иметь вызванное вирусом SARS-CoV-2 повреждение эндотелия, тромботическая микроангиопатия, дисрегуляция иммунного ответа и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [7].

Эндотелиальная дисфункция – один из основных патогенетических механизмов тяжелого течения острого периода COVID-19 [12]. Повреждение эндотелия, вызванное прямым действием вируса или развивающееся в рамках системного воспаления, приводит к гиперкоагуляции, коагулопатии и тромбозам, осложняющим как в остром периоде коронавирусной инфекции, так и в постковидном периоде, в том числе при развитии MIS-A [13–16]. Особенности иммунного ответа у пациентов с MIS-A требуют дальнейших исследований, однако существующие данные уже позволяют говорить о том, что описанный механизм является одним из основных.

Есть предположение, что развитие MIS-A – следствие отсроченной реакции системы иммунитета [17]. Так, в развитии мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с COVID-19 (MIS-C), уже доказана роль снижения количества нейтрализующих антител и их ограниченной функциональности, что приводит

к персистирующему инфекционному воспалению в органах и тканях, и аутоантител, выступающих в роли промоторов воспаления [18]. То же самое может происходить и у взрослых, при этом у них дисбаланс между противовирусным и провоспалительным ответом организма, вызывающий гипервоспаление, усугубляется возрастом и сопутствующей патологией [19, 20].

Очевидно, что большое значение в развитии агрессивной воспалительной реакции и иммуноопосредованном повреждении органов и тканей может иметь экстрафолликулярная активация В-лимфоцитов [21, 22]. Активация моноцитов и натуральных киллеров, продуцирующих большое количество провоспалительных цитокинов, влечет за собой как «цитокиновый шторм», так и к дисрегуляцию РААС [23–26].

Известно, что тяжесть течения и летальность при COVID-19 коррелируют со степенью лимфопении, при которой снижается число как CD4<sup>+</sup>, так и CD8<sup>+</sup> субпопуляций Т-лимфоцитов. Причина лимфопении до конца неизвестна; возможно, определенную роль здесь играет прямое повреждающее действие вируса на Т-лимфоциты, как при MERS-CoV, или влияние системного воспаления на секвестрацию Т-лимфоцитов [27–30]. И если индукция адекватного Т-клеточного иммунитета является обязательной для формирования эффективного противовирусного иммунитета, то дисрегуляция Т-клеточного ответа может вносить определенный вклад в развитие гипериммунного воспаления [31]. Патоморфологические исследования подтверждают вовлеченность в патологический процесс органов иммунной системы, в которых выявлен широкий диапазон изменений от выраженного опустошения, напоминающего изменения при ВИЧ-инфекции на стадии СПИД, до разной степени гиперплазии, преимущественно Т-зависимых, так и реже В-зависимых зон лимфоидной ткани. Так же, как и в легких, в краевых синусах лимфатических узлов был обнаружен феномен аутоцитотфагии, от гемоцитотфагии до фагоцитоза макрофагами фрагментов и целых лимфоцитов [32].

По аналогии с MIS-C важную роль в развитии MIS-A может играть нарушение интерферонового статуса с гиперпродукцией интерферонов гамма (IFN- $\gamma$ ) [33].

Для понимания иммунопатогенеза MIS-A необходимы дальнейшие исследования, направленные в том числе на выявление специфических иммунологических маркеров этого патологического процесса.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

По данным Patel P. et al. (2021), к основным клиническим проявлениям MIS-A относятся лихо-

радка (96%), гипотензия (60%), нарушения работы сердца (54%), одышка (52%) и диарея (52%). Наиболее часто поражаются система крови (92%), сердечно-сосудистая система (87%), ЖКТ (83%) и органы дыхания (74%). У 61 из 205 пациентов был диагностирован миокардит, что составило 30%, у 44 из 175 (25%) выявлен выпот в перикарде. В 5% случаев наблюдались артериальные или венозные тромбозы [10]. У одного пациента, согласно данным литературы, развились тяжелый неврит правого срединного и лицевого нервов и двустороннее поражение локтевого, большеберцового, малоберцового и грудного нервов с миокардитом и кардиогенным шоком [34].

В качестве наиболее важных клинических критериев диагноза MIS-A определены симптомы поражения кожи и слизистых оболочек (сыпь, эритема, растрескивание губ и слизистой полости рта, двусторонний конъюнктивит, отеки и эритема кистей и стоп), ЖКТ (боли в животе, рвота, диарея), а также шок или гипотензия, поскольку именно эти проявления наблюдались у большинства пациентов [3, 7, 35–39]. В перечень клинических критериев MIS-A включены и неврологические симптомы (нарушение сознания, головная боль, слабость, парестезии, сонливость): они, хоть и не являются частыми, однако достаточно специфичны. В то же время в этот перечень не вошли симптомы поражения органов дыхания, в связи с тем что не они обычно определяют тяжесть состояния больного [35, 37, 38]. Более того, наличие тяжелых респираторных симптомов, согласно действующему определению, исключает диагноз MIS-A [11].

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

В большинстве описанных к настоящему времени случаев при MIS-A отмечалось возрастание уровней Д-димера (91%), лимфопения (86%), повышение маркеров коагулопатии и/или системного воспаления (90%), таких как интерлейкин 6 (ИЛ-6), ферритин, фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), натрийуретический пептид. У каждого пациента с MIS-A наблюдалось увеличение уровня хотя бы одного из следующих показателей: ИЛ-6 (98%), ферритина (91%), фибриногена (91%), СРБ (90%), натрийуретического пептида В-типа (BNP) (74%) или натрийуретического гормона (В-типа) N-концевого пропептида (NT-proBNP) (90%). Средние значения маркеров воспаления составили для ИЛ-6 – 86 пг/мл (референсные значения  $\leq 1,8$  пг/мл), для ферритина – 1029 нг/мл (референсные значения 12–300 нг/мл для мужчин и 12–150 нг/мл для женщин), для СРБ – 24 мг/дл (референсные значения 0–10 мг/дл), для фибриногена – 624 мг/дл (референсные значения 200–400 мг/дл), для BNP – 271 пг/мл (референс-

ные значения <100 пг/мл) и для NT-proBNP – 2219 нг/л (референсные значения <125 нг/л) [10].

К настоящему времени очевидно, что наиболее типичными лабораторными признаками MIS-A являются нейтрофилия, лимфопения и тромбоцитопения. Эти показатели, наряду с тропонином и BNP/NT-proBNP, служат критериями вовлеченности в патологический процесс системы крови и сердечно-сосудистой системы и используются для мониторинга активности заболевания [3, 7, 35–39]. Активность воспаления оценивается по повышению уровней СРБ, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), ферритина или прокальцитонина не потому, что другие маркеры воспаления (такие как Д-димер, ИЛ-6 или лактатдегидрогеназа) не возрастают при MIS-A, а потому, что изолированное повышение различных маркеров без увеличения СРБ, СОЭ, ферритина или прокальцитонина, согласно действующим рекомендациям, не имеет диагностического значения [7, 35].

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Учитывая неспецифический характер клинических проявлений и лабораторных данных, MIS-A необходимо дифференцировать с достаточно широким кругом инфекционно-воспалительных заболеваний. При этом своевременная дифференциальная диагностика представляется крайне важной, так как от ее результатов зависит ведение пациентов, которое может существенно различаться.

У детей MIS-C дифференцируют прежде всего с болезнью Кавасаки. Известно, что это заболевание крайне редко встречается у взрослых; в то же время определенные ее признаки наблюдаются при MIS-A, поэтому необходимо сделать акцент на особенностях анамнеза и клиники заболевания пациента, не свойственных болезни Кавасаки [7]. К примеру, симптомы поражения ЖКТ, типичные для MIS-A, такие как абдоминальные боли, рвота, диарея, для болезни Кавасаки не характерны [40]. В отличие от этой болезни при MIS-A часто наблюдается ожирение [5, 35, 41]. Также очевидно, что для MIS-A более типичны высокие уровни маркеров воспаления, тропонина и BNP или NT-proBNP, более выражены анемия, лимфопения и тромбоцитопения [3, 5, 7, 36–38, 41, 42]. При MIS-A чаще развиваются шок или гипотензия, требующие применения вазопрессоров, изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) [36, 42, 43]. Частота развития шока при болезни Кавасаки составляет не более 5%, тогда как при MIS-A этот показатель равен 80% [36–38, 42, 44].

Кожные симптомы MIS-A (полиморфные высыпания) необходимо дифференцировать с синдромом токсического шока стафилококковой или стрептококковой этиологии [3, 35–38, 45, 46]. К общим проявлениям этих патологиче-

ских состояний относятся лихорадка, шок, кожные сыпи, а вот конъюнктивит чаще наблюдается при стафилококковом шоке [47]. Абдоминальные симптомы являются типичными для MIS-A, при этом профузная диарея с гипотензией чаще сопутствует стафилококковому, чем стрептококковому токсическому шоку [35–38, 45, 48]. Для шока не характерны такие часто наблюдаемые при MIS-A проявления, как головная боль и респираторные симптомы [35, 38, 45]. При стафилококковом синдроме ошпаренной кожи и других стафилококковых эксфолиативных дерматитах определяется положительный симптом Никольского. При скарлатине наблюдается типичная эритематозная сыпь, наощупь напоминающая наждачную бумагу. Для стрептококковых инфекций характерен «малиновый язык», при MIS-A губы обычно нормальной окраски, а в ротоглотке обнаруживаются тонзиллярный экссудат и небные петехии.

Многие бактериальные инфекции могут иметь признаки, сходные с MIS-A, однако в отличие от MIS-A большая часть из них обычно протекает с вовлечением только одного органа или системы. Некоторые тяжелые системные инфекции, такие как лептоспироз или риккетсиозы, могут сопровождаться лихорадкой, шоком, высыпаниями, что требует дифференциальной диагностики с учетом географических особенностей, используемой населением воды, контактов с животными, насекомыми и клещами [49].

При дифференциальной диагностике с вирусными инфекциями необходимо помнить, что последнее, как и MIS-A, в большинстве случаев могут протекать с лихорадкой. Примеры – энтеровирусные, аденовирусные, парвовирусные, герпесвирусные инфекции. Конъюнктивит может развиваться при кори, краснухе, аденовирусной и хантавирусной инфекциях [50]. Симптомы со стороны ЖКТ, типичные для MIS-A, также характерны для аденовирусов, энтеровирусов, ротавирусов и вируса Норуолк; при этом абдоминальные боли при MIS-A могут быть значительно интенсивнее, как при остром аппендиците [36]. Вирусные инфекции, как и MIS-A, могут протекать с мультисистемным поражением. Так, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) способен вызывать поражение центральной нервной системы, печени, легких и сердца. ВЭБ и другие вирусы могут индуцировать гипериммунное воспаление, сходное с таковым при MIS-A [7, 37–39, 43, 52]. Также многие вирусы могут оказывать прямое токсическое действие на кардиомиоциты и индуцировать миокардиты, приводящие к сердечной недостаточности [52], в то время как при MIS-A дисфункция миокарда, скорее всего, носит транзиторный характер и, как правило, разрешается без последствий [36]. Некоторые кожные и системные симптомы MIS-A также похожи на проявления синдрома Стивенса–Джонсона, ток-

сического эпидермального некролиза и реакций лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными проявлениями. В данном случае нужно помнить, что при синдроме Стивенса–Джонсона, токсическом эпидермальном некролизе поражение кожи бывает гораздо более значительным, часто определяется положительный симптом Никольского. Поскольку во всех этих случаях возможно мультиорганное поражение и шок, необходимо уделить особое внимание анамнезу и при необходимости провести биопсию кожи [53, 54].

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЛУЧАЯ MIS-A

Vogel T.P. et al. (2021) предложены диагностические критерии рассматриваемого заболевания. В соответствии с ними определенный случай MIS-A можно диагностировать при наличии следующих критериев:

- возраст от 21 года и старше;
- персистирующая лихорадка в течение  $\geq 3$  дней;
- $\geq 2$  клинических признаков: поражение кожи и слизистых; поражение ЖКТ; шок, гипотензия; неврологические симптомы; миокардит и др.;
- лабораторные маркеры воспаления и коагулопатии (СРБ, Д-димер, фибриноген, ИЛ-6 и др.);
- $\geq 2$  признаков активности заболевания: повышение уровней NargBNP и/или тропонина; нейтрофилия, лимфопения и/или тромбоцитопения; изменения на ЭКГ и при эхокардиографии (ЭхоКГ);
- подтвержденная связь с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Подтверждением связи заболевания с COVID-19 могут служить лабораторное подтверждение инфекции, вызванной SARS-CoV-2; личный анамнез подтвержденной новой коронавирусной инфекции в течение предшествующих 12 нед; контакт с пациентом с подтвержденной инфекцией COVID-19 в течение предшествующих 12 нед; предшествующая вакцинация против SARS-CoV-2 (табл.) [11].

У пациентов, которые не соответствуют критериям определенного случая MIS-A, следует исключать другие заболевания, продолжая при этом наблюдение и лечение, особенно в случае подтвержденной связи (в том числе эпидемиологической) с SARS-CoV-2. Также необходимо дифференцировать этот синдром от волнообразного течения острого периода COVID-19. В этом могут помочь повторные исследования на РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и серологические тесты на наличие антител. Однако нужно иметь в виду, что у ряда коморбидных больных образование антител может быть более поздним и в течение длительного вре-

мени может наблюдаться положительный тест на РНК SARS-CoV-2.

### ТЕРАПИЯ

В настоящее время нет каких-либо четких рекомендаций по лечению MIS-A, основанных на принципах доказательной медицины. Базовые терапевтические мероприятия включают применение системных глюкокортикостероидов (ГКС) и/или препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в качестве терапии первой линии, генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторов ИЛ-1, ИЛ-6) – в качестве второй линии, а также антикоагулянтов и антиагрегантов. По имеющимся в литературе данным, для лечения пациентов с установленным диагнозом MIS-A к настоящему времени в 57% случаев применялись антикоагулянты (гепарин, низкомолекулярные гепарины), в 74% – системные ГКС (дексаметазон и др.), в 55% – иммуноглобулины для внутривенного введения, в 21% – иммуномодуляторы (тоцилизумаб и др.) [10].

Далее мы приводим наше собственное клиническое наблюдение случая мультисистемного воспалительного синдрома у взрослых (MIS-A).

### ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

*Женщина, 50 лет*, была госпитализирована 25.02.2021 в инфекционное отделение с жалобами на повышение температуры тела до 39,2 °С, выраженную общую слабость, головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, диарею, высыпания на нижних конечностях, боли в пояснице и грудной клетке.

*Анамнез болезни:* за три дня до госпитализации у пациентки появились лихорадка, рвота до 3–4 раз/сут, диарея (частота стула 3–6 раз/сут), сыпь. За медицинской помощью не обращалась, принимала парацетамол, ибупрофен, хлоропирамин, энтеросгель. Госпитализирована в экстренном порядке в связи с ухудшением состояния.

*С 12.01.2021 по 26.01.2021 находилась на стационарном лечении с диагнозом* «новая коронавирусная инфекция COVID-19, лабораторно подтвержденная U07.1. Двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести». Проведенное лечение: дексаметазон, эноксапарин, бисопролол, спиринолактон, амлодипин, цефтриаксон, омега-3. Была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по приему аписабана по 2,5 мг внутрь 2 раза/сут в течение месяца.

*Анамнез жизни:* росла и развивалась соответственно возрасту. Травм, операций не было. Гинекологический анамнез без особенностей.

*Сопутствующие заболевания:* ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардио-

Таблица. Диагностические критерии и определение случая мультисистемного воспалительного синдрома у взрослых [10]

| Уровень диагностической достоверности* | Критерии   |
|--|--|
| 1 – определенный случай                | <p>Возраст <math>\geq 21</math> года,</p> <p>Лихорадка <math>\geq 3</math> дней подряд,</p> <p><math>\geq 2</math> следующих клинических признаков:<br/>– поражение кожи и слизистых (сыпь, эритема или трещины губ/рта/глотки, двусторонний неэкссудативный конъюнктивит, эритема/отек кистей и стоп);<br/>– поражение желудочно-кишечного тракта (боль в животе, рвота, диарея);<br/>– шок/гипотензия;<br/>– неврологические расстройства (изменение психического статуса, головная боль, слабость, парестезии, вялость),</p> <p>Лабораторные признаки воспаления, включающие любой из следующих:<br/>– повышение уровня СРБ, СОЭ, ферритина или прокальцитонина<sup>1</sup></p> <p><math>\geq 2</math> показателей активности заболевания:<br/>– повышение уровня BNP или NT-proBNP или тропонина<sup>1</sup>;<br/>– нейтрофилия, лимфопения или тромбоцитопения<sup>1</sup>;<br/>– доказанное с помощью ЭхоКГ<sup>2</sup> поражение сердца, признаки сердечной недостаточности<sup>3</sup>;<br/>– изменения на ЭКГ, характерные для миокардита или миоперикардита<sup>4</sup>,</p> <p>Лабораторно подтвержденная инфекция, вызванная SARS-CoV-2<sup>5</sup>,</p> <p>Подозрение на перенесенный в течение предыдущих 12 нед COVID-19,</p> <p>Тесный контакт с лицом с подтвержденным COVID-19 в течение предыдущих 12 нед,</p> <p>Предшествующая вакцинация от SARS-CoV-2<sup>6</sup></p> |
| 2 – вероятный случай                   | <b>Уровень 2а</b>  |
|  | <p>Те же критерии, что и на уровне 1, за исключением:<br/>показателя активности заболевания</p> <p>подтвержденного случая COVID-19 / сильного подозрения на перенесенный COVID-19 в течение предыдущих 12 нед,</p> <p>тесного контакта с зараженным COVID-19 лицом / лицом с сильным подозрением на наличие COVID-19 в течение предыдущих 12 нед,</p> <p>предшествующей вакцинации от SARS-CoV-2<sup>6</sup></p>   |
|  | <b>Уровень 2б</b>  |
|  | <p>Те же критерии, что и на уровне 1, за исключением длительности лихорадки (1–2 дня, может носить субъективный характер)</p>  |
| 3 – возможный случай                   | <b>Уровень 3а</b>  |
|  | <p>Возраст <math>&lt; 21</math> года (MIS-C) ИЛИ <math>\geq 21</math> года (MIS-A),</p> <p>Лихорадка <math>\geq 3</math> дней подряд,</p> <p><math>\geq 2</math> следующих клинических признаков:<br/>– кожные покровы и слизистые оболочки (сыпь, эритема или трещины губ/рта/глотки, двусторонний неэкссудативный конъюнктивит, эритема/отек кистей и стоп);<br/>– ЖКТ (боль в животе, рвота, диарея);<br/>– шок/гипотензия;<br/>– неврологические расстройства (изменение психического статуса, головная боль, слабость, парестезии, вялость);<br/>– признаки сердечной недостаточности – ритм галопа (диагностированный специалистом) или хрипы, отеки нижних конечностей, расширение яремных вен, гепатоспленомегалия,</p> <p>Отсутствие лабораторных маркеров воспаления или показателей активности заболевания,</p> <p>Подтвержденный случай COVID-19 или сильное подозрение на перенесенный COVID-19 в течение предыдущих 12 нед,</p> <p>Тесный контакт с зараженным COVID-19 лицом или лицом с сильным подозрением на наличие COVID-19 в течение предыдущих 12 нед,</p> <p>Предшествующая вакцинация от коронавируса SARS-CoV-2<sup>6</sup></p>   |
|  | <b>Уровень 3б</b>  |
|  | <p>Те же критерии, что и на уровне 2а, за исключением длительности лихорадки (1–2 дня, может носить субъективный характер)</p>   |

(Продолжение таблицы на следующей странице) ►

(Начало таблицы на предыдущей странице)

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| 4 – недостаточные доказательства | Сообщалось о наличии MIS-C/MIS-A без достаточных доказательств, соответствующих критериям, обозначенным в уровнях 1–3 для определения случая.<br><i>Пример:</i> есть 2 клинических признака и анамнез заражения COVID-19 в течение предыдущих 12 нед, но результаты лабораторных исследований и показатели активности заболевания отсутствуют, а критерии лихорадки не соблюдены |
| 5 – отсутствие MIS-C/MIS-A       | Существуют достаточные клинические и лабораторные доказательства для подтверждения того, что случай НЕ является MIS-C/MIS-A.<br>Был установлен альтернативный диагноз  |

**Примечания:** \* – на всех уровнях определения диагностической достоверности могут присутствовать минимальные или умеренные респираторные симптомы, наличие которых не исключает MIS-C/MIS-A. Однако случай MIS-C/MIS-A должен быть исключен, если есть опасения по поводу наличия острого заболевания легких, обусловленного COVID-19. Кроме того, определение MIS-C/MIS-A применяется только тогда, когда нет четкого альтернативного диагноза для сообщенного случая.

1 – Лабораторные значения определяются как низкие или высокие в соответствии с нормативными значениями, используемыми в конкретной лаборатории; 2 – ЭхоКГ-признаки: дисфункция, аномальное движение стенки, аномалии коронарных артерий (расширение, аневризма, эхоконтрастирование, отсутствие дистального сужения), клапанная регургитация, перикардиальный выпот, признаки аномального напряжения левого желудочка; 3 – признаки сердечной недостаточности: ритм галопа (диагностированный специалистом) или хрипы, отеки нижних конечностей, расширение яремных вен, гепатоспленомегалия; 4 – изменения на ЭКГ, характерные для миокардита или миоперикардита: изменения сегмента ST, и/или аритмия, и/или патологические Q, и/или замедление АВ-проводимости, и/или депрессия сегмента PR, и/или низкий вольтаж QRS; 5 – Лабораторно подтвержденное инфицирование SARS-CoV-2: серологическое подтверждение инфицирования SARS-CoV-2, или обнаружение амплификации нуклеиновых кислот SARS-CoV-2, или наличие антигена SARS-CoV-2; 6 – если известный или подозреваемый COVID-19 не произошел в течение предыдущих 12 нед.

СРБ – С-реактивный белок (любой метод исследования); СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЭКГ – электрокардиограмма; ЭхоКГ – эхокардиография; MIS-C – мультисистемный воспалительный синдром у детей; MIS-A – мультисистемный воспалительный синдром у взрослых.

140

склероз, гипертоническая болезнь II ст., риск 3 (высокий), НПА, ожирение I степени. Пациентка ежедневно принимает бисопролол (5 мг/сут), спиронолактон (50 мг/сут), амлодипин (5 мг/сут), ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сут).

**Аллергологический анамнез:** не отягощен.

**Эпидемиологический анамнез:** без особенностей.

**Объективный статус при поступлении:** Состояние средней тяжести. Температура 38,7 °С. На коже голеней единичные эритематозные папулы округлой формы. Видимые слизистые обычной окраски. Отеков нет. Лимфоузлы не увеличены. Форма грудной клетки нормостеническая. Дыхание через нос свободное. Частота дыхательных движений (ЧДД) 16/мин. Обе половины грудной клетки равномерно участвуют в акте дыхания. Пальпация грудной клетки безболезненна. Голосовое дрожание не изменено. Перкуторно над легочными полями ясный легочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. SpO<sub>2</sub> на воздухе 96%. Область сердца не изменена. Левая граница относительной сердечной тупости на 1 см кнаружи от срединно-ключичной линии. Тоны сердца ясные. Шумы не выслушиваются. Ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 уд/мин, пульс 88/мин. АД (правая рука) 100/70 мм рт.ст., АД (левая рука) 100/70 мм рт.ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, несколько болезненный. Печень не увеличена, при пальпации гладкая, эластичная. Селезенка не увеличена. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Костно-суставная, мышечная система без патологии. Изменений неврологического статуса нет.

**Данные лабораторных исследований от 25.02.2021:**

• клинический анализ крови: эритроциты (RBC) – 4,06×10<sup>12</sup>/л; Hb – 126,4 г/л; тромбоци-

ты (PLT) – 178×10<sup>9</sup>/л; лейкоциты – 10,2×10<sup>9</sup>/л; нейтрофилы палочкоядерные – 16%; нейтрофилы сегментоядерные – 65%; лимфоциты – 13,7%; нейтрофилы, абс. – 8,2×10<sup>9</sup>/л; лимфоциты, абс. – 1,4×10<sup>9</sup>/л; СОЭ – 58 мм/ч;

• биохимический анализ крови: глюкоза – 6,83 (3,6–6,3) ммоль/л; билирубин общий – 16,4 (5,0–21,0) мкмоль/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 20,9 (0,0–40,0) Ед/л; аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 44,3 (0,0–40,0) Ед/л; креатинкиназа (КФК) – 108,4 (0,0–145,0) Ед/л; креатинин – 96,3 (53–97) мкмоль/л; общий белок – 77,4 (66,0–88,0) г/л; альбумин – 36,3 (33,0–53,0) г/л; лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 538 (0–480) Ед/л; СРБ – 296,6 (0,0–5,0) мг/л; мочевины 6,14 (2,5–8,3) ммоль/л; ферритин – 457 (15–150) мкг/л;

• коагулограмма: протромбин – 67,3 (70–130) %; фибриноген – 6,93 (1,8–4,0) г/л; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 39,4 (24–35) с; международное нормализованное отношение (МНО) – 1,21 (0,9–1,1) у. ед.; Д-димер – 2,6 (0–0,5) мкг FEU/мл;

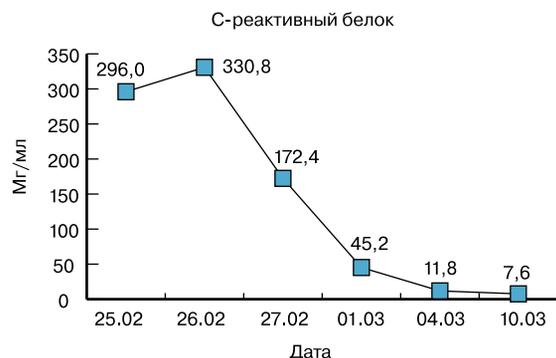
• прокальцитонин – 0,12 (0–0,5) мг/л;  
• тропонин – отр.; Na-proBNP – 96 (<125) пг/мл;  
• РНК SARS-CoV-2 – не обнаружена;  
• антитела к SARS-CoV-2 IgG – 10,6 (>1,1, положительно);

• исследование кала на токсины А и В  
С. *difficile* – отр.

**Результаты (заключение) компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки от 25.02.2021:** КТ-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии с высокой степенью вероятности вирусной этиологии в стадии разрешения.

**Данные ЭКГ и ЭхоКГ от 25.02.2021:** без патологии. Учитывая имеющиеся данные, а именно развитие заболевания через 4 нед после острого периода

**Рис. Динамика уровня С-реактивного белка в крови наблюдавшейся пациентки с мультисистемным воспалительным синдромом у взрослых (MIS-A)**



COVID-19 (диагноз перенесенной новой коронавирусной инфекции был подтвержден в остром периоде положительным результатом исследования мазка из рото- и носоглотки на РНК SARS-CoV-2, при текущей госпитализации – наличием антител IgG к SARS-CoV-2), фебрильную лихорадку в течение >3 дней, наличие симптомов поражения ЖКТ, кожи, гипотензию, повышение уровней маркеров воспаления (СРБ, ферритина, СОЭ), а также наличие признаков активности заболевания (лейкопения, нейтрофилия), **пациентке был установлен диагноз «мультисистемный воспалительный синдром».**

**Проведенное лечение:** метилпреднизолон по 500 мг/сут в течение 3 дней с последующим снижением дозы и переходом на прием внутрь; гепа-

рин по 24 000–30 000 ЕД/сут внутривенно в течение 5 дней; далее эноксапарин, диокстаэдрический смектит, эзомепразол, эубиотик *Bifidobacterium longum* + *Enterococcus faecium*, инфузионная терапия. Лечение сопутствующей патологии – без изменений.

В динамике лихорадка была купирована в течение 3 сут, рвота и диарея – в течение суток. Динамика уровней лабораторных маркеров воспаления представлена на рисунке.

**Пациентка была выписана 11.03.2021 в удовлетворительном состоянии.**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

MIS-A относится к редким, но тяжелым и жизнеугрожающим осложнениям новой коронавирусной инфекции COVID-19. В представленном обзоре литературы мы постарались обобщить имеющиеся к настоящему времени данные о MIS-A (а также проиллюстрировать эти данные наглядным клиническим случаем), что позволит практикующему врачу своевременно заподозрить, диагностировать и лечить это отсроченное патологическое состояние, патогенетически связанное с дисрегуляцией иммунного ответа, эндотелиальной дисфункцией и гипериммунным воспалением, характерными для острого периода COVID-19. Для лучшего понимания патогенеза MIS-A необходимы дальнейшие исследования.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Paediatric Intensive Care Society. PICS statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multisystem inflammatory disease. 27 April 2020. URL: <https://pccsociety.uk/wp-content/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf> [date of access – 11.03.2022].
2. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance – paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). 2020. URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims> [date of access – 11.03.2022].
3. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10239): 1771–78. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
4. Hennon T.R., Yu K.O.A., Penque M.D. et al. COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) guidelines; revisiting the Western New York approach as the pandemic evolves. *Prog Pediatr Cardiol*. 2021; 62: 101407. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ppedcard.2021.101407>.
5. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395(10237): 1607–8. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
6. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. May 15, 2020. URL: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> [date of access – 11.03.2022].
7. Morris S.B., Schwartz N.G., Patel P. et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection – United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(40): 1450–56. <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6940e1>.
8. Belay E.D., Abrams J., Oster M.E. et al. Trends in geographic and temporal distribution of US children with multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic. *JAMA Pediatr*. 2021; 175(8): 837–45. <https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0630>.
9. Multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) case definition information for healthcare providers. Centers for Disease Control and Prevention. URL: <https://www.cdc.gov/mis/mis-a/hcp.html> [date of access – 11.03.2022].
10. Patel P., DeCuir J., Abrams J. et al. Clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in adults. A systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(9): e2126456. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.26456>.
11. Vogel T.P., Top K.A., Karatzios C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2021; 39(22): 3037–49. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.054>.

12. Stratton C.W., Tang Y.W., Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J Med Virol.* 2021; 93(3): 1320–42. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26610>.
13. Nazy I., Jevtic S.D., Moore J.C. et al. Platelet-activating immune complexes identified in critically ill COVID-19 patients suspected of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(5): 1342–47. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.15283>.
14. Brodard J., Kremer H.J.A., Fontanam P. et al. COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(5): 1294–98. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.15262>.
15. Kumar M.A., Krishnaswamy M., Arul J.N. Post COVID-19 sequelae: Venous thromboembolism complicated by lower GI bleed. *BMJ Case Rep.* 2021; 14(1): e241059. <https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-241059>.
16. Townsend L., Fogarty H., Dyer A. et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(4): 1064–70. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.15267>.
17. Weatherhead J.E., Clark E., Vogel T.P. et al. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest.* 2020; 130(12): 6194–97. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI145301>.
18. Weisberg S.P., Connors T.J., Zhu Y. et al. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nat Immunol.* 2021; 22(1): 25–31. <https://dx.doi.org/10.1038/s41590-020-00826-9>.
19. Webb B.J., Peltan I.D., Jensen P. et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: A cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2(12): 754–63. [https://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30343-X](https://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30343-X).
20. Tahaghoghi-Hajghorbani S., Zafari P., Masoumi E. et al. The role of dysregulated immune responses in COVID-19 pathogenesis. *Virus Res.* 2020; 290: 198197. <https://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198197>.
21. Kuri-Cervantes L., Pampena M.B., Meng W. et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci Immunol.* 2020; 5(49): eabd7114. <https://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abd7114>.
22. Zhao J., Yuan Q., Wang H. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(16): 2027–34. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa344>.
23. Zhou Y., Fu B., Zheng X. et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020; 7(6): 998–1002. <https://dx.doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>.
24. Guo C., Fu B., Zheng X. et al. Single-cell analysis of two severe COVID-19 patients reveals a monocyte-associated and tocilizumab-responding cytokine storm. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 3924. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-17834-w>.
25. Maucourant C., Filipovic I., Ponzetta A. et al. Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity. *Sci Immunol.* 2020; 5(50): eabd6832. <https://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abd6832>.
26. Garvin M.R., Alvarez C., Miller J.I. et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife.* 2020; 9: e59177. <https://dx.doi.org/10.7554/eLife.59177>.
27. Vabret N., Britton G.J., Gruber C. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity* 2020; 52(6): 910–41. <https://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>.
28. Woodruff M., Ramonell R.P., Cashman K.S. et al. Critically ill SARS-CoV-2 patients display lupus-like hallmarks of extrafollicular B cell activation. *medRxiv* 2020. <https://dx.doi.org/10.1101/2020.04.29.20083717>.
29. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020; 130(5): 2620–29. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI137244>.
30. Gruber C.N., Patel R.S., Trachtman R. et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell.* 2020; 183(4): 982–95.e14. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.034>.
31. Zhou Y., Fu B., Zheng X. et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020; 7(6): 998–1002. <https://dx.doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>.
32. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М. с соавт. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. Под общ. ред. О.В. Зайратьянца. Москва; ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ». 2020; 140 с. [Zairatyants O.V., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M. et al. The Pathological Anatomy of COVID-19: Atlas. General ed. by Zairatyants O.V. Moscow: Research Institute of Health Organization and medical management of the Moscow Healthcare Department. 2020; 140 pp. (In Russ.)].
33. Diorio C., Henrickson S.E., Vella L.A. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest.* 2020; 130(11): 5967–75. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI140970>.
34. Othenin-Girard A., Regamey J., Lamoth F. et al. Multisystem inflammatory syndrome with refractory cardiogenic shock due to acute myocarditis and mononeuritis multiplex after SARS-CoV-2 infection in an adult. *Swiss Med Wkly.* 2020; 150: w20387. <https://dx.doi.org/10.4414/smw.2020.20387>.
35. Godfred-Cato S. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children – United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(32): 1074–80. <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2>.
36. Belhadjer Z. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation.* 2020; 142(5): 429–36. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>.
37. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M. et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020; 383(4): 334–46. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>.
38. Dufort E.M., Koumans E.H., Chow E.J. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med.* 2020; 383(4): 347–58. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021756>.
39. Davies P., Evans C., Kanthimathinathan H.K. et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: A multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020; 4(9): 669–77. [https://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30215-7](https://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30215-7).
40. Rowley A.H., Shulman S.T., Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2020; 130(11): 5619–21. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI143840>.
41. Whittaker E., Bamford A., Kenny J. et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 324(3): 259–69. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.10369>.
42. Niaz T., Hope K., Fremed M. et al. Role of a pediatric cardiologist in the COVID-19 pandemic. *Pediatr Cardiol.* 2021; 42(1): 19–35. <https://dx.doi.org/10.1007/s00246-020-02476-y>.
43. Chau V.Q., Giustino G., Mahmood K. et al. Cardiogenic shock and hyperinflammatory syndrome in young males with COVID-19. *Circ Heart Fail.* 2020; 13(10): e007485. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007485>.
44. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease:

- A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(17): 927–99. <https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>.
45. Moraleda C., Serna-Pascual M., Soriano-Arandes A. et al. Multi-inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(9): 397–401. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1042>.
  46. Lee P.Y. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020; 130(11): 5942–50. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI141113>.
  47. Mucocutaneous symptom complexes. In: Long S., Pickering L., Prober C. (editors.) *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. Edinburgh; New York: Elsevier. 2012. ISBN: 978-1-4377-2702-9.
  48. Jain S., Sen S., Lakshmvienkateshiah S. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 in Mumbai, India. *Indian Pediatr*. 2020; 57(11): 1015–19. <https://dx.doi.org/10.1007/s13312-020-2026-0>.
  49. Hechemy K.E. Oteo J.A., Raoult D. et al. A century of rickettsiology: Emerging, reemerging rickettsioses, clinical, epidemiologic, and molecular diagnostic aspects and emerging veterinary rickettsioses: An overview. *Ann NY Acad Sci*. 2006; 1078: 1–14. <https://dx.doi.org/10.1196/annals.1374.001>.
  50. Duchin J.S., Koster F.T., Peters C.J. et al. Hantavirus pulmonary syndrome: A clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. *The Hantavirus Study Group*. *N Engl J Med*. 1994; 330(14): 949–55. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM199404073301401>.
  51. Marsh R.A. Epstein–Barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*. 2017; 8: 1902. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.01902>.
  52. Schultz J.C., Hilliard A.A., Cooper L.T. Jr, Rihal C.S. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84(11): 1001–9. [https://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60670-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60670-8).
  53. Hsu D.Y., Brieva J., Silverberg N.B. et al. Pediatric Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(5): 811–17.e4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.024>.
  54. Cacoub P., Musette P., Descamps V. et al. The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med*. 2011; 124(7): 588–97. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.01.017>.

Поступила/Received: 22.12.2021

Принята в печать/Accepted: 29.03.2022



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Лаура Зелимхановна Болиева**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с клинической фармакологией ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Адрес: 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. E-mail: [bolievalz@mail.ru](mailto:bolievalz@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

**Андрей Георгиевич Малявин**, д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: [maliavin@mail.ru](mailto:maliavin@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>.

**Нина Константиновна Айдарова**, студентка ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: [victoriabiragova@gmail.com](mailto:victoriabiragova@gmail.com).

**Светлана Степановна Бязрова**, к.м.н., доцент кафедры фармакологии с клинической фармакологией ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Адрес: 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. E-mail: [svetapharm@yandex.ru](mailto:svetapharm@yandex.ru)

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Laura Z. Bolieva**, Dr. med.habil., professor, head of the Department of pharmacology with clinical pharmacology, North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 362019, Vladikavkaz, 40 Pushkinskaya Str. E-mail: [bolievalz@mail.ru](mailto:bolievalz@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

**Andrey G. Malyavin**, Dr. med.habil., professor, professor of the Department of phthysiology and pulmonology of the Faculty of general medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 107150, Moscow, 39/2 Losinoostrovskaya Str. E-mail: [maliavin@mail.ru](mailto:maliavin@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>.

**Nina K. Aidarova**, student of .I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 107150, Moscow, 39/2 Losinoostrovskaya Str. E-mail: [victoriabiragova@gmail.com](mailto:victoriabiragova@gmail.com).

**Svetlana S. Byazrova**, PhD, associate professor of the Department of pharmacology with clinical pharmacology, North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 362019, Vladikavkaz, 40 Pushkinskaya Str. E-mail: [svetapharm@yandex.ru](mailto:svetapharm@yandex.ru)

©П.Р. Камчатнов, С.Б. Ханмурзаева, А.В. Чугунов, Н.Б. Ханмурзаева, 2022

# НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

**П.Р. КАМЧАТНОВ<sup>1</sup>, С.Б. ХАНМУРЗАЕВА<sup>2</sup>, А.В. ЧУГУНОВ<sup>1</sup>, Н.Б. ХАНМУРЗАЕВА<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

**Аннотация.** COVID-19 – вирусное заболевание, сопровождающееся поражением дыхательной и других систем организма, среди которых частым является нарушение функций головного мозга. Интерес привлекает постковидный синдром (ПКС), характеризующийся длительно существующими субъективными и объективными признаками нарушения различных функций организма. В обзоре представлены современные сведения об основных причинах развития, клинических проявлениях, масштабах распространенности ПКС, рассматриваются вопросы лечения этого патологического состояния.

**Ключевые слова:** COVID-19, постковидный синдром, эмоциональные нарушения, когнитивные нарушения, лечение, Цитофлавин.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** П.Р. Камчатнов, С.Б. Ханмурзаева, А.В. Чугунов, Н.Б. Ханмурзаева. Неврологические аспекты постковидного синдрома.

Терапия. 2022; 3: 144–152.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.144-152>

144

## NEUROLOGICAL ASPECTS OF THE POSTCOVID SYNDROME

**KAMCHATNOV P.R.<sup>1</sup>, KHANMURZAYEVA S.B.<sup>2</sup>, CHUGUNOV A.V.<sup>1</sup>, KHANMURZAYEVA N.B.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow<sup>2</sup>Dagestan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Makhachkala

**Abstract.** COVID-19 is a viral disease characterized by damage to the respiratory and other systems of the body, among which a frequent violation of brain functions. The interest is attracted by postcovid syndrome (PCS), characterized by long-existing subjective and objective signs of violation of various functions of the body. The review examines current information about the main causes of the development of PCS and its clinical manifestations. Information on the prevalence of this pathological condition is provided. The issues of treatment of patients with PCS are considered.

**Key words:** COVID-19, postcovid syndrome, emotional disorders, cognitive disorders, treatment, Cytoflavin.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Kamchatnov P.R., Khanmurzayeva S.B., Chugunov A.V., Khanmurzayeva N.B. Neurological aspects of the postcovid syndrome.

Therapy. 2022; 3: 144–152.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.144-152>

### ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 представляет собой вирусное заболевание, характеризующееся поражением дыхатель-

ной и многих других систем организма. Его течение носит зачастую тяжелый характер и может быть ассоциировано с многочисленными, нередко фатальными или сохраняющимися длительное

время осложнениями. Вместе с тем уже в раннем периоде изучения проблемы COVID-19 было установлено, что многие проявления заболевания не только не регрессируют по мере затухания острого воспалительного процесса, но и, наоборот, нарастают, выступая в клинической картине первый план [1, 2]. Показано, что данное состояние самым негативным образом сказывается на состоянии пациентов, ограничивает их повседневную активность и резко снижает качество жизни. Указанные факторы позволили говорить о существовании так называемого постковидного синдрома (ПКС), причем в течение относительно короткого периода времени было предложено несколько его определений [3–6]. На протяжении изучения проблемы постковидных расстройств предлагались различные его классификации, в том числе с учетом времени появления и длительности существования той или иной симптоматики, что следует учитывать при сопоставлении результатов различных исследований, проведенных в разных государствах в разное время.

Ключевыми положениями, отмеченными во всех предложенных материалах, оказались указания на срок появления или персистирования проявлений не менее 4 нед от развития COVID-19, обилие субъективных проявлений, возможность выявления нарушений со стороны дыхательной (кашель, одышка и др.), костно-мышечной (отежность суставов), нервной (гипо- или аносмии, дисгевзия, нейропатии) систем, а также кожных высыпаний. Практически все предложенные критерии ПКС отмечают, что он, по сути дела, является диагнозом исключения, и для того, чтобы установить этот диагноз, требуется исключить все другие возможные причины имеющихся жалоб и объективных клинических проявлений.

На основании анализа имеющихся данных Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила следующее определение ПКС: «Состояние после COVID-19 развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 мес от момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 мес, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом. К числу распространенных симптомов относятся утомляемость, одышка, когнитивная дисфункция, а также ряд других, которые, как правило, влекут последствия для выполнения повседневной деятельности. Может отмечаться появление симптомов вслед за периодом выздоровления после острой инфекции COVID-19 либо персистенция симптомов с момента первоначально перенесенной болезни. Кроме того, может иметь место периодическое возникновение или рецидивирование симптомов с течением времени» [7]. Данное определение представляет

собой ценный инструмент для проведения клинических исследований и сбора клинко-эпидемиологической информации; многие его положения, несомненно, будут в последующем уточняться и совершенствоваться. При этом следует отметить, что существует и критическая точка зрения в отношении ряда предложенных дефиниций ПКС. Так, исследователи неоднократно отмечали, что отсутствие связи тяжести перенесенного COVID-19 с характером и выраженностью последующих нарушений, невозможность лабораторного подтверждения имеющегося ПКС как причины разнообразных жалоб пациентов и имеющейся объективной симптоматики требуют формирования более четкого определения этого состояния и разработки более строгих диагностических критериев [8].

### КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Вследствие своей широкой распространенности и выраженного воздействия на жизнедеятельность пациента особое внимание привлекают когнитивные и эмоциональные расстройства, наблюдающиеся у значительной части пациентов с ПКС. Несмотря на все имеющиеся трудности объективной оценки клинко-эпидемиологических показателей ПКС, результаты сравнения двух групп пациентов, перенесших COVID-19 (n=273 000) и грипп (n=114 000), позволили установить, что наиболее характерные для ПКС проявления (одышка, тревога/депрессия, астения, когнитивные нарушения, «мозговой туман» и др.), продолжающиеся на протяжении от 90 до 180 сут, на 50% чаще наблюдаются после перенесенного COVID-19 [9]. Отмечено, что указанные нарушения реже встречаются у детей и подростков. Так, при оценке состояния здоровья группы школьников (n=1379), перенесших COVID-19, оказалось, что через 6 нед у 4,4% из них имелись те или иные проявления последствий перенесенного инфекционного заболевания, а через 8 нед – только у 1,8% [10]. У большинства подростков 12–17 лет симптоматика регрессировала в течение 7 сут, а у учеников начальной школы – 5 сут.

Интерес представляют результаты интернет-анкетирования 3762 респондентов (1020 с подтвержденным, 2742 с вероятным COVID-19) из 56 стран с симптоматикой, персистирующей на протяжении более 28 дней [11]. Исследование проводилось с 6 сентября по 25 ноября 2020 г., была выполнена оценка распространенности 203 симптомов в 10 различных системах органов и их динамика на протяжении 7 мес. Выяснилось, что у большинства пациентов (>91%) длительность периода восстановления превысила 35 нед, причем на протяжении этого времени они испытывали

55,9±25,5 симптомов, характерных, по сути дела, для вовлечения в процесс всех анализировавшихся систем организма (9,1). Наиболее частыми симптомами, персистирующими не менее 6 мес, были повышенная утомляемость/усталость, утомляемость после физической нагрузки и когнитивные нарушения (КН). Характерной оказалась динамика симптоматики с течением времени: у 85,9% респондентов (95% доверительный интервал (ДИ): 84,8–87,0) значительное ухудшение состояния было обусловлено физическими или интеллектуальными нагрузками и стрессом. У 86,7% (95% ДИ: 85,6–92,5) пациентов с ПКС во время сбора анамнестических сведений наблюдалась повышенная усталость по сравнению с 44,7% (95% ДИ: 38,5–50,5) лиц с клинически полным восстановлением. Наличие ПКС негативно сказывалось на социальном функционировании пациентов, 1700 (45,2%) из которых нуждались в переходе на сокращенный график работы, а еще 839 (22,3%) не могли продолжать трудиться на момент опроса. КН, а также изолированные расстройства памяти наблюдались у большинства пациентов (≈88%) вне зависимости от возраста. Интересно, что указанная симптоматика, равно как и ее динамика, существенным образом не зависела от тяжести течения COVID-19, была в равной степени выражена у пациентов с подтвержденным или вероятным COVID-19.

КН рассматриваются как важный компонент ПКС. В частности, отмечается, что у значительной части пациентов имеют место расстройства памяти и внимания. Изучению этой проблемы было посвящено масштабное исследование, в которое были включены 740 пациентов с COVID-19 (средний возраст 49 [38–59] лет, 63% (n=464) женщин; время (SD) от момента установления диагноза COVID-19 составило 7,6±2,7 мес) [12]. Наиболее характерными были такие КН, как уменьшение скорости обработки информации (n=133, 18%), нарушения исполнительных функций (n=118, 16%), снижение фонематической беглости речи (n=111, 15%) и категориальных ассоциаций (n=148, 20%), различные расстройства памяти. При внесении соответствующих поправок у пациентов с более тяжелым течением COVID-19, проходивших лечение в условиях стационара, чаще выявлялись нарушения внимания (отношение шансов (ОШ) 2,8; 95% ДИ: 1,3–5,9), исполнительных функций (ОШ 1,8; 95% ДИ: 1,0–3,4), категориальная беглость речи (ОШ 3,0; 95% ДИ: 1,7–5,2), кодирование памяти (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,3–4,1) по сравнению с больными, получавшими амбулаторное лечение. У пациентов, нуждавшихся в лечении в отделении неотложной помощи, чаще, чем у амбулаторных больных, выявлялись нарушения выполнения теста на поиск категориальных ассоциаций (ОШ: 1,8; 95% ДИ: 1,1–3,1) и кодирования памяти (отношение рисков (ОР): 1,7;

95% ДИ: 1,0–3,0). Авторы цитируемого исследования обнаружили связь между тяжестью течения COVID-19, в частности, с необходимостью пребывания в условиях стационара, и выраженностью КН. Как и в ходе ранее проведенных исследований, наиболее выраженными были расстройства исполнительных функций [13]. Такого рода нарушения наблюдаются у пожилых пациентов, перенесших, в частности, тяжелые соматические заболевания, находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии [14], и при этом относительно редко встречаются у молодых. Следует также подчеркнуть, что подобные расстройства исполнительных функций были выявлены и у пациентов, перенесших грипп [15], однако прямых исследований их характера, выраженности и длительности персистирования в группах пациентов с COVID-19 и другими вирусными инфекционными заболеваниями не выполнялось.

Значительный интерес представляет проблема длительности клинических проявлений ПКС и динамика отдельных симптомов с течением времени, в особенности в условиях проведения различных видов терапии. Несомненно, такого рода информация будет опубликована по мере накопления клинического опыта и проведения четко спланированных сравнительных исследований. Определенный опыт имеется уже и в настоящее время. Так, несомненный интерес представляют результаты когортного исследования пациентов (n=1276), получавших стационарное лечение по поводу COVID-19 (Ухань, Китай) с 7 января по 29 мая 2020 г. и наблюдавшихся с интервалом в 6 и 12 мес [16]. У включенных в исследование пациентов оценивались соматический статус, некоторые показатели внешнего дыхания. В контрольную группу вошли сопоставимые по основным демографическим показателям здоровые добровольцы. Средний возраст пациентов составил 59 [49–67] лет, их них 681 (53%) мужчины. Среднее время наблюдения составило 185 [175–198] сут для 6-месячного и 349 [337–361] сут для 12-месячного контрольных обследований. Количество пациентов, которые имели не менее одного из симптомов, связанного с перенесенным COVID-19, снизилось с 831 (68%) через 6 мес до 620 (49%) через 12 мес (p < 0,0001). При этом доля пациентов с одышкой незначительно увеличилась с 313 (26%) через 6 мес до 380 (30%) через 12 мес (p=0,014). Также статистически значимо увеличилось число пациентов с тревожными и/или депрессивными нарушениями: при обследовании через 6 мес их было 274 (23%), через 12 мес – 331 (26%; p=0,015). Существенных отличий в толерантности к физическим нагрузкам при обследовании через 6 и 12 мес обнаружено не было. Подавляющее большинство пациентов (422 из 479,88%), работавших до заболевания, про-

должало трудовую деятельность в прежнем объеме. У женщин чаще, чем у мужчин, наблюдались мышечная слабость и повышенная утомляемость (ОШ 1,43; 95% ДИ: 1,04–1,96), тревожные и/или депрессивные проявления (ОШ 2,00; 95% ДИ: 1,48–2,69) и общее плохое самочувствие (ОШ 2,97; 95% ДИ: 1,50–5,88). При обследовании через 12 мес от начала заболевания худшее состояния здоровья по всем показателям (нарушения подвижности различного генеза, наличие болевого синдрома, тревожные и/или депрессивные проявления, плохое общее самочувствие) наблюдалось у пациентов, перенесших COVID-19. Результаты исследования позволили сделать вывод, что, несмотря на возвращение к привычному образу жизни и трудовой деятельности через 12 мес после перенесенного COVID-19, у значительной части пациентов сохраняются разнообразные симптомы, способные оказывать негативное влияние на показатели качества жизни.

Отметим, что выявляемое наличие прямой зависимости вероятности развития ПКС и тяжести клинических проявлений COVID-19 не всегда служило основанием для поиска преморбидных особенностей пациентов, способных изменять риск развития ПКС. В одно из наиболее крупных исследований в Великобритании, посвященных изучению факторов риска развития ПКС, были включены 6907 взрослых пациентов, сообщивших о заражении SARS-CoV-2, из 48 901 участника лонгитюдного исследования (ЛИ) и 3327 амбулаторных больных с состоянием, расцененным как ПКС (англ. Long-COVID – состояние, подразумевающее персистирование симптоматики на протяжении более 4 нед), которые были отобраны при анализе 1 199 812 записей электронных амбулаторных карт (ЭАК) [17]. В соответствии с примененными на момент исследования критериями оценивались факторы риска развития Long-COVID при заболевании, продолжающемся более 12 нед. В результате было установлено, что у 1,2% молодых (средний возраст 20 лет) и 4,8% пожилых (средний возраст 63 года) пациентов с COVID-19, включенных в лонгитюдное исследование, имеющаяся симптоматика ограничивала нормальное функционирование на протяжении  $\geq 12$  нед. Наличие многочисленных симптомов Long-COVID в течение 4 нед и единичных симптомов на протяжении 12 нед отмечали 7,8% молодых (средний возраст 28 лет) и 17,0% (средний возраст 58 лет) пациентов среднего и пожилого возраста. В целом возраст был связан с линейным повышенным риском при Long-COVID у пациентов в возрасте от 20 до 70 лет. Повышенный риск развития Long-COVID оказался ассоциирован с женским полом (для ЛИ – ОР 1,49; 95% ДИ: 1,24–1,79; для ЭАК – ОР=1,51; 95% ДИ: 1,41–1,61), низким уровнем психическим здоровьем (для ЛИ – ОР=1,46; 95% ДИ: 1,17–1,83;

для ЭАК – ОР=1,57 95% ДИ: 1,47–1,68), низким качеством общего состояния здоровья до пандемии (для ЛИ – ОР=1,62; 95% ДИ: 1,25–2,09; для ЭАК – ОР=1,26; 95% ДИ: 1,18–1,35). Также повышенным риском хронического течения заболевания характеризовались пациенты с бронхиальной астмой (для ЛИ – ОР=1,32; 95% ДИ: 1,07–1,62; для ЭАК – ОР=1,56; 95% ДИ: 1,46–1,67) и избыточной массой тела/ожирением (для ЛИ – ОР=1,25; 95% ДИ: 1,01–1,55; для ЭАК – ОР=1,31; 95% ДИ: 1,21–1,42). Также более высокую вероятность хронического течения заболевания имели представители этнических меньшинств – афроамериканцы, латиноамериканцы, азиаты (как для ЛИ, так и ЭАК – ОР=0,32 95% ДИ: 0,22–0,47). Полученные результаты позволили авторам сделать заключение о том, что развитие длительно протекающих последствий COVID-19 связано не только с характером течения инфекционного заболевания, но и предшествующим состоянием здоровья и социально-демографическими факторами.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ COVID-19

На сегодняшний день достаточно подробно и в полной мере изучены многие аспекты поражения органов дыхательной системы вирусом SARS-CoV-2. Понимание патогенеза заболевания стало основой для разработки методов лечения, многие из которых с достаточным успехом были апробированы в клинической практике. Также достаточно понятны некоторые пути поражения головного мозга у пациентов с COVID-19. В частности, понимание роли нарушения функции эндотелия, повышение функциональной активности тромбоцитов в условиях исключительно высокой выработки медиаторов воспаления («цитокиновый шторм») приводят к тромбообразованию с преимущественным поражением крупных артериальных и венозных сосудов [18, 19]. Использование антитромботической терапии в определенной степени позволяет снизить риск тромботических событий у таких пациентов; дальнейшие исследования в этом направлении, несомненно, позволят обеспечить более направленное профилактическое лечение таких больных с учетом особенностей состояния эндотелия и системы коагуляции крови. Наряду с этим установлены многие иммуноопосредованные механизмы поражения центральной и периферической нервной системы [20]. Более сложным остается вопрос о причинах развития когнитивных и эмоциональных нарушений у больных с COVID-19, а также механизмах формирования ПКС.

Предпринимались попытки связать развитие ПКС, как и других поражений головного мозга, с непосредственным воздействием вируса на клетки

центральной нервной системы. Такое предположение основано на данных о том, что вирус, попадая в клетки слизистой оболочки носовых ходов, проникает в нейроны обонятельного анализатора, достигая в последующем обонятельной луковицы [21, 22]. Указанная гипотеза в определенной степени получила подтверждение по результатам нейровизуализационного обследования [23]. Несмотря на, казалось бы, ее аргументированность, результаты подавляющего большинства исследований не смогли продемонстрировать присутствие в ткани головного мозга и/или цереброспинальной жидкости вируса (его белков и РНК) [24]. В связи с этим версия о прямом поражении структур головного мозга вирусом SARS-CoV-2 как причине развития ПКС не является доказанной.

Помимо этого, высказывалось предположение о реактивации вируса после периода выздоровления, причем такая возможность была продемонстрирована у ряда пациентов в клинических условиях [25]. Вероятно, рецидивирующее инфекционное заболевание может быть причиной неврологических нарушений и КН, однако несопоставимая с высокой частотой обнаружения ПКС выявляемость таких пациентов делает эту гипотезу маловероятной. Рассматривалась и возможность аутоиммунного поражения головного мозга на фоне коронавирусной инфекции в качестве причины ПКС, однако исследования вещества мозга и цереброспинальной жидкости не смогли подтвердить это предположение.

Активно обсуждается роль цереброваскулярных нарушений в патогенезе ПКС. По мнению ряда авторов, вирус SARS-CoV-2 способен приводить к поражению эндотелия, в первую очередь капилляров, вызывая, по мнению ряда исследователей, эндотелиит и провоцируя образование микротромбов [26]. Вероятно, он может распространяться с кровотоком по организму, что сопровождается поражением и других органов. Сосудистый механизм поражения органов, включая головной мозг, получил подтверждение в результате проспективного исследования, где пациентам с COVID-19 проводилась позитронно-эмиссионная компьютерная томография с фосфодезоксиглюкозой (ПЭТ-КТ ФДГ), позволяющая оценить особенности энергетического метаболизма ткани [27]. По мнению авторов исследования, его нарушения у больных с COVID-19 были значительно выраженными по сравнению со здоровыми лицами из группы контроля.

В ходе другого проспективного когортного исследования изучалась выраженность неврологических и когнитивных нарушений у госпитализированных пациентов с COVID-19. Нейropsychологическое обследование проводилось с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций и других тестов,

больным проводились магнитно-резонансная томография головного (МРТ) мозга и ПЭТ-КТ ФДГ [28]. Результаты нейропсихологического тестирования были полностью подтверждены данными ПЭТ-КТ ФДГ, позволившими установить преимущественное вовлечение в патологический процесс лобно-теменных долей больших полушарий. При этом необходимо обратить внимание, что по данным МРТ у трети пациентов были выявлены единичные мелкоочаговые изменения мозгового вещества, расцененные как последствия лакунарных инфарктов. По остальным показателям каких-либо отличий от здоровых испытуемых, включенных в контрольную группу, обнаружено не было. Таким образом, результаты этого исследования позволили верифицировать изменения церебрального метаболизма и когнитивных функций у пациентов, перенесших COVID-19, однако не смогли подтвердить сосудистый механизм их происхождения.

Существует точка зрения, что в основе многих проявлений COVID-19, в том числе ПКС, лежат процессы активации воспаления. Вирус вызывает мощный воспалительный ответ, способствуя значительному высвобождению цитокинов и хемокинов. Определенную роль в этом процессе может играть активация тучных клеток, вероятно, связанная с отсроченными проявлениями инфекционного заболевания [29]. Повреждение различных внутренних органов, вызванное избыточной воспалительной реакцией, может продолжаться на протяжении длительного периода, и процесс восстановления занимает гораздо больше времени, чем и может быть объяснено развитие ПКС [26]. Одним из механизмов, лежащих в основе развития ПКС, может явиться нейровоспаление, приводящее к изменению функционирования и взаимовлияний клеток глии и нейронов в головном мозге [30].

Предположение о том, что когнитивные и некоторые эмоциональные нарушения у пациентов как в острой стадии COVID-19, так и ПКС обусловлены митохондриальной дисфункцией и нарушением энергопродукции, безусловно, заслуживают углубленного изучения. При этом обращает на себя внимание избирательность таких расстройств, ограниченная, по сути дела, исключительно высшей нервной деятельностью, и отсутствие надежных биохимических и нейровизуализационных маркеров таких состояний.

Вследствие особенностей течения COVID-19, в частности высокой частоты бактериальных осложнений при тяжелом течении, многие пациенты вынуждены получать антибиотикотерапию. В связи с этим большой интерес вызывают результаты экспериментальных исследований, продемонстрировавших возможность негативного влияния антибиотиков на состояние цен-

тральной и периферической нервной системы [31]. Имеются данные о том, что длительный прием антибактериальных препаратов способен изменять микробиоту кишечника, вызывая нарушение экспрессии целого ряда важных сигнальных молекул (в том числе BDNF, GRIN2B, 5-НТ транспортера и NPY), снижение интенсивности нейрогенеза в гиппокампе у взрослых грызунов [32]. Указанные изменения проявляются нарушениями памяти, затруднением некоторых гностических функций, в частности в виде дисфункции зрительного анализатора [33], а также поведенческими нарушениями, в том числе при выполнении заданий в стрессовых условиях [34]. Результаты экспериментальных исследований дают основание полагать, что в основе указанных изменений могут лежать нарушения созревания клеток микроглии вследствие изменения состава микробиоты кишечника [35]. Несмотря на то что изменения микробиоты в максимальной степени оказывают свое негативное влияние на нервную систему в раннем постнатальном периоде, высказывается предположение, что этот механизм, наряду с прочими, вовлечен в формирование когнитивной дисфункции и эмоциональных нарушений у пациентов с ПКС.

Интересным, но недостаточно освещенным в литературе возможным патогенетическим механизмом развития и персистенции ПКС представляется пребывание пациентов в условиях постоянного психологического стресса, связанного с систематическим воздействием негативной информации на фоне пандемии. Такого рода воздействие способно отрицательно сказываться на эмоциональном состоянии и поведении, в определенной степени в зависимости от индивидуальных особенностей личности. В связи этим представляется возможным выявление пациентов с COVID-19, для которых пребывание в негативной эмоциональной среде может оказаться фактором риска развития ПКС.

Активное исследование механизмов поражения нервной системы как в острой стадии COVID-19, так и путей формирования ПКС позволит добиться более полного понимания данного процесса. Вполне вероятно возможность существования различных путей возникновения ПКС на разных этапах течения инфекционного заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2: те или иные факторы способны приобретать ключевую роль, изменяя направления развития заболевания. Более полные и точные представления о патогенетических механизмах ПКС позволят разработать строгие и надежные критерии диагностики, в том числе с использованием лабораторно-инструментальных тестов, и сформулировать принципы максимально эффективного лечения.

## ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

На сегодняшний день изучены возможности применения для лечения пациентов с COVID-19 и ПКС большого количества лекарственных препаратов, ряд которых продемонстрировал свою определенную эффективность в условиях реальной клинической практики. Что касается основных принципов ведения пациентов с ПКС, то считается, что у больных, перенесших COVID-19, должны быть оценены риски развития Long-COVID; в последующем они нуждаются в тщательном динамическом наблюдении, мониторинге и выявлении [36]. Учитывая максимальную вероятность развития разнообразных осложнений у пожилых пациентов и лиц с сопутствующими заболеваниями, течение которых может приобрести более тяжелый характер на фоне COVID-19, такие больные нуждаются в более строгом и регулярном контроле состояния здоровья [37]. В целом объем и регулярность клинико-инструментального мониторинга здоровья пациентов, перенесших COVID-19, должны определяться особенностями клинической картины, тяжестью и характером течения заболевания. В России предложена логичная, хорошо продуманная система этапной реабилитации больных, переболевших COVID-19, подразумевающая широкое использование современных медицинских технологий восстановительного лечения [38].

Для обеспечения полноценного восстановления здоровья пациентам с ПКС рекомендован широкий спектр немедикаментозных мероприятий, включающий дыхательные упражнения и другие способы повышения эффективности функционирования дыхательной системы, аэробные физические упражнения с постепенным увеличением объема в зависимости от их переносимости [39]. Считается, что обеспечение оптимального объема физических нагрузок может положительно сказываться на состоянии сердечно-сосудистой системы, интеллектуальных и эмоциональных функций пациентов с ПКС, а также способствовать повышению показателей качества жизни [40].

Большинство исследователей сходятся во мнении о целесообразности широкого применения психотерапевтических методов при ведении пациентов с ПКС. Направленность такого рода воздействий определяется особенностями эмоциональных нарушений с преобладанием астенических, депрессивных, тревожных или иных нарушений. Тщательного выбора требуют и лекарственные средства, назначаемые таким пациентам [41]. Важно иметь в виду необходимость наблюдения и ведения больных с ПКС специалистами различного профиля, поскольку, с одной стороны, крайне опасной может оказаться недооценка значимости жалоб пациента

и поздняя диагностика соматического заболевания, а с другой – неверно или несвоевременно распознанные проявления заболевания функционального характера, а также назначенные в избыточном объеме инструментальные обследования могут создать у пациента впечатление о наличии тяжелой соматической патологии, что еще в большей степени будет располагать к формированию эмоциональных нарушений [34, 42].

Повышению эффективности лечения пациентов, перенесших COVID-19, содействует применение лекарственных препаратов, способных оказывать положительное воздействие на нарушенный вследствие заболевания обмен веществ в головном мозге и проявлять полезные симптоматические эффекты [44–46]. Результаты всестороннего анализа известных на сегодняшний день патогенетических механизмов развития COVID-19 и его негативных эффектов в отношении функционального состояния головного мозга позволяют сделать вывод о высоком потенциале препаратов янтарной кислоты, в частности Цитофлавина, при лечении как пациентов как в острой стадии заболевания, так и страдающих ПКС [47]. Благоприятные эффекты этого препарата могут быть обусловлены не только положительным воздействием на энергетический метаболизм и способностью угнетать свободно-радикальное окисление, но и другими механизмами, что является веским основанием для продолжения изучения и объяснения его фармакологических свойств.

Важным и исключительно интересным результатом открытого когортного исследования по применению Цитофлавина при остром ишемическом инсульте оказалось выявление достоверно меньшей частоты случаев развития пневмонии у данной группы пациентов [48]. Прежде такой эффект этого препарата отмечен не был. Можно предположить, что раннее и более полное восстановление двигательных функций, нарушенных вследствие перенесенного ишемического инсульта, на фоне использования Цитофлавина приводило к снижению риска развития застойных явлений в легких и устраняло влияние гипокинезии, способствующей возникновению инсульт-ассоциированной пневмонии. По-видимому, в данной ситуации положительный эффект препарата реализовывался за счет активного воздействия на метаболические процессы не только в ткани головного мозга, но и в других органах. Подтверждением этому служат полученные в условиях эксперимента данные о гормоноподобных эффектах Цитофлавина [49].

В свете вышесказанного привлекают внимание результаты применения препарата Цитофлавин у больных, перенесших COVID-19. В ходе открытого исследования наблюдались три группы пациентов: первая (n=160, возраст 53,5 (45,61) лет) получала курс гипобарической барокамерной адаптации, вторая (n=50, возраст 63,9 (60,5; 67,6)

лет) – Цитофлавин по 2 таблетки 2 раза/сут, третья (n=105, 55,1 (45,7; 60,9) лет) – курс гипобарической барокамерной адаптации в сочетании с Цитофлавином [50]. У исследуемых пациентов оценивались показатели, характеризующие выраженность КН, эмоциональное состояние, качество жизни; длительность периода наблюдения составила 3 мес. Было установлено, что прием Цитофлавина как в комбинации с баротерапией, так и без нее вызывал статистически значимое относительно исходных данных повышение способности к концентрации внимания и умственной работоспособности при выполнении теста Шульте. Так, в первой группе исходное время выполнения этого теста равнялось 41,3 [33,0; 52,0] с, после окончания курса лечения – 37,8 [32,8; 44,5] с (p < 0,04), а через 3 мес наблюдения – 35,7 [30,8; 41,5] с (p < 0,04), во второй группе (Цитофлавин) аналогичные значения составили 45,6 [32,3; 51,7], 39,7 [30,2; 45,8] (p < 0,04) и 38,6 [30,9; 41,9] с (p < 0,04), а в третьей (гипобарическая барокамерная адаптация + Цитофлавин) – 61 [38,2; 65], 39,3 [21,9; 51,4] (p < 0,03) и 34,1 [20,3; 48,2] с (p < 0,02) соответственно.

Также статистически значимым (p < 0,05) в исследовании было уменьшение показателей по Шкале оценки влияния травматического события относительно исходных величин, причем положительная динамика оказалась более выраженной в группах пациентов, получавших Цитофлавин. Наконец, по данным опросника качества жизни EQ-5D, после комбинированного курса лечения с назначением Цитофлавина отмечалось статистически значимо более существенное улучшение самочувствия пациентов в сравнении с больными первой группы (p=0,05). Добавим, что положительный эффект исследуемого препарата наблюдался как у пациентов с умеренно тяжелым течением заболевания, так и находившихся на респираторной поддержке. Полученные результаты позволили авторам констатировать целесообразность использования Цитофлавина при лечении пациентов, перенесших COVID-19.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические и экспериментальные исследования позволили выявить ряд закономерностей формирования острого и отсроченного поражения нервной системы у больных COVID-19. Дальнейшие исследования в этой области позволят установить более тонкие механизмы патогенеза, разработать объективные критерии для диагностики такого поражения, предложить новые методы лечения. Эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий у больных с ПКС может быть повышена за счет применения патогенетически обоснованной лекарственной терапии, и одним из препаратов, чье применение представляется перспективным в этом направлении, является Цитофлавин.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Office for National Statistics. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. 16 December 2020. URL: <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications> (date of access – 11.01.2022).
2. PAHO, WHO. Epidemiological alert: Complications and sequelae of COVID-19. 12 Aug 2020. URL: <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-complications-and-sequelae-covid-19-12-august-2020> [date of access – 11.01.2022].
3. Wellcome Open Research. Perego E., Callard F., Stras L. et al. Why the patient-made term «Long Covid» is needed. 24 September 2020. URL: <https://wellcomeopenresearch.org/articles/5-224> [date of access – 11.01.2022].
4. Editorial. Facing up to long COVID. *Lancet*. 2020; 396(10266): 1861. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32662-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32662-3).
5. National Institute for Health and Care Excellence, Royal College of General Practitioners, Healthcare Improvement Scotland SIGN. COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2020. URL: [www.nice.org.uk/guidance/ng188](http://www.nice.org.uk/guidance/ng188) [date of access – 11.01.2022].
6. Barber C. The problem of «long haul» COVID. *Scientific American*. 29 December 2020. URL: <https://www.scientificamerican.com/article/the-problem-of-long-haul-covid> [date of access – 11.01.2022].
7. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824> [date of access – 11.01.2022].
8. Medscape. Wilson F.P. Is Long COVID Even Real? Nov 09, 2021. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/962479> [date of access – 11.01.2022].
9. Medscape. Long COVID more common than «Long flu», study suggests. Sep 29; 2021. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/959942> [date of access – 11.01.2022].
10. Molteni E., Sudre C.H., Canas L.S. et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5(10): 708–18. [https://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00198-X](https://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00198-X).
11. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021; 38: 101019. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>.
12. Becker J. H., Lin J. J., Doernberg M. et al. Assessment of cognitive function in patients after COVID-19 infection. *AMA Network Open*. 2021; 4(10): e2130645. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30645>.
13. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020; 382 (23): 2268–70. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2008597>.
14. Pandharipande P.P., Girard T.D., Jackson J.C. et al. BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*. 2013; 369(14): 1306–16. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa130137>.
15. Beraki S., Aronsson F., Karlsson H. et al. Influenza A virus infection causes alterations in expression of synaptic regulatory genes combined with changes in cognitive and emotional behaviors in mice. *Mol Psychiatry*. 2005; 10(3): 299–308. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001545>.
16. Huang L., Yao Q., Gu X. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021; 398(10302): 747–58. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4).
17. Thompson E.J., Williams D.M., Alex W.J. et al. Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK. *medRxiv*. 2021. <https://dx.doi.org/10.1101/2021.06.24.21259277>. Preprint.
18. Katsoularis I., Fonseca-Rodriguez O., Farrington P. et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet*. 2021; 398(10300): 599–607. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00896-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00896-5).
19. Thakkar S., Arora S., Kumar A. et al. A systematic review of the cardiovascular manifestations and outcomes in the setting of coronavirus-19 disease. *Clin Med Insights Cardiol*. 2020; 14: 1179546820977196. <https://dx.doi.org/10.1177/1179546820977196>.
20. Nersesjan V., Amiri M., Lebech A.M. et al. Central and peripheral nervous system complications of COVID 19: A prospective tertiary center cohort with 3 month follow up. *Journal of Neurology*. 2021; 268(9): 3086–104. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10380-x>.
21. Garg S., Garg M., Prabhakar N., Malh A. et al. Unraveling the mystery of Covid-19 cytokine storm: from skin to organ systems. *Dermatol Ther*. 2020; 33(6): 1385–89. <https://dx.doi.org/10.1111/dth.13859>.
22. Aragao M., Leal M., Cartaxo Filho O. et al. Anosmia in COVID-19 associated with injury to the olfactory bulbs evident on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020; 41(9): 1703–6. <https://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6675>.
23. Strauss S., Lantos J., Heier L. et al. Olfactory bulb signal abnormality in patients with COVID-19 who present with neurologic symptoms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020; 41(10): 1882–87. <https://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6751>.
24. Cosentino G., Todisco M., Hota N. et al. Neuropathological findings from COVID-19 patients with neurological symptoms argue against a direct brain invasion of SARS-CoV-2: A critical systematic review. *Eur J Neurol*. 2021; 28(11): 3856–65. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.15045>.
25. Ye G., Pan Z., Pan Y. et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J Infect*. 2020; 80(5): 14–17. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.001>.
26. Lopez Castro J. Post-COVID-19 syndrome (PC19S): Chronic reactive endotheliitis and disseminated vascular disease. *Acta Med Port*. 2020; 33(12): 859. <https://dx.doi.org/10.20344/amp.14612>.
27. Sollini M., Ciccarelli M., Cecconi M. et al. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [18F]FDG-PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021; 48(5): 1460–66. <https://dx.doi.org/10.1007/s00259-020-05084-3>.
28. Hosp J.A., Dressing A., Blazhenets G. et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain*. 2021; 144(4): 1263–76. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awab009>.
29. Afrin L., Weinstock L., Molderings G. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis*. 2020; 100: 327–32. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.016>.
30. Troubat R., Barone P., Leman S. et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*. 2021; 53(1): 151–71. <https://dx.doi.org/10.1111/ejn.14720>.
31. Verdu E.F., Bercik P., Verma-Gandhu M. et al. Probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut*. 2006; 55(2): 182–90. <https://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.066100>.
32. Frohlich E.E., Farzi A., Mayerhofer R. et al. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain Behav Immun*. 2016; 56: 140–55. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2016.02.020>.
33. Hoban A.E., Stilling R.M., Ryan F.J. et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry*. 2016; 6: e774. <https://dx.doi.org/10.1038/tp.2016.42>.
34. Leclercq S., Mian F.M., Stanisz A.M. et al. Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. *Nat Commun*. 2017; 8: 15062. <https://dx.doi.org/10.1038/ncomms15062>.
35. Erny D., Lena A., De Angelis H. et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neurosci*. 2015; 18(7): 965–77. <https://dx.doi.org/10.1038/nn.4030>.
36. George P.M., Barratt S.L., Condliffe R. et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020; 75 (11): 1009–16. <https://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215314>.

37. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: Summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021; 372: n136. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.n136>.
38. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 13.1 (09.11.2021). Минздрав России. Доступ: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0-13.1-from-17-11-2021.pdf> [дата обращения – 11.01.2022]. [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)». Version 13.1 (09.11.2021). Ministry of Healthcare of Russia. URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0-13.1-from-17-11-2021.pdf> (date of access – 11.01.2022).
39. Grigoletto I., Cavalheri V., Lima F.F., Ramos E.M.C. Recovery after COVID-19: The potential role of pulmonary rehabilitation. *Braz J Phys Ther*. 2020; 24(6): 463–64. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.07.002>.
40. Candan S.A., Elibol N., Abdullahi A. Consideration of prevention and management of long-term consequences of post-acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19. *Physiother Theory Pract*. 2020; 36(6): 663–68. <https://dx.doi.org/10.1080/09593985.2020.1766181>.
41. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021; 93(2): 1013–22. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26368>.
42. Poyraz B.C., Poyraz C.A., Olgun Y. et al. Psychiatric morbidity and protracted symptoms after COVID-19. *Psychiatry Res*. 2021; 295: 113604. <https://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113604>.
43. Lu Y., Li X., Geng D. et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – an MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine*. 2020; 25: 100484. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>.
44. Камчатнов П.Р., Соловьева Э.Ю., Хасанова Д.Р., Фатеева В.В. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2021; 10: 636–641. [Kamchatnov P.R., Solov'eva E.Yu., Khasanova D.R., Fateeva V.V. Asthenic and cognitive disorders after the COVID-19 infection. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2021; 10: 636–641 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-10-636-641>.
45. Parums D.V. Editorial: Long COVID, or Post-COVID Syndrome, and the Global Impact on Health Care. *Med Sci Monit*. 2021; 27: e933446. <https://dx.doi.org/10.12659/MSM.933446>.
46. Duncan E., Cooper K., Cowie J. et al. A national survey of community rehabilitation service provision for people with long Covid in Scotland. *F1000Res*. 2021; 9: 1416. <https://dx.doi.org/10.12688/f1000research.27894.2>.
47. Орлов Ю.П., Афанасьев В.В., Хиленко И.А. Перспектива сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 1–2: 66–75. [Orlov Yu.P., Afanasyev V.V., Khilenko I.A. The Prospects of succinates' use under hypoxic conditions in COVID-19. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 1–2: 66–75 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-66-75>.
48. Камчатнов П.Р., Абусуева Б.А., Евзельман М.А. с соавт. Течение острого ишемического инсульта у больных, получавших Цитофлавин. *Современная медицина*. 2020; 1: 157–159. [Kamchatnov P.R., Abusueva B.A., Evzelman M.A. et al. The course of acute ischemic stroke in patients receiving Cytoflavin. *Sovremennaya meditsina = Modern Medicine*. 2020; 1: 157–159 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2019-161-6-23-26>.
49. Кондрашов М.Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты. *Вопросы биологической медицины и фармацевтической химии = Issues of Biological Medicine and Pharmaceutical Chemistry*. 2002; 1: 7–11 (In Russ.)].
50. Оленская Т.Л. Инновационные методы реабилитации на амбулаторном и домашнем этапах у пациентов после пневмонии COVID-19. *Медицинский совет*. 2021; 4: 220–229. [Alenskaya T.L. Innovative methods of rehabilitation at the outpatient and home stages in patients after pneumonia COVID-19. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021; 4:220–229 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-220-229>.

Поступила/Received: 02.10.2021

Принята в печать/Accepted: 01.02.2022

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Павел Рудольфович Камчатнов**, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: pavkam7@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

**Саида Багавдиновна Ханмурзаева**, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 367000, г. Махачкала, ул. Ляхова, д. 47. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6380-3156>

**Александр Вильмирович Чугунов**, к.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5527-2458>

**Наида Багавдиновна Ханмурзаева**, к.м.н., старший преподаватель кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 367012, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3102-5230>

### ABOUT THE AUTHORS:

**Pavel R. Kamchatnov**, Dr. med.habil., professor, professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. E-mail: pavkam7@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

**Saida B. Khanmurzaeva**, PhD in Medicine, assistant at the Department of nervous diseases, medical genetics and neurosurgery, Dagestan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 367000, Makhachkala, 47 Lyakhova Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6380-3156>

**Alexander V. Chugunov**, PhD in Medicine, associate professor, professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5527-2458>

**Naida B. Khanmurzaeva**, PhD in Medicine, senior lecturer at the Department of pharmacology, Dagestan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 367012, Makhachkala, 1 Lenina Sq. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3102-5230>



## ЗАВАДСКИЕ ЧТЕНИЯ–2022: ИТОГИ

26 марта 2022 г. в Ростове-на-Дону состоялась XVII Всероссийская научно-практическая конференция молодых терапевтов по актуальным вопросам внутренней патологии «Завадские чтения». Конференция была посвящена памяти ученика академика И.П. Павлова, яркого представителя отечественной и одного из основателей Ростовской региональной терапевтической школы, профессора Игоря Владимировича Завадского.

Научный форум, проходивший в режиме online, посетили более 200 участников. В сборник материалов конференции было подано 82 тезиса научных работ по различным направлениям внутренних болезней.

В этом году «Завадские чтения» проводились под эгидой Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) и были организованы при активной поддержке секции молодых терапевтов РНМОТ. В состав оргкомитета вошли представители секции из пяти федеральных округов (ФО): **В.А. Кокорин** (Москва), **Е.Н. Белоусова** (Казань), **В.С. Чулков** (Челябинск), **А.В. Тюрин** (Уфа), **М.В. Деревянченко** (Волгоград) и **М.З. Гасанов** (Ростов-на-Дону).

С приветственным словом к участникам обратились президент РНМОТ, академик **А.И. Мартынов**, полномочный представитель РНМОТ в Южном ФО, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 Ростовского ГМУ, профессор **В.П. Терентьев** и члены президиума, которые пожелали докладчикам плодотворной работы и успешного выступления.

На первом пленарном заседании был представлен доклад, посвященный научному пути профессора **И.В. Завадского** (ассистент кафедры госпитальной терапии Казанского ГМУ, к.м.н. **Д.Д. Мухаметова**, Казань), а также доклад «К вопросу о женском образовании в России: первые женщины врачи в истории медицины», подготовленный доцентом кафедры внутренних болезней № 1 РостГМУ, к.м.н. **М.З. Гасановым** (Ростов-на-Дону). Далее работа научного

форума продолжилась в двух секциях – «Актуальные проблемы внутренней патологии» и «Трудный пациент», в рамках которых было заслушано 25 устных сообщений.

По сложившейся доброй традиции в «Завадских чтениях» приняли участие представители из разных регионов (Южный ФО, Центральный ФО, Северо-Кавказский ФО, Приволжский ФО, Сибирский ФО, Дальневосточный ФО) и нескольких медицинских вузов страны. Результаты своих научных работ доложили молодые ученые из Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва), Казанского ГМУ (Казань), Дальневосточного ГМУ (Хабаровск), Волгоградского ГМУ (Волгоград), Рязанского ГМУ им. акад. И.П. Павлова (Рязань), Алтайского ГМУ (Барнаул), Башкирского ГМУ (Уфа), Дагестанского ГМУ (Махачкала) и Ростовского ГМУ (Ростов-на-Дону). В конференции приняли участие молодые ученые из Гомельского ГМУ (Беларусь).

Работу секций и выступления участников оценивало компетентное жюри, в состав которого вошли представители профессорско-преподавательского состава вузов-участников (профессор **А.И. Чесникова**, д.м.н. **М.В. Деревянченко**, д.м.н. **В.С. Чулков**, доцент **А.В. Тюрин**, доцент **В.А. Сафроненко**, доцент **И.Ю. Давиденко**, доцент **Н.В. Хайло**, к.м.н. **Е.Н. Белоусова**, к.м.н. **Е.В. Осипов**, к.м.н. **Н.С. Скаржинская** и **Ю.В. Тищенко**). Работы оценивались по нескольким критериям: практической значимости, научной новизне, уровню ста-

тистической обработки, раскрытию темы, участию в дискуссии и личному вкладу. По сумме баллов, полученной от нескольких членов жюри, были подведены итоги конкурса.

В секции «Актуальные проблемы внутренней патологии» дипломами за призовые места были отмечены следующие работы: 1-е место – **Ю.В. Кузнецова** с соавт. (кафедра внутренних



*Ю.В. Кузнецова (РостГМУ, Ростов-на-Дону) – победитель в секции «Актуальные вопросы внутренней патологии»*

болезней № 1 Ростовского ГМУ, Ростов-на-Дону, научный руководитель – доцент **М.З. Гасанов**); 2-е место – **А.М. Стрельцова** (кафедра внутренних болезней Волгоградского ГМУ, научный руководитель – профессор **М.Е. Стаценко**), **С.С. Бровкина** с соавт. (кафедра внутренних болезней № 3 Ростовского ГМУ, Ростов-на-Дону, научный руководитель – д.м.н. **И.С. Джериева**), **А.Д. Насыток** с соавт. (кафедра внутренних болезней № 1 Ростовского ГМУ, научный руководитель – доцент **В.А. Сафроненко**); 3-е место –

**О.В. Денисенко** с соавт. (кафедра внутренних болезней № 1 Ростовского ГМУ, Ростов-на-Дону, научный руководитель — к.м.н. **Н.С. Скаржинская**), **Я.О. Бурлачко** с соавт. (кафедра здорового образа жизни и диетологии Ростовского ГМУ, Ростов-на-Дону, научный руководитель — профессор **М.Л. Максимов**), **А.М. Галиева** с соавт. (кафедра госпитальной терапии Казанского ГМУ, научный руководитель — к.м.н. **Д.Д. Мухаметова**).

В секции «Трудный пациент» дипломов за призовые места были удостоены следующие работы: 1-е место — **К.А. Исмаилова** с соавт. (кафедра инфекционных болезней Дагестанского ГМУ, Махачкала, научный руководитель — доцент **С.А. Магомедова**); 2-е место — **А.И. Горохов** с соавт. (кафедра факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии Дальневосточного ГМУ, Хабаровск, научный руководитель — профессор **Н.В. Корнеева**), **О.В. Куртикова** с соавт. (кафедра внутренних болезней Рязанского ГМУ им. И.П. Павлова, науч-



*К.А. Исмаилова (ДГМУ, Махачкала) — победитель в секции «Трудный пациент»*

ный руководитель — д.м.н. **Е.А. Смирнова**); 3-е место — **М.Д. Сайбель** с соавт. (кафедра внутренних болезней № 1 Ростовского ГМУ, Ростов-на-Дону, научный руководитель — к.м.н. **Е.В. Пашенко**), **В.Д. Олейникова** с соавт. (кафедра внутренних болезней № 2 Ростовского ГМУ, Ростов-на-Дону, научные руководители — проф. **М.М. Батюшин** и к.м.н. **Н.Д. Кобзева**), **М.А. Мулендеева** с соавт. (кафедра госпиталь-

ной терапии Казанского ГМУ, научные руководители — к.м.н. **Е.Н. Белоусова** и ассистент **А.В. Костерина**).

Оргкомитет конференции и секция молодых терапевтов РНМОТ поздравляют победителей конкурса и желают им дальнейших успехов, выражают благодарность научным руководителям и докладчикам за подготовку научных работ, членам жюри и оргкомитету конференции — за большой и успешный труд по проведению мероприятия и поддержке молодежной медицинской науки.

**В.А. КОКОРИН,**

*д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. акад.*

*П.Е. Лукомского РНИМУ им Н.И. Пирогова, ученый секретарь РНМОТ*

**М.З. ГАСАНОВ,**

*к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1*

*Ростовского ГМУ*

**Е.Н. БЕЛОУСОВА,**

*к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии Казанского ГМУ, председатель секции молодых терапевтов РНМОТ*

17-18 МАРТА 2022

ТЮМЕНЬ

Посвящается 80-летию со дня рождения Ю.Б. Белоусова

# 85 Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

## ИНФОРМАЦИЯ

### ОРГАНИЗАТОРЫ:

Российское научное медицинское общество терапевтов  
Департамент здравоохранения Тюменской области  
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Тюменское региональное отделение РНМОТ

### ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

Общества врачей России  
Международного общества внутренней медицины (ISIM)  
Европейской федерации внутренней медицины (EFIM)

### НМО:

Мероприятие аккредитовано в системе непрерывного медицинского образования (НМО) и обеспечено 12 баллами НМО\*.

Участники получают код НМО по специальностям:

- гастроэнтерология
- кардиология
- клиническая фармакология
- лечебное дело
- неврология
- нефрология
- общая врачебная практика (семейная медицина)
- пульмонология
- ревматология
- терапия
- функциональная диагностика
- эндокринология



\* ВЫПОЛНИЛИ УСЛОВИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СЕРТИФИКАТОВ НМО – 925 УЧАСТНИКОВ

## ИНФОРМАЦИЯ

МЕРОПРИЯТИЕ ПРОВОДИЛОСЬ В ОНЛАЙН ФОРМАТЕ

4 ЧЛЕНА ПРЕЗИДИУМА РНМОТ

57 ДОКЛАДЧИКОВ ИЗ 8 ГОРОДОВ

80 РЕГИОНОВ РОССИИ

2170 УЧАСТНИКОВ ЗАРЕГИСТРИРОВАНО

60 ДОКЛАДОВ

1894 УЧАСТНИКА ОНЛАЙН

1377 УЧАСТНИКОВ В ПЕРВЫЙ ДЕНЬ

1415 УЧАСТНИКОВ ВО ВТОРОЙ ДЕНЬ

31 МАРТА – 1 АПРЕЛЯ 2022

## КАЗАНЬ

Посвящается 80-летию со дня рождения Ю.Б. Белоусова

# V Съезд терапевтов Республики Татарстан в Казани

## ИНФОРМАЦИЯ

## ОРГАНИЗАТОРЫ:

Российское научное медицинское общество  
терапевтов

Министерство здравоохранения Республики  
Татарстан

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский  
университет» Минздрава России

Казанская государственная медицинская академия –  
филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Научно-медицинская общественная организация  
терапевтов Республики Татарстан

## НМО:

Мероприятие аккредитовано в системе непрерывного  
медицинского образования (НМО) и обеспечено  
12 баллами НМО\*.

Участники получают код НМО по специальностям:

- гастроэнтерология
- кардиология
- клиническая фармакология
- лечебное дело
- неврология
- нефрология
- общая врачебная практика  
(семейная медицина)
- пульмонология
- ревматология
- терапия
- эндокринология

## ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

Общества врачей России

Международного общества внутренней медицины  
(ISIM)

Европейской федерации внутренней медицины  
(EFIM)



\* выполнили условия для получения  
СЕРТИФИКАТОВ НМО – 1064 УЧАСТНИКА

## ИНФОРМАЦИЯ

МЕРОПРИЯТИЕ ПРОВОДИЛОСЬ  
В ОНЛАЙН ФОРМАТЕ

8 ЧЛЕНОВ  
ПРЕЗИДИУМА  
РНМОТ

87 ДОКЛАДЧИКОВ  
ИЗ 16 ГОРODOB



82 РЕГИОНА  
РОССИИ

2757

УЧАСТНИКОВ  
ЗАРЕГИСТРИРОВАНО

94 ДОКЛАДА

2177

УЧАСТНИКОВ  
ОНЛАЙН



1612 УЧАСТНИКОВ  
В ПЕРВЫЙ ДЕНЬ

1534 УЧАСТНИКА  
ВО ВТОРОЙ ДЕНЬ



7-8 АПРЕЛЯ 2022

## БЛАГОВЕЩЕНСК

Посвящается 80-летию со дня рождения Ю.Б. Белоусова

# 86 Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

### ИНФОРМАЦИЯ

#### ОРГАНИЗАТОРЫ:

Российское научное медицинское общество терапевтов  
Министерство здравоохранения Амурской области  
ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России  
Амурское региональное отделение Российского научного медицинского общества терапевтов

#### ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

Общества врачей России  
Международного общества внутренней медицины (ISIM)  
Европейской федерации внутренней медицины (EFIM)

#### НМО:

Мероприятие аккредитовано в системе непрерывного медицинского образования (НМО) и обеспечено 12 баллами НМО\*.

Участники получают код НМО по специальностям:

- гастроэнтерология
- кардиология
- клиническая фармакология
- лечебное дело
- неврология
- нефрология
- общая врачебная практика (семейная медицина)
- пульмонология
- ревматология
- терапия
- эндокринология



\* выполнили условия для получения СЕРТИФИКАТОВ НМО – 581 УЧАСТНИК

### ИНФОРМАЦИЯ

Мероприятие проводилось в онлайн формате с очным присутствием специалистов в Амурской государственной медицинской академии

4 ЧЛЕНА ПРЕЗИДИУМА РНМОТ

39 ДОКЛАДЧИКОВ ИЗ 8 ГОРОДОВ



2040

УЧАСТНИКОВ ЗАРЕГИСТРИРОВАНО  
227 очно, 1813 онлайн

79 РЕГИОНОВ РОССИИ

1791

УЧАСТНИКОВ  
227 очно, 1564 онлайн

43 ДОКЛАДА

1365

УЧАСТНИКОВ В ПЕРВЫЙ ДЕНЬ



181 УЧАСТНИК ОЧНО

1184 УЧАСТНИКОВ ОНЛАЙН

1270

УЧАСТНИКОВ ВО ВТОРОЙ ДЕНЬ



171 УЧАСТНИК ОЧНО

1099 УЧАСТНИКОВ ОНЛАЙН

13–14 АПРЕЛЯ 2022

**НОВОСИБИРСК**

Посвящается 80-летию со дня рождения Ю.Б. Белоусова

**VIII** Съезд терапевтов  
Сибирского  
федерального округа**ИНФОРМАЦИЯ****ОРГАНИЗАТОРЫ:**

Российское научное медицинское общество терапевтов  
Научно-исследовательский институт терапии  
и профилактической медицины – филиал ФГБНУ  
«Федеральный исследовательский центр Институт  
цитологии и генетики Сибирского отделения  
Российской академии наук»

Министерство здравоохранения Новосибирской области  
Новосибирский государственный медицинский  
университет

Новосибирское областное общество терапевтов

**НМО:**

Мероприятие аккредитовано в системе непрерывного  
медицинского образования (НМО) и обеспечено  
12 баллами НМО\*.

Участники получают код НМО по специальностям:

- гастроэнтерология
- кардиология
- клиническая фармакология
- лечебное дело
- неврология
- нефрология
- общая врачебная практика  
(семейная медицина)
- пульмонология
- ревматология
- терапия
- эндокринология

**ПРИ ПОДДЕРЖКЕ**

Общества врачей России  
Международного общества внутренней медицины (ISIM)  
Европейской федерации внутренней медицины (EFIM)  
Сибирского отделения Российской академии наук  
Правительства Новосибирской области  
Мэрии г. Новосибирска



\* ВЫПОЛНИЛИ УСЛОВИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ  
СЕРТИФИКАТОВ НМО – 846 УЧАСТНИКОВ

**ИНФОРМАЦИЯ**

МЕРОПРИЯТИЕ ПРОВОДИЛОСЬ  
В ОНЛАЙН ФОРМАТЕ

8 ЧЛЕНОВ  
ПРЕЗИДИУМА  
РНМОТ

96 ДОКЛАДЧИКОВ  
ИЗ 16 ГОРODOB



83 РЕГИОНА  
РОССИИ

2357  
УЧАСТНИКОВ  
ЗАРЕГИСТРИРОВАНО

101 ДОКЛАД

1988  
УЧАСТНИКОВ  
ОНЛАЙН



1519  
УЧАСТНИКОВ  
В ПЕРВЫЙ ДЕНЬ

1400  
УЧАСТНИКОВ  
ВО ВТОРОЙ ДЕНЬ



# 2022

## ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ

- 10–11 февраля, **Пермь**, 82-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 17–18 февраля, **Орел**, 83-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 3–4 марта, **Краснодар**, 84-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 17–18 марта, **Тюмень**, 85-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 31 марта – 1 апреля, **Казань**, V Съезд терапевтов Республики Татарстан (ПФО)
- 7–8 апреля, **Благовещенск**, 86-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 13–14 апреля, **Новосибирск**, VIII Съезд терапевтов СФО
- 28–29 апреля, **Ставрополь**, VI Съезд терапевтов СКФО
- 26–27 мая, **Санкт–Петербург**, V Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», V Всероссийская конференция молодых терапевтов
- 9–10 июня, **Владивосток**, IV Съезд терапевтов ДВФО
- 23–24 июня, **Екатеринбург**, VI Съезд терапевтов УФО
- 8–9 сентября, **Сочи**, 87-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 12–14 октября, **Москва**, Всемирный конгресс по внутренней медицине WCIM-2022 / 17-й Национальный конгресс терапевтов
- 10–11 ноября, **Уфа**, 88-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 24–25 ноября, **Вологда**, 89-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 1–2 декабря, **Кемерово**, 90-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 15–16 декабря, **Ульяновск**, 91-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ

Зарегистрироваться на сайте [rnmot.ru](http://rnmot.ru)

Конгресс-оператор:

**KST**  
GROUP

ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1  
Телефон: +7 (495) 419-08-68  
Электронная почта: [info@kstgroup.ru](mailto:info@kstgroup.ru)





## ДАЙДЖЕСТ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ КОНФЕРЕНЦИЙ, ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕМИНАРОВ И ФОРУМОВ ПОД ЭГИДОЙ ИЛИ СОУЧАСТИИ РНМОТ

25 МАРТА, 2022 г., МОСКВА

### НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «КАРДИОЭНДОКРИНОЛОГИЯ-2022»

Конференция открылась приветственным словом проректора по научной работе ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента РФ, д.м.н., профессора **М.А. Самушия**: «Хочу поприветствовать и поздравить всех нас с сегодняшним большим научным мероприятием. Фокус нашей конференции — две серьезные и социально значимые группы заболеваний — сердечно-сосудистая и эндокринная патологии. Эти заболевания наносят колоссальный ущерб для общества, связанный с временной или стойкой потерей трудоспособности, снижением качества жизни и преждевременной смертностью. Поэтому борьба с этими патологиями — одно из самых приоритетных направлений в здравоохранении Российской Федерации».

По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения, сахарный диабет является проблемой всех возрастов и всех стран. В настоящее время патология занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, поэтому именно этой теме было посвящено несколько докладов.

Академик РАН, президент РНМОТ, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, д.м.н. **А.И. Мартынов** рассказал о том, что, по усредненным данным, у каждого пятого пациента с сахарным диабетом 1-го типа и у каждого третьего больного сахарным диабетом 2-го типа встречается гиперурикемия. При этом улучшение углеводного обмена при сахарном диабете, как правило, не устраняет гиперурикемию. Он акцентировал внимание на том, что одним из немногих эффективных решений на данный момент он видит использование новой группы сахароснижающих средств — ингиби-

торов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, обладающих рядом позитивных негликемических эффектов, среди которых снижение артериального давления, уменьшение массы тела и улучшение ренальной элиминации мочевой кислоты.

Заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, руководитель отдела эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ» д.м.н., профессор **А.М. Мкртумян** рассказал о выборе оптимальной комбинации препаратов для лечения сахарного диабета: «Снижение уровня глюкозы крови остается одной из основных задач лечения сахарного диабета. Предпочтительным препаратом первого ряда является метформин. В случае, когда его становится недостаточно в монотерапии, врачи, принимая во внимание все доступные варианты пероральных сахароснижающих препаратов, чаще всего руководствуются двумя основными стратегиями лечения: добавление производного сульфонилмочевины или ингибитора дипептидилпептидазы 4-го типа. Наиболее безопасной комбинацией в отношении риска возможной гипогликемии является комбинация инкретиннов с гликлазидом».

Руководитель лаборатории поликлинической терапии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, главный внештатный специалист по медицинской профилактике Минздрава России, к.м.н. **Л.Ю. Дроздова** представила доклад «Терапия сахарного диабета 2-го типа у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском: от клинических исследований к амбулаторной практике». Любовь Юрьевна подчеркнула, что сердечно-сосудистые заболевания служат причиной заболеваемости и смертности лиц с сахарным диабетом.

К не менее важным и социально значимым патологиям относится и артериальная гипертензия. Доцент кафедры терапии и полиморбидной

патологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, к.м.н. **А.И. Кочетков** рассказал о лечении и профилактике дефицита калия и магния у полиморбидных пациентов, а заведующая отделением эндокринологии, главный внештатный эндокринолог Главного медицинского управления делами Президента РФ, к.м.н. **Д.О. Ладыгина** рассказала о дифференциальной диагностике и лечении вторичной артериальной гипертензии.

Профессор кафедры семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента РФ, д.м.н. **Г.А. Барышникова** заострила внимание на том, что при COVID-19 отмечается сдвиг гемостаза в прокоагулянтную сторону. Это находит отражение в повышении уровней фибриногена, продуктов распада фибрина, D-димера, что, в свою очередь, коррелирует с тяжестью заболевания и риском тромбозов и является отражением эндотелиальной дисфункции.

Доцент кафедры эндокринологии, старший научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», к.м.н. **И.А. Барсуков** представил доклад «Витамин D – основа патогенетического лечения остеопороза и саркопении». Актуальность обсуждения этой проблемы обусловлена неутешительными статистическими данными – от 12 до 40% пациентов в России умирают в течение первого года после перенесенного перелома шейки бедра, а повышенный риск смерти сохраняется в течение 5 лет.

Пульмонолог Института традиционной восточной медицины, к.м.н., доцент **А.В. Хованов** рассказал о том, что служит фундаментом рациональной фармакотерапии на этапах профилактики, лечения, реабилитации пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Мероприятие прошло в гибридном (онлайн и офлайн) формате и объединило в лице спикеров лучших специалистов страны.

По словам офлайн-участников, конференция стала большим событием, предоставившим возможность личной встречи с коллегами, а специалисты, присутствовавшие онлайн, отметили высокое качество технической организации мероприятия и представленных докладов.

**29 МАРТА 2022 г., САМАРА**

## **ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕМИНАРОВ РНМОТ «КОМОРБИДНОСТЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»**

Во время открытия с приветствиями к участникам обратились президент РНМОТ, академик



**А.И. Мартынов**, академик РАН, президент РНМОТ

РАН **А.И. Мартынов**, председатель Самарского регионального отделения РНМОТ **П.А. Лебедев**, главный внештатный специалист по терапии Самарской области **О.В. Фатенков**, главный внештатный кардиолог Самарской области **Д.В. Дупляков**.

С докладами выступили президент РНМОТ, академик РАН **А.И. Мартынов**, д.м.н. **И.В. Губарева**, профессора **Л.И. Алексеева**, **В.В. Захаров**, **А.Н. Братийчук**.

Основными темами докладов стали «Артериальная гипертензия. Современные подходы к снижению сердечно-сосудистого риска», «Комплексный подход к гипотензивной терапии пациентов разного возраста», «Бессимптомная бактериурия», «Хроническая болезнь почек», «Алгоритмы лечения боли в опорно-двигательном аппарате – рекомендации ревматолога. Остеоартрит и сопутствующие заболевания», «Неевклидова» неврология: боль и когнитивные нарушения – есть ли связь?, «Возможности по реализации персонализированного подхода в лечении пациентов с остеоартритом».

Сертификаты НМО с 5-ю баллами получили 120 врачей.

22 человека оформили свое членство в РНМОТ. В фойе была развернута выставка фармацевтических фирм «Вертекс», CSC, «Бионорика», на которой врачи смогли познакомиться с новыми лекарственными препаратами.

На стенде РНМОТ была организована раздача журнала «Терапия», российско-польского издания «Внутренняя медицина, основанная на доказательствах».

**2 АПРЕЛЯ 2022 г., КРАСНОДАР****ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕМИНАРОВ  
РНМОТ «КОМОРБИДНОСТЬ  
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»**

Во время открытия с приветственным словом выступили председатель Краснодарского регионального отделения РНМОТ **Л.Н. Елисева**, главный терапевт Краснодарского края **И.В. Ковригина**, председатель Ростовского Регионального отделения РНМОТ, главный терапевт ЮФО **А.И. Чесникова**, президент РНМОТ, академик РАН **А.И. Мартынов**.

Свои доклады представили президент РНМОТ, академик РАН **А.И. Мартынов**, профессора **А.И. Чесникова**, **Л.Н. Елисева**. Основными темами докладов были «Артериальная гипертензия. Современные подходы к снижению сердечно-сосудистого риска», «Многоликая артериальная гипертензия: выбор терапии в условиях коморбидности», «Комбинированная антигипертензивная терапия и метаболическая безопасность», «Бессимптомная бактериурия», «Хроническая болезнь почек».

Научно-образовательное мероприятие было аккредитовано в системе НМО и обеспечено 3-мя кредитами по семи врачебным специальностям.

Семинар проходил в заочном формате. 208 врачей из 81 города России слушали доклады лекторов. Кроме россиян, на мероприятии присутствовали врачи из Украины и Азербайджана.

**5 АПРЕЛЯ 2022 г., ОРЕНБУРГ****НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
«ДИАЛОГИ О ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ»**

Научно-практическая конференция прошла в гибридном формате, где в качестве соорганизаторов выступили РНМОТ, Минздрав Оренбургской области и ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России.



Научно-образовательное мероприятие было аккредитовано в системе НМО и обеспечено 6-ю кредитами по семи врачебным специальностям.

В программе конференции были заявлены тематические секции «Коморбидный пациент на приеме у терапевта. Кардиология»; «Некоторые вопросы на приеме у терапевта»; «Коморбидность в клинической практике»; «Боль, неврология и аутоиммунные заболевания»; «Секреты ревматологии»; «Коморбидность в клинической практике: пульмонология и аллергология».

Научная программа конференции включала 7 заседаний в двух залах. На церемонии открытия с приветственным словом выступили председатель Оренбургского регионального отделения РНМОТ **Р.И. Сайфутдинов**, заместитель министра здравоохранения Оренбургской области **А.П. Шатилов**, проректор по научной, инновационной и международной деятельности Оренбургского МУ **С.Н. Лященко**, президент РНМОТ, академик РАН **А.И. Мартынов**.

В рамках открытия состоялось награждение. За большой вклад в развитие терапии, воспитание медицинских кадров и активную работу в РНМОТ медалью им. В.Д. Шервинского была награждена **О.В. Бугрова**.

За активную помощь в работе Оренбургского областного отделения РНМОТ гравертон получили **А.П. Шатилов**, **И.А. Алешина**, **Ю.В. Золотова**.

За многолетний добросовестный труд в системе здравоохранения грамот были удостоены **Т.В. Водолазова**, **Г.В. Глебова**, **Т.Н. Зеленская**, **Л.Б. Латыпова**, **Б.У. Маканова**, **О.Н. Муллагалиева**, **А.Х. Ногманова**, **Т.И. Овчинникова**, **Н.А. Пирожкова**, **И.Н. Ширнина**, **И.Ю. Карманова**, **Ю.М. Меньшаева**, **О.О. Фролова**.

За большой вклад в борьбе с COVID-19 почетные грамоты получили **А.К. Иванова**, **Л.Б. Коптева**, **Л.Н. Сладкова**, **А.В. Тарасевич**, **И.М. Терехина**, **Д.Е. Филатов**.

В конференции приняли участие 406 слушателей. Всего прозвучало 25 докладов лекторов из 5 городов России.

**16 АПРЕЛЯ 2022 г., ПЕРМЬ****ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕМИНАРОВ  
РНМОТ «КОМОРБИДНОСТЬ  
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»**

Во время открытия с приветствиями выступили президент РНМОТ, академик РАН **А.И. Мартынов**, председатель Пермского регионального отделения РНМОТ **Н.А. Корягина**, заместитель Минздрава Пермского края **О.Б. Мелехова**, главный кардиолог Пермского края **Г.П. Спасенков**.



В рамках открытия состоялось награждение. Почетными грамотами РНМОТ были награждены врачи-терапевты Пермского края **Л.В. Байдина, Я.Ю. Онорина, О.В. Пономарева, Д.К. Садыкова, Н.О. Щербакова**, а также врач-кардиолог **М. И. Желтикова** и врач-невролог **Т.В. Яковлева**.

С докладами выступили президент РНМОТ, академик РАН **А.И. Мартынов**, член Президиума РНМОТ **Л.В. Тарасова**, профессора **Н.А. Корягина, С.В. Оковитый, О.В. Хлынова, В.А. Петров, А.Ю. Кочиш, В.В. Захаров, С.Г. Шулькина**, д.м.н. **Е.А. Шишкина**, к.м.н. **М.С. Елисеев**.

Основными темами докладов стали «Гиперурикемия у больных сахарным диабетом 2-го типа», «НПВП – стресс как триггер поражения печени в период эпидемиологического неблагополучия», «Анемия и патология ЖКТ. Что нужно знать клиницисту?», «Новые возможности терапии ЖДА в свете новых клинических рекомендаций», «Этиотропная противовирусная терапия в практике терапевта», «Алгоритмы лечения боли при коморбидных состояниях в опорно-двигательном аппарате – рекомендации ревматолога», «Современные аспекты ведения пациентов с хронической болезнью почек (ХБП)».

Сертификаты НМО с 6-ю баллами получили 537 врачей.

30 человек оформили свое членство в РНМОТ.

В фойе была развернута выставка фармацевтических фирм «Эгис», CSC, «Бионорика», «Промомед», на которой врачи смогли получить информацию о новых лекарственных препаратах. На стенде РНМОТ была организована раздача журнала «Терапия», российско-польского издания «Внутренняя медицина, основанная на доказательствах».

## 22 АПРЕЛЯ 2022 г., ЧЕБОКСАРЫ

### ПРИВОЛЖСКИЙ ФОРУМ ТЕРАПЕВТОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

Под эгидой РНМОТ в гибридном формате прошел Приволжский форум терапевтов с меж-

дународным участием, в качестве соорганизаторов которого, наряду с РНМОТ, выступили Минздрав Чувашской Республики, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики.

Научная программа Приволжского форума включала 12 заседаний в четырех залах. В программе форума было заявлено девять тематических секций: «Секреты ревматологии»; «Как подготовить пациента к операции на суставах и что делать потом?»; «Коморбидность в клинической практике. Пульмонология»; «Коморбидный пациент на приеме у терапевта»; «Частые и редкие болезни печени и билиарного тракта – мультидисциплинарный подход»; «Новое в диагностике и лечении лекарственных поражений печени – мультидисциплинарный подход»; «Холестаз в практике врача-терапевта»; «COVID-19 и его последствия»; «Некоторые частные вопросы в практике врача терапевта».

На церемонии открытия с приветственным словом к участникам обратились заместитель председателя кабинета министров Чувашской Республики, министр здравоохранения **В.Г. Степанов**, ректор ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» **А.Ю. Александров**, вице-президент РНМОТ, главный внештатный терапевт, член-корреспондент РАН **О.М. Драпкина**, президент РНМОТ академик РАН **А.И. Мартынов**.

В рамках открытия состоялось награждение. За большой вклад в борьбе с COVID-19 почетными грамотами были награждены **Е.В. Александрова, Т.Е. Анисимова, Е.И. Афанасьева, С.А. Афанасьев, Л.А. Багрова, А.В. Васильева, О.Н. Ермичева, Г.Д. Ишмуратова, М.Е. Клячкина, А.В. Кошелькова, Ю.В. Михайлова, В.В. Николаева, Е.Ю. Сапрунова, Г.Г. Семенова, И.Н. Шайкина, Е.Н. Ямброськина, Т.А. Чернова**.

На базе форума терапевтов прошел Молодежный студенческий турнир «Med-Tomogow-2022» с участием студентов медицинских высших учебных заведений Приволжского ФО.

В Приволжском форуме терапевтов приняло участие 8 членов Президиума РНМОТ, 3 члена РАН, 23 профессора. Всего прозвучало 47 докладов лекторов из 11 городов России, Узбекистана и Азербайджана.

Научно-образовательное мероприятие было аккредитовано в системе НМО и обеспечено 6-ю кредитами по десяти врачебным специальностям.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ ТЕРАПИЯ:

1. Титульный лист должен содержать: ФИО автора (-ов); название статьи; место работы авторов; город.

2. Размер статей, включая рисунки, таблицы, схемы, литературу, аннотацию и ключевые слова, **не должен превышать 15 страниц (шрифт Times New Roman 12, полуторным интервалом).**

3. **Оригинальные статьи (оригинальные исследования)** должны иметь следующие разделы: краткое введение, цель, материал и методы, результаты и обсуждение, заключение или выводы.

4. **В разделе «Материал и методы» в оригинальных исследованиях, наряду с прочим, должны быть указаны:**

- дизайн исследования;
- критерии включения и невключения в исследование;
- информация об этической экспертизе и наличии информированного согласия пациентов;
- ограничения/недостатки представленных данных.

5. К статье должны быть приложены аннотация и ключевые слова.

6. **Объем аннотации** для оригинальных исследований — не более 1500 знаков с пробелами, для статей из других рубрик — не более 1000 знаков с пробелами. В случае оригинальных исследований аннотация должна включать те же разделы, что и сама статья: введение, цель, материал и методы, результаты, заключение. К статьям иных рубрик прилагается неструктурированная аннотация, но обязательно указывается цель работы. Аннотация должна быть информативной (без общих фраз), содержательной (отражать основное содержание и вывод).

7. В обзорных статьях, посвященных анализу результатов клинических исследований/метаанализов, наряду с целью обзора, следует указывать методологию работы — из каких баз данных и за какой срок брались анализируемые источники.

8. Ключевые слова должны соответствовать теме статьи и отражать ее предметную, терминологическую область. Желательно избегать обобщенных и многозначных слов, а также словосочетаний с причастными оборотами.

9. **Таблицы** должны иметь название и ссылку в тексте в круглых скобках. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте, обязательна их статистическая обработка. При использовании в таблице символов (\*, \*\* и т.п.) смысл их объясняется в примечании под таблицей.

10. **Рисунки** должны иметь название и ссылку на них в тексте в круглых скобках. Рисунки (графики, диаграммы), представленные в электронном виде, должны быть **в отдельных файлах** с расширением TIFF, BMP, JPEG, PPT. Разрешение фото — от 300 dpi.

11. Количество рисунков — не более 5, таблиц — не более 5.

12. **Список литературы (не более 50 источников)** должен включать **работы отечественных и зарубежных авторов за последние 5–7 лет.** Библиографические ссылки в тексте должны даваться номерами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, который формируется в порядке цитирования. Ответственность за правильность данных в указателе литературы несет автор.

Пример оформления источников литературы:

1. *Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь — 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. Научно-практическая ревматология. 2021; 1: 5–30. [Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2021; 1: 5–30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30.*

2. *Calders P., Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2018; 47(6): 805–13. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016.*

13. Необходимо указывать **сведения о каждом авторе** по следующему шаблону:

*Дмитрий Иванович Хворостов, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Североморский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 454345, г. Североморск, ул. Кириленко д. 45а. E-mail: hvorost@bk.ru. ORCID: 0000-0004-7034-8812*

14. В случае оригинальных исследований вместе со статьей высылается рекомендательно письмо организации, на базе которой проводилось исследование (вуз, НИИ, ЛПУ и т.п.)

Статьи следует направлять почтой по адресу:

117485, г. Москва, ул. Обручева, д.30/1, стр. 2, редакция журнала «Терапия».

E-mail: abramova@bionika-media.ru