Непрерывное медицинское образование и наука

Научно-методический
рецензируемый
журнал

Том 16, № 4/2021

ISSN 2412-5741

Непрерывное медицинское образование и наука

Научно-методический рецензируемый журнал

Том 16, № 4/2021

ISSN 2412-5741

Министерство здравоохранения Российской Федерации

«Непрерывное медицинское образование и наука» — научно-методический рецензируемый журнал

Основан в 2003 году
Периодичность: 1 раз в 4 месяца

Учредитель и издатель

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64)

Журнал зарегистрирован в Управлении Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций по Челябинской области (свидетельство ПИ № ТУ74-01274 от 18 августа 2016 года)

Тираж 100 экз.

Адрес редакции:

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, каб. 216
Тел. +7 351 232–73–71
e-mail: pgmedes@chelsma.ru
www.chelsma.ru

Любое использование материалов, опубликованных в журнале, без ссылки на издание запрещено

Оригинал-макет, дизайн: А. В. Черников

Распространяется бесплатно

Редакционная коллегия

Главный редактор

А. А. Фокин (Челябинск)

Заместитель главного редактора

М. Г. Москвичева (Челябинск)

Ответственный секретарь

Е. А. Григоричева (Челябинск)

Члены редакционной коллегии:

Д. А. Альтман (Челябинск)
И. А. Атманский (Челябинск)
Н. С. Брынза (Тюмень)
А. В. Важенин (Челябинск)
И. А. Волчегорский (Челябинск)
Е. В. Гуцу (Кишинев)
В. Ф. Долгушина (Челябинск)
Г. Л. Игнатова (Челябинск)
Ш. И. Каримов (Ташкент)
С. Л. Кремлев (Челябинск)
В. М. Ладейщиков (Пермь)
Е. В. Малинина (Челябинск)
М. В. Осиков (Челябинск)
И. Е. Панова (Санкт-Петербург)
В. В. Плечев (Уфа)
А. У. Сабитов (Екатеринбург)
С. В. Сергийко (Челябинск)
А. С. Симбирцев (Санкт-Петербург)
Л. Ф. Телешева (Челябинск)
В. А. Янушко (Минск)

Редакционный совет

Председатель редакционного совета

И. И. Долгушин (Челябинск)

Члены редакционного совета:

Н. В. Зеленская (Москва)
И. Н. Каграманян (Москва)
Э. А. Кашуба (Тюмень)
С. М. Кутепов (Екатеринбург)
И. П. Корюкина (Пермь)
Л. К. Мошетова (Москва)
В. Н. Павлов (Уфа)
А. А. Решетников (Москва)
Т. В. Семенова (Москва)

Правила оформления статей для публикации в журнале утверждаются и изменяются редакционной коллегией в соответствии с требованиями ВАК для периодики, включенной в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий.

С полным текстом правил вы можете ознакомиться на сайте журнала **www.chelsma.ru**. Технические требования и советы авторам по подготовке материалов для отправки в редакцию вы найдете на стр. 43–44 этого номера.

Статьи и сопроводительные материалы высылаются на электронную почту ответственного секретаря журнала **Lenaqriq@rambler.ru**.

Номер подписан в печать по графику 23.12.2021. Дата выхода 25.12.2021.

Отпечатан в типографии ИП Шарифулин Р. Г. (454080, г. Челябинск, ул. Энтузиастов, 25а).

Содержание номера

Contents

Оригинальные научные исследования

Социально-гигиенический мониторинг качества и безопасности потребления пищевой продукции — 3
Зорина И. Г., Соколов В. Д.

Клиническая эффективность селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласта) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом — 8
Игнатова Г. Л., Блинова Е. В., Бельснер М. С.

Подготовка научно-педагогических кадров

Динамика показателей успеваемости при дистанционной форме обучения на кафедре патологической физиологии в Южно-Уральском государственном медицинском университете — 16
Ильиных М. А., Осиков М. В., Воргова Л. В., Ильиных В. А.

Клинические случаи

Многоликая волчанка: непредсказуемый дебют — 21
Ходус Е. А., Мысливцова К. Ю., Девальд И. В.

Грудная торакоскопическая симпатэктомия при окклюзии локтевой артерии, развившейся на фоне COVID-инфекции — 23
Гужин В. Э., Мойсак Г. И., Халепа Р. В.

Литературный обзор

Проявления инфекции Helicobacter pylori вне системы пищеварения — 29
Сарсенбаева А. С., Домрачева Е. В.

Справочный раздел

В помощь авторам статей — 43

Original research

Social and hygienic monitoring of the quality and safety of food consumption
Zorina I. G., Sokolov V. D.

Clinical efficacy of a selective phosphodiesterase-4 inhibitor (roflumilast) in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome
Ignatova G. L., Blinova E. V., Belsner M. S.

Training of scientific and pedagogic specialists

Dynamics of academic performance indicators during distance education at the Department of Pathological Physiology in South-Urals State Medical University
Ilinykh M. A., Osikov M. V., Vorgova L. V., Ilinykh V. A.

Clinical cases

The many faces of lupus: an unpredictable debut
Khodus Elena A., Myslivtsova Kristina Y., Devald Inessa V.

Thoracoscopic sympathectomy for occlusion of the ulnar artery developed in a patient with COVID infection
Guzhin V. E., Moisak G. I., Khalepa R. V.

Literary review

Manifestations of Helicobacter pylori infection outside the digestive system
Sarsenbaeva A. S., Domracheva E. V.

Reference section

Help to the paper authors

УДК 613.2

Социально-гигиенический мониторинг качества и безопасности потребления пищевой продукции

И. Г. Зорина, В. Д. Соколов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Social and hygienic monitoring of the quality and safety of food consumption

I. G. Zorina, V. D. Sokolov

South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Аннотация. В соответствии со стратегией повышения качества пищевой продукции до 2023 года проведены сравнительный анализ динамики потребления основных продуктов питания и мониторинг продовольственного сырья, продуктов питания в Челябинской области в динамике 7 лет, отмечена тенденция к снижению потребления ценных в пищевом отношении продуктов. Результаты мониторинга качества пищевой продукции по химическим и микробиологическим показателям свидетельствуют о наличии наметившейся тенденции к снижению удельного веса проб, не соответствующих санитарно-микробиологическим показателям.

Таким образом, назрела необходимость совершенствования методической базы, методических подходов к отбору проб и проведению исследований продуктов питания при проведении социально-гигиенического мониторинга качества и безопасности пищевых продуктов.

Ключевые слова: социально-гигиенический мониторинг; пищевые продукты; лабораторный контроль; качество и безопасность; санитарно-химические и микробиологические показатели.

Abstract. In accordance with the strategy of improving the quality of food products until 2023, a comparative analysis of the dynamics of consumption of basic food products and monitoring of food raw materials, food products in the Chelyabinsk region in the dynamics of 7 years was carried out and a tendency to decrease the consumption of nutritionally valuable products was noted. The results of monitoring the quality of food products by chemical and microbiological indicators indicate that there is a tendency to decrease the specific weight of samples that do not correspond to sanitary and microbiological indicators.

Thus, there is a need to improve the methodological base, methodological approaches for sampling and conducting food research during the socio-hygienic monitoring of food quality and safety.

Keywords: social and hygienic monitoring; food products; laboratory control; quality and safety; sanitary-chemical and microbiological indicators.

Введение. Качество и безопасность пищевой продукции — это актуальная проблема общества, а рациональное питание является важнейшим фактором, обеспечивающим поддержание здоровья, работоспособности, долголетия, творческого потенциала нации. Поэтому вопросы обеспечения населения безопасными и качественными пищевыми продуктами, формирование приверженности принципам здорового питания являются важнейшей составляющей социальной политики государства [1–3]. Ущерб от наиболее распространенных пищевых отравлений (микробной и химической природы) оценивается в мировом масштабе в сотни миллионов долларов, и исходя из социальной значимости обеспечение безопасной пищевой продукцией является не только актуальной областью медицины, но и затрагивает другие сферы экономической деятельности [4, 5]. Распоряжением Правительства Российской Федерации от 29.06.2016 № 1364-р утверждена «Стратегия повышения качества пищевой продукции до 2030 года», в которой предусматривается реализация 12 основных задач, в том числе совершенствование нормативной базы и государственного регулирования в сфере обеспечения и мониторинга качества пищевой продукции, создание системы управления. В целях реализации стратегии планируется применение правовых, организационно-управленческих, кадровых, научно-методических и финансово-экономических мер [6, 7]. В связи с этим возрастает роль лабораторного контроля качества и безопасности продуктов питания на основе рискориентированного подхода.

В настоящее время разработаны подходы к оценке и управление рисками здоровью различных групп населения в рамках социально-гигиенического мониторинга, а также подходы к оценке риска населения, обусловленного поступлением химических контаминантов продуктов питания [8–10]. Вместе с тем в доступной литературе отсутствуют работы по оценке потенциального риска причинения вреда здоровью от нарушения статей санитарного законодательства в области гигиены питания.

Цель исследования: провести оценку результатов организации социально-гигиенического мониторинга качества продовольственного сырья и пищевых продуктов, доступности для населения наиболее ценных по пищевой ценности продуктов питания и предложить модель расчета для выявления субъектов потен-

циального риска для здоровья населения при организации плановых контрольно-надзорных мероприятий.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку фактического потребления основных продуктов питания на душу населения Челябинской области в динамике 7 лет.

2. Проанализировать результаты организации и проведения мониторинга качества продовольственного сырья и питания по санитарно-химическим и микробиологическим показателям, определить потенциальный риск причинения вреда здоровья человеку.

3. Оценить результаты контрольно-надзорной деятельности по разделу «Гигиена питания» управления Роспотребнадзора по Челябинской области за 2014–2020 годы и разработать рекомендации по дальнейшему совершенствованию мониторинга качества пищевой продукции, доступности для населения отечественной пищевой продукции, способствующей устранению дефицита макро- и микронутриентов.

Материалы и методы. В работе использованы методы: аналитический, санитарно-гигиенический, санитарно-эпидемиологический, математический, статистический.

Анализ потребления основных продуктов питания на душу населения в Челябинской области в динамике 7 лет проведен на базе программного комплекса автоматизированной системы «Статистика» управления Роспотребнадзора. Отбор проб для оценки качества пищевой продукции проводился в соответствии с МР 2.3.7.0153-19 «Оценка качества пищевой продукции и оценка доступа населения к отечественной пищевой продукции, способствующей устранению дефицита макро- и микронутриентов». Составлен план-график, выполнен отбор проб и проведены исследования пищевого сырья и продуктов питания по санитарно-химическим и микробиологическим показателям в объеме 27 328 проб: 2016 год — 6217, из них 196 проб импортируемых; 2017 год — 6003 (206) соответственно; 2018 год — 5801 (234); 2019 год — 6081 проба; 2020 год — 3216 проб, то есть показатели уменьшились в 1,9 раза. Все лабораторные исследования проводились на базе ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Челябинской области». Результаты исследования вносили в базу данных программного средства «Лабораторно-информационная система» (ПС ЛИС).

Изучена структура контрольно-надзорной деятельности органов Роспотребнадзора по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения в области гигиены питания за 2014–2020 годы. Определена частота нарушения санитарного законодательства по статьям 15, 16, 17 ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» и других законодательных актов в области защиты прав потребителей. Проведен расчет потенциального риска причинения вреда здоровью отдельных контингентов, причиненного ущерба при нарушении санитарного законодательства.

Потенциальный риск причинения вреда здоровью отдельных контингентов, находящихся под воздействием определенного вида деятельности, в результате нарушений законодательства (R) рассчитывается по формуле:

$$R = \sum P_k \times u_k \times M,$$

где P_k — вероятность нарушения санитарного законодательства по k-й статье ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»;

u_k — показатель, характеризующий вред здоровью при нарушении k-й статьи законодательства;

M — показатель, характеризующий численность контингента, находящегося под воздействием определенного вида деятельности хозяйствующего субъекта.

Вероятность нарушения санитарного законодательства (P_k) характеризуется частотой нарушения каждой (k-й) статьи санитарного законодательства по видам деятельности, подлежащим надзору, на основе статистики результатов проверок в целом не менее чем за 3 года по формуле:

$$P_k = \frac{m_k}{n},$$

где P_k — частота нарушения санитарного законодательства по k-й статье для каждого вида деятельности;

mk — число выявленных нарушений санитарного законодательства по k-й статье по каждому виду деятельности;

n — общее число проверок по виду деятельности.

Расчет относительного вреда здоровью (u_k) выполняется на основе системного, в том числе экспертного, анализа причинно-следственных связей между частотой нарушений статей законодательства и распространенностью нарушений здоровья в виде смертности и первичной заболеваемости населения с учетом тяжести нарушений здоровья по формуле:

$$u_k = \sum \alpha_{ik} \times g_i,$$

где u_k — показатель, характеризующий вред здоровью, связанный с нарушением санитарного законодательства по видам деятельности;

α_{ik} — показатель, отражающий изменение частоты заболеваемости и смертности при увеличении на единицу частоты нарушения законодательства по k-й статье;

g_i — тяжесть i-го нарушения здоровья, измеряемая в диапазоне от 0 до 1, где $\alpha_{15} = 1{,}04$; $\alpha_{16} = 1{,}052$; $\alpha_{17} = 1{,}369$; $g = 5{,}05$.

M определяется по формуле:

$$M = V \times K(V),$$

где M — показатель, характеризующий численность контингента, находящегося под воздействием определенного вида деятельности;

V — показатель, количественно характеризующий объект надзора, учитывает общее число лиц, которым может быть причинен вред в результате нарушения санитарных требований;

K(V) — коэффициент приведения показателя V к безразмерному виду.

Результаты исследования. Анализ данных потребления основных продуктов питания населением Челябинской области, представленных территориальным

органом Федеральной службы государственной статистики, свидетельствует о некотором изменении структуры питания за последние 7 лет (2014–2020 годы): в частности, на 11% возросло потребление яиц (в РФ по сравнению с 2013 годом возросло на 31,9%), овощей и бахчевых — на 12,1% (в РФ увеличилось на 10,5%) и масла растительного — на 9% (по РФ увеличилось на 13,3%). Наряду с этим отмечено снижение потребления картофеля (на 8,6%), фруктов (на 24,8%), мяса и мясопродуктов (на 3,1%) (по РФ также отмечено снижение среднего объема потребления данных продуктов, за исключением картофеля). При проведении сравнительной оценки фактического потребления продуктов питания жителями Челябинской области с рекомендуемыми нормами установлено, что уровень потребления ряда пищевых продуктов в регионе значительно снижен: картофеля — на 51%, фруктов и ягод — на 32%, овощей и бахчевых — на 27%, молока — на 25%, масла растительного — на 24%, яиц — на 21%, хлебопродуктов — на 17%. В то же время потребление мяса и мясопродуктов, сахара и кондитерских изделий выше рекомендуемых норм.

При сравнении объемов потребления основных продуктов питания на душу населения в 2019 году по Челябинской области и Российской Федерации установлено, что в регионе потребление основных продуктов питания на 6–45% ниже, чем в среднем по РФ (таблица 1).

Таблица 1

Потребление основных продуктов питания на душу населения в Челябинской области

В кг/год

Вид продукции	Рекомендуемые объемы потребления, кг/год/чел.	Средний объем потребления продуктов питания населением РФ в 2019 г., кг/год/чел.	+ рост / – снижение показателей за 7 лет, %
Хлебопродукты	96	116	–4,0
Мясо и мясопродукты	73	76	–3,7
Молоко и молочные продукты	325	234	–3,1
Рыба и рыбные продукты	22	–	–21,1
Сахар и кондитерские изделия	24	39	–12,6
Овощи и бахчевые	140	108	+12,0
Картофель	90	90	–8,6
Фрукты, ягоды	100	62	–24,8
Яйца, шт.	260	285	+11,4
Масло растительное	12	14	+9,1

В настоящее время наибольшую опасность для здоровья человека представляют загрязнители, не свойственные продуктам питания, а поступающие из окружающей среды. По результатам лабораторных исследований определен удельный вес нестандартных проб пищевых продуктов, не соответствующих санитарно-эпидемиологическим требованиям по санитарно-химическим показателям, в Челябинской области в динамике за 2014–2020 годы (рисунок 1).

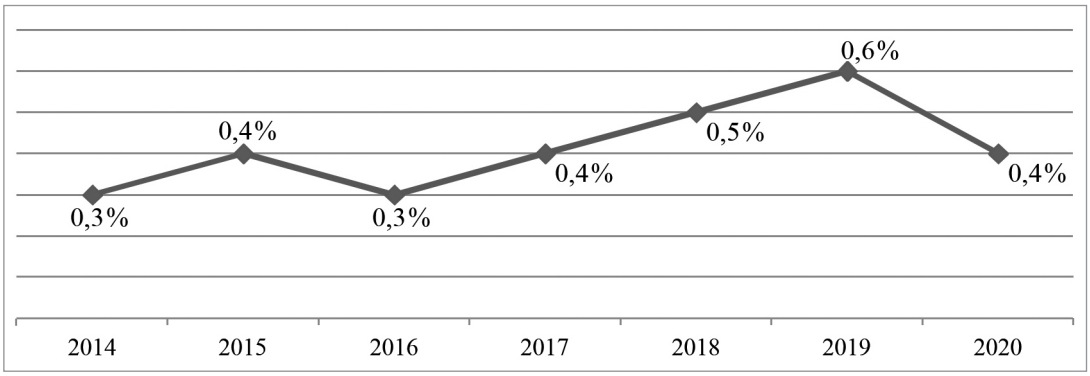

Рисунок 1. Удельный вес проб продовольственного сырья и пищевых продуктов, не соответствующих санитарно-эпидемиологическим требованиям по санитарно-химическим показателям (2014–2020 годы), %

Анализ данных о динамике удельного веса нестандартных проб показывает постепенное увеличение числа проб с 2014 по 2019 год и постепенное снижение в 2020 году. При сравнении удельного веса проб, не соответствующих санитарно-эпидемиологическим требованиям по микробиологическим показателям, по Челябинской области и РФ в 2014–2020 годах выявлено, что в Челябинской области показатели выше, чем в РФ (разница составила от 3,7 до 13,3 %).

Из анализа показателей следует, что в Челябинской области наметилась тенденция к снижению удельного веса проб (в динамике за 7 лет снизился в 1,5 раза), не соответствующих санитарно-эпидемиологическим требованиям по микробиологическим показателям: с 4,0 % в 2018 году до 3,5 % в 2020 году. Динамика снижения за 2018–2020 годы сформировалась за счет уменьшения доли нестандартных проб по таким группам продукции, как мясо и мясные продукты — с 7,8 до 6,1 %; масложировая продукция — с 3,8 до 2,8 %; кулинарные изделия — с 4,0 до 2,7 %; продукция для детского питания — с 4,0 до 1,1 %.

По результатам проведенного исследования разработаны предложения по дальнейшему совершенствованию мониторинга качества пищевой продукции, внедрению новых методик проведения исследований приоритетных групп отечественных пищевых продуктов, а также внедрению систем менеджмента качества и безопасности пищевой продукции, ведению динамического анкетирования населения и формированию мотивации к здоровому образу жизни.

Авторами проведен анализ материалов социально-гигиенического мониторинга по направлению «Гигиена питания» за 2018–2020 годы, а именно деятельности по надзору за качеством и безопасностью продуктов и по надзору за организацией питания населения. По первому разделу деятельности за 2018–2020 годы всего проведено 62 583 проверки, в том числе по ст. 15 («Санитарно-эпидемиологические требования к пищевым продуктам, пищевым добавкам, продовольственному сырью, а также контактирующим с ними материалам и изделиям, технологиям их производства»), в том числе по статьям Федерального закона «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999 № 52-ФЗ — 61 654 проверки, число выявленных нарушений санитарного законодательства составило 2466 (удельный вес 4,0 %); по ст. 16 («Санитарно-эпидемиологические требования к продукции, ввозимой на территорию Российской Федерации») проведено 943 проверки, выявленные нарушения составили 52 %. По второму разделу деятельности (ст. 17 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации питания населения») проведено 946 проверок, число нарушений составило 3434 (36,9 %).

При расчете частоты нарушений санитарного законодательства выявлено, что по статьям 15, 16, 17 показатели следующие: $P_{15} = 0,04$; $P_{16} = 0,052$; $P_{17} = 0,369$. Наибольшая частота нарушений санитарного законодательства выявлена по ст. 17 Федерального закона № 52-ФЗ. В отношении оценки относительного вреда здоровью населения Челябинской области по статьям 15, 16, 17 рассчитано: $\alpha_{15} = 5,25$; $\alpha_{16} = 5,31$; $\alpha_{17} = 6,91$; выявлено, что наибольший относительный вред здоровью населения также отмечен по ст. 17 Федерального закона № 52-ФЗ.

Показатель, характеризующий численность контингента, находящегося под воздействием определенного вида деятельности, рассчитан по формуле и составил: $M = 1,59 \times 2,4 \times 10^5 = 3,8 \times 10^{-5}$. Для этого мы выявили, что показатель, количественно характеризующий объект надзора, учитывает общее число лиц, которым может быть причинен вред в результате нарушения санитарных требований и требований законодательства в сфере защиты прав потребителей, составил 46,1 % от населения Челябинской области (3,44 млн человек) и в данном случае равен 1,59 млн человек, а коэффициент приведения показателя V к безразмерному виду в нашем случае — $2,4 \times 10^5$. Далее определи потенциальный риск причиненного вреда здоровью отдельных контингентов в результате нарушения санитарного законодательства по статьям 15, 16, 17 по формуле: $R_{15} = 0,079 \times 10^{-5}$; $R_{16} = 1,05 \times 10^{-5}$; $R_{17} = 2,55 \times 10^{-5}$. Суммарный потенциальный риск вреда здоровью населения, находящегося под воздействием определенного вида деятельности и нарушения санитарного законодательства, равен $R = 4,39 \times 10^{-5}$, отнесен к средней степени риска (таблица 2).

Таблица 2

Классификация видов деятельности и хозяйствующих субъектов по потенциальному риску причинения вреда здоровью человека для организации плановых контрольно-надзорных мероприятий

Класс потенциальной опасности субъекта надзора и вида деятельности	Характеристика потенциального риска причинения вреда здоровью	Риск причинения вреда здоровью
I класс опасности	Чрезвычайно высокий	Более 10^{-1}
II класс опасности	Высокий	$10^{-1}…10^{-3}$
III класс опасности	Средний	$10^{-3}…10^{-5}$
IV класс опасности	Низкий	Менее 10^{-5}

В настоящее время совершенствование рискориентированного санитарно-эпидемиологического надзора заключается в переносе акцентов с выездных проверок на дистанционный контроль, и использованная модель расчета потенциальных рисков позволит более эффективно ими управлять и повысить качество социально-гигиенического мониторинга в сфере питания.

Выводы:

1. Отмечена тенденция к снижению потребления большинства основных продуктов питания на душу населения в Челябинской области по сравнению с рекомендуемыми объемами потребления и средними объемами потребления продуктов питания населением. Удельный вес проб пищевого сырья и продуктов питания (кг/год/чел.), не соответствующих гигиеническим требованиям по санитарно-химическим и санитарно-эпидемиологическим показателям, имеет тенденцию к снижению.

2. Удельный вес отклонений от гигиенических нормативов продуктов питания составляет 4,0% (в том числе импортных — 5,2%), удельный вес санитарно-гигиенических нарушений требований к организации питания — 36,9%, поэтому необходимо совершенствовать методологическую базу планирования отбора проб и обеспечения проведения исследований продуктов питания в рамках мониторинга качества пищевой продукции и доступа населения к наиболее ценным в пищевом отношении продуктам питания (мясо и мясопродукты, рыба и рыбопродукты и др.), что позволит устранить существующий дефицит макро- и микронутриентов.

3. Примененная модель расчета потенциального риска причинения вреда здоровью от нарушения статей санитарного законодательства позволяет обеспечить условия пропорциональности интенсивности контрольно-надзорной деятельности в сфере гигиены питания, причинения вреда здоровью, концентрацию усилий надзорных органов на объектах питания, представляющих наибольшую опасность для здоровья человека (населения, работающих, потребителей). Потенциальный риск вреда здоровью населения, находящегося под воздействием контрольно-надзорной деятельности и нарушения санитарного законодательства, в Челябинской области $4{,}39 \times 10^{-5}$ — средний риск здоровью (10^{-3}…10^{-5}).

4. Внедрение рискориентированной модели контрольно-надзорной деятельности и информационно-аналитической системы оценки и управления риском для здоровья будет способствовать повышению эффективности социально-гигиенического мониторинга в области гигиены питания.

Литература

1. Козубская В. И., Синицына С. В., Мажаева Т. В. Возможные механизмы мотивации участников оборота пищевой продукции в ее качестве и безопасности // Food industry. 2019. Т. 4, № 1. С. 63–71.

2. Тутельян В. А., Никитюк Д. Б., Шарафетдинов Х. Х. Здоровое питание — основа здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний // Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. Москва: Научная книга, 2019. Т. 3. С. 203–227.

3. Мажаева Т. В. Анализ изменения пищевых предпочтений и заболеваний (состояний), связанных с питанием, у населения Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 9 (330). С. 4–9.

4. МР 2.3.7.0153-19 «Оценка качества пищевой продукции и оценка доступа населения к отечественной пищевой продукции, способствующей устранению дефицита макро- и микронутриентов». Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. 56 с.

5. Об утверждении Доктрины продовольственной безопасности Российской Федерации: указ Президента Российской Федерации от 30.01.2010 № 120 // Собрание законодательства Российской Федерации. 2010. № 5. Ст. 502.

6. Малых О. Л., Кочнева Н. И., Никонов Б. И. и др. Интегрированная система управления риском для здоровья населения на региональном и муниципальном уровнях // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96, № 12. С. 36–40.

7. Литвинова О. С. Безопасность пищевой продукции в Российской Федерации: ретроспективный анализ, перспектива контроля за средой обитания // Здоровье населения и среда обитания. 2016. № 10 (283). С. 32–35.

8. Шелунцова Н. Г., Тимофеева В. В., Мажаева Т. В. и др. Результаты мониторинга качества пищевой продукции в рамках реализации национального проекта «Демография» в Свердловской области // Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 9 (330). С. 4–9.

9. Горбачев Д. О. Гигиеническая оценка рисков здоровью трудоспособного населения, обусловленных питанием // Здоровье населения и среда обитания. 2019. № 9 (319). С. 33–39.

10. Condrea E., Constandache M., Stanciu A. C. Relation particularities: foods quality — raw materials management // Annals of the University of Oradea, Economic Science. 2008. Т. 17, № 2. С. 595–599.

Сведения об авторах

Зорина Ирина Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гигиены и эпидемиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; тел. +7 351 778-06-09; электронная почта: zorinaig@mail.ru

Соколов Владимир Дмитриевич, канд. мед. наук, доцент кафедры гигиены и эпидемиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; тел. +7 351 778-06-09; электронная почта: zorinaig@mail.ru

УДК 616.24-007.271-036.12+616-008.9]-085.256.4

Клиническая эффективность селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласта) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом

Г. Л. Игнатова, Е. В. Блинова, М. С. Бельснер

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Clinical efficacy of a selective phosphodiesterase-4 inhibitor (roflumilast) in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome

G. L. Ignatova, E. V. Blinova, M. S. Belsner

South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Аннотация. В статье приводятся данные об оценке клинической эффективности длительного применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласта) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с метаболическим синдромом. В исследование были включены 106 пациентов с ХОБЛ в комбинации с метаболическим синдромом. Основными параметрами для оценки эффективности явились: частота и длительность обострений, динамика выраженности продуктивного кашля, тяжести одышки по шкале mMRC, CAT тест, ОФВ1, уровни провоспалительных маркеров — С-реактивного белка, интерлейкина-6, лептина. Результаты и выводы: добавление рофлумиласта к стандартной бронхолитической терапии пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом способствует снижению частоты и длительности обострений, оказывает положительное влияние на выраженность основных клинических симптомов, способствует снижению активности системного воспалительного ответа и улучшению прогноза для данной категории больных.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; метаболический синдром; рофлумиласт.

Abstract. The article provides data on the assessment of the clinical efficacy of long-term use of a selective inhibitor of phosphodiesterase-4 (roflumilast) in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with metabolic syndrome. The study included 106 patients with COPD in combination with metabolic syndrome. The main parameters for assessing the effectiveness were: the frequency and duration of exacerbations, the dynamics of the severity of productive cough, the severity of dyspnea on the mMRC scale, CAT test, FEV1, the levels of pro-inflammatory markers — C-reactive protein, interleukin-6, leptin. Results and conclusions: the addition of roflumilast to the standard bronchodilator therapy of patients with bronchitic COPD phenotype in combination with metabolic syndrome helps to reduce the frequency and duration of exacerbations, has a positive effect on the severity of the main clinical symptoms, helps to reduce the activity of the systemic inflammatory response and improve the prognosis for this category of patients.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; metabolic syndrome; roflumilast.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается глобальной мировой проблемой, так как относится к числу заболеваний, широко распространенных во всем мире [1]. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз [2].

В ходе крупных многоцентровых исследований доказано, что ХОБЛ ассоциирована с высоким риском развития атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, рака легких, остеопороза, метаболических нарушений, соответственно, с более высоким риском смерти у данной категории пациентов [4–7].

Хроническое системное воспаление, являющееся патогенетической основой внелегочных проявлений ХОБЛ, определяет не только степень тяжести, скорость прогрессирования и клинические исходы заболевания, но и увеличивает вероятность развития нарушений обмена веществ. Метаболический синдром, включающий ожирение, нарушение углеводного обмена, артериальную гипертензию и дислипидемию, по данным Y. S. Huang и соавторов, встречается у 20 % пациентов с ХОБЛ вне зависимости от стадии заболевания. Предположено, что высокий риск развития метаболических нарушений связан с увеличением синтеза TNF-α, ИЛ-6, СРБ и фибриногена [8, 9]. В другом аналогичном исследовании метаболический синдром (МС) был выявлен почти у половины больных ХОБЛ независимо от стадии заболевания [10].

Важной особенностью течения ХОБЛ является наличие обострений. Согласно GOLD, под обострением понимают «острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии». В настоящее время частота обострений рассматривается

как важный прогностический критерий и включена в интегральную оценку тяжести ХОБЛ [2].

В связи с этим постоянно предпринимаются попытки выделения групп пациентов с высоким риском обострений. По результатам одного из известных исследований ECLIPSE [15] было показано, что в группе пациентов, переносящих более двух обострений в год, значительно возрастает уровень воспалительных маркеров в мокроте и крови, увеличивается риск повторных обострений, снижается качество жизни [16, 17], быстрее происходит прогрессирование бронхиальной обструкции [16–18]. При частых обострениях риск смерти в 4,3 раза выше, чем у пациентов без обострений [14].

Несмотря на доказанную определяющую роль активности воспаления как в стабильном течении ХОБЛ, так и особенно при обострениях заболевания, возможности патогенетической противовоспалительной терапии ограничены. Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), обладающие универсальной противовоспалительной активностью, в настоящее время показаны при повторных обострениях ХОБЛ на фоне двойной бронходилатационной терапии, при наличии в анамнезе бронхиальной астмы или повышенном содержании эозинофилов крови и/или мокроты вне обострения [22, 23]. Вместе с тем следует учитывать, что у пациентов с ХОБЛ, с одной стороны, нередко имеет место стероидная резистентность [21], а с другой, при использовании иГКС возрастает риск развития пневмонии, остеопороза и переломов, сахарного диабета, катаракты и глаукомы, орофарингеального кандидоза и туберкулеза [4, 24–27].

В каскаде воспалительных реакций, развивающихся при ХОБЛ, можно выделить ключевые звенья этого сложного процесса. Одним из таких звеньев является фосфодиэстераза 4-го типа (ФДЭ-4). Этот энзим регулирует метаболизм циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) во всех провоспалительных и иммунных клетках, катализируя переход цАМФ в его неактивную форму АМФ [27, 28]. Высокое содержание ФДЭ-4 в провоспалительных и структурных клетках делает этот фермент одной из привлекательных целей для воздействия на хроническое воспаление при ХОБЛ [29]. Единственным представителем класса ингибиторов фосфодиэстеразы-4 в настоящее время является препарат рофлумиласт. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что применение рофлумиласта способствует снижению частоты обострений у больных тяжелой или крайне тяжелой ХОБЛ [27, 30]. Тем не менее остается недостаточно изученным влияние препарата на маркеры воспаления.

Целью настоящего исследования явилась проспективная оценка эффективности и безопасности длительного применения селективного ингибитора ФДЭ-4 (рофлумиласта) у пациентов с ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом.

Материалы и методы. В исследование было включено 106 пациентов (4 женщины и 102 мужчины), находящихся под наблюдением в городском пульмонологическом центре г. Челябинска в 2015–2018 годах. Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании критериев постановки диагноза GOLD, 2011 [31]. Диагноз «метаболический синдром» (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет или нарушенная толерантность к глюкозе, дислипидемия) установлен согласно классификации ВНОК (2010). Всем пациентам проведены клинические, инструментальные, лабораторные исследования: пульсоксиметрия, спирография с помощью аппарата MicroLab (Micro Medical Ltd., Великобритания), бодиплетизмография на аппарате Master Screen Body (Erich Jaeger, Германия), тест с 6-минутной ходьбой (6-МТ) для оценки толерантности к физическим нагрузкам. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по стандартной формуле: ИМТ = масса тела в килограммах / (рост в метрах)^2 и измерялся в кг/м^2. Степень выраженности одышки определяли при помощи модифицированного опросника Британского медицинского совета [Modified British Medical Council (mMRC)] в баллах от 0 до 4; степень влияния ХОБЛ на качество жизни изучалось при помощи комплексной оценки симптомов CAT теста (COPD Assessment Test). Проводился анализ частоты и длительности обострений, в том числе и тех, которые требовали госпитализации. У всех наблюдаемых пациентов исследовали состояние углеводного обмена (глюкоза крови натощак, гликированный гемоглобин), липидного профиля [содержание общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, триглицеридов (ТГ)]. С-реактивный белок (СРБ) оценивался с использованием качественной и количественной методики. Качественно СРБ определяли по методике латекс-теста; в случае положительного результата исследовали количественное содержание СРБ в плазме крови. Уровень провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (ИЛ-6) и основной показатель профиля адипоцитокинов — лептин определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Лабораторно-инструментальное исследование проводилось исходно (до начала терапии рофлумиластом), через 12 месяцев и 24 месяца терапии. Толерантность к физической нагрузке оценивалась при помощи теста с 6-минутной ходьбой, проводимого по стандартной методике. При проведении 6-минутной шаговой пробы пациенту ставилась задача пройти как можно бóльшую дистанцию за 6 минут по измеренному и размеченному через 1 метр коридору в своем собственном темпе, после чего регистрировалось пройденное расстояние. Перед началом и в конце теста определялись степень выраженности одышки по шкале mMRC, пульс и сатурация кислорода при помощи пульсоксиметра. Оценка качества жизни (КЖ) проводилась при помощи универсального опросника CAT и русскоязычной версии опросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ). С целью изучения клинической эффективности и прогностического влияния были использованы мультипараметрические индексы BODE, ADO и DOSE, а также индекс коморбидности Charlson.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10.0. Рассчитывался доверительный интервал для разности средних. При анализе связей внутри групп использовался линейный парный коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты исследования. Исходная характеристика 106 пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. По демографическим показателям, интенсивности курения, тяжести и длительности ХОБЛ сравниваемые группы были сопоставимы.

Таблица 1

Структура групп пациентов с ХОБЛ и МС

Стадия ХОБЛ	1-я группа		2-я группа	
	Число пациентов, n	Возраст, годы	Число пациентов, n	Возраст, годы
Мужчины/женщины, n	57/2	64,76±5,69	45/2	64,59±3,90
GOLD III, n	22	62,55±5,59	24	65,67±6,22
GOLD IV, n	37	63,81±9,27	23	63,38±7,12
Стаж ХОБЛ, лет	8,93±3,28		7,94±3,02	
Индекс курения, пачка/лет	44,60±9,73		46,90±11,17	

В структуре компонентов метаболического синдрома лидирующее положение занимают ожирение — 100%, нарушение углеводного обмена (у 98,1%), представленное как сахарным диабетом 2-го типа (у 59,6% пациентов), так и нарушенной толерантностью к глюкозе (у 40,4%). Среди значимых коморбидных заболеваний: ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 89,6% и гипертоническая болезнь — у 88,7% пациентов.

Как известно, сочетание симптомов ХОБЛ и метаболического синдрома сопровождается более тяжелыми клиническими проявлениями по сравнению с изолированным течением заболеваний. Клинико-функциональная характеристика групп пациентов (таблица 2) наглядно демонстрирует не только выраженность таких проявлений, как одышка и продукция мокроты, высокую частоту обострений, но и подтверждает это функциональными тестами.

Таблица 2

Клинико-функциональная характеристика групп пациентов

Показатели	1-я группа, n = 59	2-я группа, n = 47
	Среднее (ДИ 95%)	Среднее (ДИ 95%)
Одышка (mMRC)	2,56 (1,93; 3,20)	2,42 (1,79; 3,06)
Продуктивный кашель, балл	2,25 (1,75; 2,75)	2,33 (1,83; 2,84)
Частота обострений, год	3,27 (2,65; 3,94)	3,35 (2,72; 3,89)
ИМТ, кг/м²	31,10 (29,17; 33,04)	32,60 (30,65; 34,54)
ОФВ1, %	38,80 (33,14; 44,46)	38,40 (32,83; 43,97)
CAT тест, балл	22,90 (19,42; 26,39)	22,40 (18,75; 26,06)
6-МТ, м	249,80 (193,50; 306,10)	251,60 (193,80; 309,40)

Все больные получали «двойную» терапию, включавшую длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ) в сочетании с длительно действующими β2-агонистами (ДДБА), которая не менялась в течение всего периода наблюдения. Пациентам первой группы дополнительно был назначен рофлумиласт в дозе 500 мкг 1 раз в сутки перорально.

Одним из основных параметров оценки влияния дополнительного применения рофлумиласта являлась частота и длительность обострений ХОБЛ. Ко-

личество обострений, зарегистрированных в течение как первого, так и второго года наблюдения, в группе получавших рофлумиласт было достоверно меньше, чем в группе сравнения. Кроме того, между группами были обнаружены различия по средней продолжительности обострения, достоверные при продолжительном приеме препарата (24 месяца) (таблица 3). Установленное модифицирующее влияние ингибитора ФДЭ-4 на частоту обострений ХОБЛ согласуется с данными других авторов, в том числе с результатами крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования REACT, включавшего 1935 пациентов из 21 страны. В данном исследовании у больных ХОБЛ с частыми обострениями добавление рофлумиласта позволило снизить риск госпитализаций по причине обострений на 24% [30].

Таблица 3

Динамика клинико-функциональных показателей в процессе терапии

Показатель	Исходно		12 месяцев		24 месяца	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
	Среднее (ДИ 95%)		Среднее (ДИ 95%)		Среднее (ДИ 95%)	
Одышка, mMRC	2,56 (1,96; 3,16)	2,42 (1,92; 2,92)	2,23 (1,81; 2,65)	2,47 (2,03; 2,91)	2,15 (1,79; 2,51)	2,49 (2,11; 2,87)
Продуктивный кашель, балл	2,35 (1,91; 2,79)	2,33 (1,90; 2,76)	2,27 (1,76; 2,78)	2,41 (1,78; 2,84)	2,03 (1,84; 2,22)*	2,74 (2,52; 2,96)*
Частота обострений, год	3,27 (2,43; 4,11)	3,35 (2,44; 4,26)	2,19 (1,53; 2,85)*	3,37 (2,50; 4,24)	1,34 (0,63; 2,05)*	3,39 (2,74; 4,04)
Длительность обострений, дни	11,54 (8,22; 14,86)	11,63 (8,32; 14,94)	10,87 (8,13; 13,60)	12,15 (9,53; 14,77)	9,86 (7,42; 12,29)*	12,40 (10,04; 14,76)
ИМТ, кг/м²	31,10 (28,10; 34,10)	32,60 (29,10; 36,20)	30,45 (27,00; 33,90)	32,40 (29,10; 35,70)	28,59 (25,40; 31,80)*	32,60 (29,20; 35,99)
ОФВ1, %	38,80 (33,80; 43,76)	38,40 (33,40; 43,40)	39,70 (35,90; 43,50)	36,20 (31,60; 40,80)	42,69 (38,20; 47,20)*	35,11 (30,70; 39,60)
CAT тест, балл	24,90 (21,20; 28,60)	23,40 (20,20; 26,60)	22,54 (19,80; 25,30)	24,08 (21,00; 27,20)	19,87 (17,30; 22,50)*	25,20 (21,50; 28,95)
6-МТ, м	249,80 (193,40; 306,20)	251,60 (194,40; 308,80)	255,10 (199,30; 310,90)	248,30 (191,70; 304,90)	276,80 (218,00; 335,60)*	240,10 (184,70; 295,50)
Примечание: * — $p < 0,05$.						

У пациентов с ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом на фоне приема рофлумиласта отмечалась положительная динамика субъективной оценки выраженности клинических симптомов — одышки и продуктивного кашля, однако достоверное различие было показано только для продуктивного кашля при продолжительном приеме препарата.

Годовое снижение ОФВ1 является одним из основных показателей прогрессирования ХОБЛ и, по данным литературы, составляет в среднем 33–69 мл [32]. У включенных в настоящее исследование пациентов регистрировался исходно низкий уровень ОФВ1 (менее 40% от должного). В группе сравнения отмечена тенденция к более быстрому темпу снижения ОФВ. Несмотря на то, что рофлумиласт не относится к группе бронходилатирующих препаратов, его влияние на функцию легких носит опосредованный характер и реализуется через подавление воспалительного процесса. Добавление рофлумиласта способствовало достоверному улучшению функциональных показателей при применении препарата в течение двух лет.

При анализе данных пациентов было выявлено достоверное уменьшение показателя CAT теста в течение второго года приема ингибитора ФДЭ-4, тогда как в течение первого года приема отмечалась тенденция к уменьшению выраженности клинических симптомов.

Основной механизм действия рофлумиласта состоит в подавлении воспаления в дыхательных путях, а также системного воспалительного ответа и представляется очень важным в лечении больных с частыми обострениями ХОБЛ. В таблице 4 представлена динамика изменений провоспалительных медиаторов. У пациентов с ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом на фоне продолжительной терапии рофлумиластом (24 месяца) отмечается достоверное снижение уровней таких провоспалительных медиаторов, как СРБ, ИЛ-6 и лептин.

Таблица 4

Динамика провоспалительных медиаторов на фоне лечения рофлумиластом

Показатель	Исходно	24 месяца	p
СРБ, мг	10,11 ± 5,49	6,49 ± 3,42 *	p1–2 < 0,05
ИЛ-6, пг/мл	16,56 ± 7,01	11,29 ± 4,24 *	p1–2 < 0,05
Лептин, нг/мл	29,56 ± 21,30	20,44 ± 15,32 *	p1–2 < 0,05

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о положительном влиянии ингибитора ФДЭ-4 на фоне двойной бронходилатационной терапии у пациентов с сочетанием ХОБЛ и метаболического синдрома. Добавление рофлумиласта в схему лечения привело к достоверному снижению количества обострений, уменьшению выраженности клинических симптомов, улучшению функциональных показателей, а также снижению активности системного воспалительного ответа.

Значимым компонентом качественного (успешного) ведения пациента является оценка прогноза заболевания. Для этого используются прогностические индексы BODE, DOSE или ADO. Данные индексы были рассчитаны до начала терапии рофлумиластом и через два года лечения.

В группе пациентов, дополнительно применяющих ингибитор ФДЭ-4, имеет место статистически значимое снижение индексов BODE и DOSE, а также тенденция к уменьшению индекса ADO. В группе сравнения отмечается тенденция к возрастанию всех трех индексов, что говорит о неблагоприятном прогнозе для пациентов с ХОБЛ в комбинации с метаболическим синдромом (таблица 5).

Таблица 5

Динамика показателей оценочных индексов

Индекс	Исходно		24 месяца	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
BODE	5,46 (5,14; 5,85)	5,48 (5,16; 5,87)	3,49 (3,16; 3,88) *	6,03 (5,66; 6,42)
DOSE	4,56 (4,22; 5,11)	4,59 (4,24; 5,13)	3,47 (3,12; 4,03) *	4,68 (4,20; 5,30)
ADO	5,18 (4,84; 5,60)	5,20 (4,75; 5,64)	4,34 (3,97; 4,80)	5,78 (5,23; 6,05)
Примечание: * — p < 0,05.				

Обсуждение. Основными прогностически значимыми целями лечения пациентов с ХОБЛ являются воздействие на симптомы заболевания и снижение частоты и тяжести обострений. К числу основных факторов риска развития частых обострений ХОБЛ, наряду с возрастом, тяжестью бронхиальной обструкции, историей предыдущих обострений, относятся выраженность воспаления и в дыхательных путях, и системного, хроническая гиперсекреция и коморбидность [33].

Продуктивный кашель с выделением мокроты в наибольшей степени связан с риском повторных обострений ХОБЛ [34]. В исследовании P. R. Burgel и соавторов было показано, что отношение рисков (ОР) развития обострения возрастало в 3,7 раза у пациентов с хроническим кашлем, сопровождающимся выделением мокроты. Кроме того, была установлена тесная связь между хронической гиперсекрецией и наличием двух обострений и более в предшествующий год (ОР = 1,54) [34]. Согласно результатам ряда крупных исследований, гиперсекреция мокроты является независимой переменной, влияющей на прогноз общей смертности от ХОБЛ [35, 36]. Данные последних лет указывают на низкую выживаемость среди больных с хроническим продуктивным кашлем, наличие связи между гиперсекрецией мокроты и повышенным риском смерти от легочной инфекции [36].

Отмечено, что больные с сочетанием ХОБЛ и метаболического синдрома чаще предъявляют жалобы на выраженную прогрессирующую одышку, кашель с обильным отхождением мокроты, чем пациенты с изолированным течением ХОБЛ [37]. Включенные в исследование пациенты с ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом отмечали тяжелую одышку и выраженный продуктивный кашель в качестве основных жалоб. Клиническая характеристика пациентов подтверждает взаимосвязь выраженности одышки и гиперсекреции мокроты с высокой частотой обостре-

ний ХОБЛ. Особенности клинического течения ХОБЛ на фоне метаболического синдрома побудили пересмотреть стандартную терапию для данной категории, рассмотреть возможности применения нового терапевтического подхода.

Рофлумиласт является первым представителем принципиально нового класса препаратов с наибольшей эффективностью у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ и частыми обострениями [38]. Основной механизм действия препарата состоит в подавлении и локального (в дыхательных путях), и системного воспаления, что является крайне важным в лечении больных с частыми обострениями.

На фоне терапии рофлумиластом пациенты отмечали уменьшение выраженности одышки. Однако наиболее значимым было уменьшение продукции мокроты, особенно при длительном (24 месяца) приеме препарата. Положительная клиническая динамка явилась отражением значительного снижения частоты и длительности обострений ХОБЛ (в 2,4 раза на фоне приема рофлумиласта).

Сочетание ХОБЛ и абдоминального ожирения как основного компонента метаболического синдрома отмечалось у всех пациентов, включенных в данное исследование. Абдоминальное ожирение является самостоятельным и независимым фактором, ассоциированным с ухудшением легочной функции и усугублением имеющихся дыхательных расстройств. Отложения жировой ткани в области передней брюшной стенки и вокруг внутренних органов препятствуют движению диафрагмы, ограничивают движение легких на вдохе и в сочетании с закрытием периферических участков легкого способствуют развитию вентиляционно-перфузионных нарушений и артериальной гипоксемии. Увеличение ИМТ коррелирует со снижением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), функциональной остаточной емкости (ФОЕ), резервного объема выдоха (РО выд.) и ОФВ1 [39]. При добавлении рофлумиласта к проводимой бронхолитической терапии отмечено достоверное снижение ИМТ по сравнению с исходным (31,30 против 28,59; $p<0,05$), а также улучшение вентиляционных показателей, в первую очередь ОФВ1 (38,80% против 42,69%; $p<0,05$), что позитивно отразилось на клиническом течении ХОБЛ.

В настоящее время хроническое латентное системное воспаление считается одним из ключевых звеньев патогенеза ожирения и основной причиной встречаемости и распространенности тяжелых форм ХОБЛ с избыточной массой тела [40]. Необходимо также отметить, что жировая ткань является огромным эндокринным органом, источником диабетогенных и атерогенных биологически активных веществ, таких как лептин, адипонектин, резистин. Установлено, что лептин стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов из макрофагов, способствуя возникновению и поддержанию воспаления [41].

Системный противовоспалительный эффект рофлумиласта можно оценить по динамике уровня таких маркеров, как СРБ, ИЛ-6 и лептин. На фоне длительного применения данного препарата наблюдается не только достоверное снижение этих показателей, но и повышение толерантности к физическим нагрузкам по результатам теста с 6-минутной ходьбой на фоне уменьшения выраженности клинических симптомов.

Таким образом, добавление ингибитора ФДЭ-4 (рофлумиласта) к бронхолитической терапии позволяет достичь комплексного воздействия на самые разные патогенетические переменные у такой сложной для ведения категории пациентов, как больные с сочетанием ХОБЛ и метаболического синдрома.

Выводы:

1. Включение рофлумиласта в стандартную схему лечения больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом способствует снижению активности системного воспалительного ответа, достоверному сокращению частоты и длительности обострений, положительной динамике выраженности основных клинических симптомов, уменьшению влияния их на состояние здоровья пациентов.

2. Патогенетическую терапию с использованием ингибитора ФДЭ-4 целесообразно включать в схемы лечения пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ и метаболическим синдромом для замедления темпов прогрессирования заболеваний, улучшения качества жизни.

3. Использование прогностических индексов (BODE, DOSE, ADO) способствует правильной оценке эффективности лекарственных назначений на всех этапах ведения пациентов с ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом.

Литература

1. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Москва, 2021. URL: http://disuria.ru/_ld/10/1081_kr21J44MZ.pdf (дата обращения: 13.12.2021).

2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2021. URL: https://goldcopd.org (дата обращения: 13.12.2021).

3. Верткин А. Л., Скотников А. С. Коморбидность // Лечащий врач. 2013. № 6. С. 66–69.

4. Caram L. M., Ferrari R., Naves C. R. et al. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease // Clinics (San Paulo). 2013. Т. 68, № 6. С. 772–776.

5. Huang Y. S., Feng Y. C., Zhang J. et al. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients // Clin. Interv. Aging. 2014. Т. 10. С. 81–87.

6. Mannino D. M., Thorn D., Swensen A. et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD // Eur. Respir. J. 2008. Т. 32, № 4. С. 962–969.

7. Sinden N. J., Stockley R. A. Chronic obstructive pulmonary disease: an update of treatment related to frequently associated comorbidities // Ther. Adv. Chron. Dis. 2010. Т. 1, № 2. С. 43–57.

8. Nussbaumer-Ochsner Y., Rabe K. F. Systemic manifestations of COPD // Chest. 2011. Т. 139, № 1. С. 165–173.

9. Valvi J., Mannino D. M., Muellerova H. et al. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohort // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2012. Т. 7. С. 173–182.

10. Barnes P. J., Celli B. R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD // Eur. Respir. J. 2009. Т. 33, № 5. С. 1165–1185.

11. Agusti A., Faner R. Systemic inflammation and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. Soc. 2012. Т. 9, № 2. С. 43–46.

12. Drummond M. B., Dasenbrook E. C., Pitz M. W. et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // JAMA. 2008. Т. 300, № 20. С. 2407–2416.

13. Clini E., Crisafulli E., Radaeli A. et al. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association // Int. Emerg. Med. 2013. Т. 8, № 4. С. 283–289.

14. Wells C. E., Baker E. H. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD // COPD and Comorbidity: Eur. Respir. Monograph. / edited by Rabe K. F., Wedzicha J. A., Wouters E. F. M. 2013. С. 117–134.

15. Hurst J. R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2010. Т. 363, № 12. С. 1128–1138.

16. Wedzicha J. A., Seemungal T. A. R. COPD exacerbations: defining their cause and prevention // Lancet. 2007. Т. 370, № 9589. С. 786–796.

17. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Frequency of exacerbations adversely impacts the course of COPD // A41. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: epidemiology and outcomes. American Thoracic Society, 2010. С. A1526–A1526.

18. Donaldson G. C., Wedzicha J. A. COPD exacerbations .1: Epidemiology // Thorax. 2006. Т. 61, № 2. С. 164–168.

19. Soler-Cataluña J. J., Martínez-García M. A., Román Sánchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 2005. Т. 60, № 11. С. 925–931.

20. Айсанов З. Р., Авдеев С. Н., Архипов В. В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений // Пульмонология. 2017. Т. 27, № 1. С. 13–20.

21. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2018. Т. 13. С. 183–187.

22. Barnes P. J., Adcock I. M. Glucocorticosteroid resistance in inflammatory disease // Lancet. 2009. Т. 373, № 9678. С. 1905–1917.

23. Sing S., Amin A., Loke Y. Long-term use of inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis // Arch. Intern. Med. 2009. Т. 169, № 3. С. 219–229.

24. Calverley P. M. A., Stockley R. A., Seemungal T. A. R. et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study // Chest. 2011. Т. 139, № 3. С. 505–512.

25. Loke Y. K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies // Thorax. 2011. Т. 66, № 8. С. 699–708.

26. Suissa S., Kezouth A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risk of diabetes onset and progression // Am. J. Med. 2010. Т. 123, № 11. С. 1001–1006.

27. Rabe K. F. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Expert Rev. Resp. Med. 2010. Т. 4, № 5. С. 543–555.

28. Hatzelmann A., Morcillo E. J., Lungarella G. et al. The preclinical pharmacology of roflumilast — a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease // Pulm. Pharmacol. Ther. 2010. Т. 23, № 4. С. 235–256.

29. Giembycz M. A. Development status of second generation PDE4 inhibitors for asthma and COPD: the story so far // Monaldi Arch. Chest Dis. 2002. Т. 57, № 1. С. 48–64.

30. Martinez F. J., Calverley P. M., Goehring U. M. et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. 2015. Т. 385, № 9971. С. 857–866.

31. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2012 г.) / пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. Москва: Российское респираторное общество, 2013.

32. Tashkin D. P. Variations in FEV1 decline over time in chronic obstructive pulmonary disease and its implications // Curr. Opin. Pulm. Med. 2013. Т. 19, № 2. С. 116–124.

33. Soler-Cataluna J. J., Martinez-Garcia M. A., Roman Sanchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 2005. Т. 60, № 11. С. 925–931.

34. Burgel P. R., Nesme-Meyer P., Chanez P. et al. Cough and sputum production are associates with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects // Chest. 2009. Т. 135, № 4. С. 975–982.

35. Speizer F. E., Fay M. E., Dockery D. W. et al. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six U.S. cities // Am. Rev. Respir. Dis. 1989. Т. 140, № 3 (ч. 2). С. S49–S55.

36. Lange P., Nyboe J., Appleyard M. et al. Relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes // Thorax. 1990. Т. 45, № 8. С. 579–585.

37. Киреев С. А., Рязанов А. С., Еременко Н. Н. и др. ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом: особенности клинических проявлений и лабораторные показатели системного воспаления // Биомедицина. 2010. № 4. С. 40–45.

38. Calverley P. M., Rabe K. F., Goehring U. M. et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials // Lancet. 2009. Т. 374, № 9691. С. 685–694.

39. Al Ghobain M. The effect of obesity on spirometry tests among healthy non-smoking adults // BMC Pulm. Med. 2012. Т. 12. С. 10.

40. Loscalzo J. Systems biology and personalized medicine: a network approach to human disease // Proc. Am. Thorac. Soc. 2011. Т. 8, № 2. С. 196–198.

41. Морбидное ожирение / под общ. ред. акад. РАН И. И. Дедова. Москва: Медицинское информационное агентство, 2014. 608 с.

Сведения об авторах

Игнатова Галина Львовна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; тел. +7 351 742-66-40; электронная почта: iglign@mail.ru

Блинова Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Электронная почта: blinel@mail.ru

Бельснер Мария Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Электронная почта: mariika_04@mail.ru

УДК 378.147+371.263

Динамика показателей успеваемости при дистанционной форме обучения на кафедре патологической физиологии в Южно-Уральском государственном медицинском университете

М. А. Ильиных, М. В. Осиков, Л. В. Воргова, В. А. Ильиных

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Dynamics of academic performance indicators during distance education at the Department of Pathological Physiology in South-Urals State Medical University

M. A. Ilinykh, M. V. Osikov, L. V. Vorgova, V. A. Ilinykh

South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Аннотация. В статье представлены особенности перехода на дистанционное обучение из-за введения карантинных мер в связи с распространением COVID-19, рассмотрены преимущества и недостатки дистанционного обучения, дана оценка динамики показателей успеваемости обучающихся медицинского университета. Выявлено, что при организации дистанционной формы обучения есть проблемы технического характера: перебои в работе онлайн-платформ, отсутствие должного программного обеспечения у обучающихся и преподавателей, а также отсутствие непосредственного контакта между обучающимися и преподавателем. Среди преимуществ — экономия времени и денежных средств на переезды, комфортность обучения в привычной домашней обстановке, снижение уровня стресса, возможность выбора оптимального темпа освоения материала, возможность планирования распорядка дня, изменение режима общения с преподавателем в учебное и внеучебное время.

Ключевые слова: информационные технологии; дистанционное образование; образовательные платформы; качественная и количественная успеваемость; кафедра патологической физиологии.

Abstract. The article presents the features of the transition to distance learning due to the introduction of quarantine measures in connection with the spread of COVID-19, considers the advantages and disadvantages of distance learning, assesses the dynamics of the performance indicators of students of a medical university. It was revealed that when organizing distance learning there are technical problems: interruptions in the work of online platforms, lack of proper software for students and teachers, as well as the lack of direct contact between students and teachers. Among the advantages are saving time and money for moving, comfortable learning in a familiar home environment, reducing stress levels, the ability to choose the optimal pace of mastering the material, the ability to plan the daily routine, changing the mode of communication with the teacher during school and extracurricular time.

Keywords: information technology; distance education; educational platforms; qualitative and quantitative performance; Department of Pathological Physiology.

Введение. Распространение новой коронавирусной инфекции существенно повлияло на многие сферы жизни общества, в том числе на систему образования. Весной 2020 года в условиях угрозы распространения COVID-19 большинство вузов, техникумов, колледжей по рекомендации Министерства науки и высшего образования РФ и Министерства просвещения РФ приняли решение о переходе на дистанционное обучение. Эта ситуация поставила перед системой образования в целом и системой высшего образования в частности задачу организации непрерывного обучения обучающихся, которое имело бы такую же высокую эффективность образовательного процесса, как и при офлайн-обучении.

Южно-Уральский государственный медицинский университет, как и все вузы России, перешел полностью в весеннем семестре 2020 года на дистанционный режим работы. Образовательная система вуза тогда должна была принять непростые решения и в экстренном порядке осуществить перевод своей деятельности в онлайн-формат, с применением цифровых образовательных технологий, предлагаемых IT-компаниями.

Описывая сегодня ситуацию последних двух лет в образовании, S. Krishnamurthy отмечает, что «никогда в истории целые студенческие сообщества не были внезапно перемещены от очного к дистанционному обучению с помощью цифровых технологий» [4].

Целью данной работы является изучение динамики показателей успеваемости обучающихся до перехода и после перехода на дистанционную форму обучения, а также возможностей и недостатков данной формы обучения.

Объект исследования: успеваемость обучающихся медицинского университета.

Задачи исследования:

1. Оценить организацию непрерывного обучения с использованием дистанционных образовательных технологий обучающихся на кафедре патологической физиологии.

2. Изучить динамику показателей успеваемости обучающихся за 2018–2021 годы.

Вынужденный экстренный переход обучения в ЮУГМУ в середине семестра 2020 года в дистан-

ционный формат в условиях пандемии отличается от спланированного онлайн-обучения. Поэтому он явился определенным стрессом для всех участников образовательного процесса: административно-управленческого персонала вуза, преподавателей, обучающихся, клинических ординаторов и их социального окружения. У некоторых обучающихся и преподавателей это вызвало тревожность, растерянность, беспокойство за свое образование и прохождение будущей промежуточной, итоговой аттестации, аккредитации. Среди преподавателей и обучающихся были и те, кто положительно отнесся к возможности попробовать что-то новое и необычное.

С введением карантинных мер профессиональная жизнь преподавателя усложнилась решением задач, связанных с организацией учебного процесса в непривычном дистанционном формате, овладением новыми образовательными платформами и интернет-ресурсами, получением и усовершенствованием навыков работы с мобильными приложениями и современными гаджетами, а также с обеспечением передачи знаний обучающимся и получением обратной связи от них.

В течение очень короткого времени сотрудники учебно-методического управления, отдела образовательных программ совместно с управлением информационных технологий разработали программу применения информационных и компьютерных технологий, технических средств обучения, используемых преподавателями, для реализации учебного процесса на всех уровнях: вузовском и послевузовском.

Преподаватели кафедры патологической физиологии ЮУГМУ в течение первого года в условиях пандемии повышали свой уровень владения дистанционными технологиями, пользовались сервисами видеосвязи для участия в видеоконференциях по текстовым и видеоинструкциям, разработанным управлением информационных технологий.

В университете была разработана электронная информационно-образовательная среда, работа в которой проводится и в настоящее время. Доступ к ресурсам данной среды (логин и пароль) есть у каждого обучающегося и преподавателя. На этой платформе размещены учебно-методические материалы, учебные планы всех специальностей и направлений подготовки, электронный журнал успеваемости и посещаемости.

В вузе функционирует образовательный портал ЮУГМУ, на который по индивидуальному логину и паролю может войти каждый обучающийся по программам высшего образования, программам ординатуры и дополнительного профессионального образования и преподаватели. Здесь размещены текстовые документы лекционных занятий, вопросы для подготовки к практическим и лабораторным занятиям, тестовые задания, ситуационные задачи. Планы лекционных занятий и практических занятий, список основной и дополнительной литературы для самостоятельного поиска информации и освоения материала размещены на странице каждой кафедры официального сайта вуза.

Самой распространенной формой общения, оценки знаний обучающихся в течение весеннего семестра 2019/20 учебного года стала рассылка решений письменных заданий на электронную почту или другие мессенджеры преподавателю (WhatsApp, Viber, Facebook Messenger, Skype).

Необходимо отметить, что с переходом на удаленный режим работы преподаватели увеличили свое рабочее время, что связано с обработкой электронных писем обучающихся, сообщений в мессенджерах мобильных телефонов, проверкой и отправкой результатов оценки тестов и ситуационных задач, заполнением отчетной документации по результатам успеваемости и посещаемости в бумажном и электронном журналах, обменом опытом с коллегами, участием в дистанционных заседаниях кафедры.

С течением времени, к началу 2020/21 учебного года, преподавателями были подготовлены аудиолекции и презентации, которые стали доступны в записи на вузовском образовательном портале. На учебных потоках с количеством студентов менее 50 человек (фармацевтический и медико-профилактический факультеты) лекционные занятия администрацией вуза решено было проводить очно, аудиторно.

В случае временного перевода отдельных учебных групп на дистанционную форму обучения по приказу ректора проведение практических занятий происходило в режиме реального времени в формате видеоконференций, чаще с использованием платформы Zoom.

В начале 2021/22 учебного года обучающиеся по программам высшего образования 1–6-х курсов вынуждены были в условиях распространения новой коронавирусной инфекции проходить обучение в течение двух недель дистанционно. Кроме этого, администрация вуза приняла решение о продлении дистанционного обучения для обучающихся 1–2-х курсов еще на две недели.

В ходе анонимного опроса, проводимого в этот период на образовательном портале администрацией вуза, обучающиеся высоко оценили навыки преподавателей в применении информационных технологий. Самыми востребованными ресурсами для дистанционной работы стали программы, позволяющие осуществлять двухстороннюю видеосвязь с возможностью демонстрации учебного материала (презентации, тесты, задачи). Это в первую очередь Zoom, виртуальная обучающая среда — Moodle, платформа Microsoft Teams, Discord.

Однако при организации дистанционного обучения возникали трудности, проблемы у обучающихся и преподавателей. Это были прежде всего проблемы технического характера (низкая скорость Интернета, нестабильность связи), отсутствие необходимых устройств для связи (наушников, микрофонов, камер хорошего разрешения), траты на электроэнергию и оплату повышенного тарифа за выход в Интернет [1]. Реже возникали проблемы с отсутствием необходимых технических навыков и умений у обучающихся в организации обучения в дистанционном формате. Это свидетельствует о том, что нынешнее поколение уже уверенно чувствует себя в цифровой среде и не испытывает проблем с «техническим обустройством» своего обучения. Этим они существенно превосходят своих преподавателей,

для которых необходимость срочного освоения новых программ и ресурсов, а также техническая составляющая работы в цифровой среде являются серьезной проблемой. Кроме того, дистанционное обучение обучающихся и работа преподавателей доставляют неудобство членам семьи, которые тоже были вынуждены осуществлять свою социальную активность из дома [3].

Спустя практически два года работы вуза в смешанном формате (проведение дистанционного и онлайн-обучения) можно обозначить положительные и отрицательные стороны учебного процесса.

Основным положительным моментом является отсутствие необходимости тратить время и денежные средства на дорогу к месту расположения учебных корпусов, клинических баз и обратно. Во-вторых, выполняются санитарно-эпидемиологические требования Роспотребнадзора. Кроме этого, появляется возможность обучения в комфортной домашней среде и возможность применения новых ресурсов и технологий, новых навыков. У обучающихся есть возможность прослушать аудиолекцию несколько раз, с разной скоростью и в удобное для них время, хотя время, затраченное на неоднократное прослушивание лекции, увеличивается.

Необходимо отметить и отрицательные стороны работы/обучения в дистанционном формате. На первом месте социальные факторы: отсутствие личного общения обучающихся и непосредственного общения с преподавателем, низкая личная мотивация обучающегося, самоорганизация, самодисциплина; со стороны преподавателя отсутствует постоянный контроль над обучающимися. Эти проблемы требуют отдельного внимания, так как личное социальное взаимодействие является важной и значимой частью не только обучения, но и повседневной жизни человека. Его нельзя игнорировать и пытаться заменить другими каналами коммуникации [2]. Многие обучающиеся и преподаватели отмечают и тот факт, что онлайн-обучение существенно снижает физическую активность, остроту зрения, что негативно отражается на здоровье человека в целом.

Кроме этого, дистанционный формат обучения в весеннем семестре 2020 года не позволил организовать проведение запланированных рабочими программами лабораторных работ, учебных экспериментов, направленных на отработку практических навыков у обучающихся младших курсов, и у обучающихся старших курсов — проводить осмотр и обследование пациента, осуществлять сбор анамнеза, ставить диагноз и назначать лечение.

Особенностью медицинского образования является то, что большинство формируемых профессиональных компетенций будущего врача неразрывно связано с формами обучения. Сегодня выпускники должны владеть новыми навыками: оказание экстренной помощи, интубация, искусственная вентиляция легких, новые методы диагностики и лечения пациентов в условиях повышенной опасности, требующей слаженной командной работы и знания новых алгоритмов действий.

Некоторые обучающиеся старших курсов весной 2020 года получали практические навыки на базе клиник города только в рамках волонтерской или трудовой деятельности. Большинство же старшекурсников были лишены получения практических навыков из-за перепрофилирования больниц, на базе которых расположены клинические базы университета. Но в 2020/21 и 2021/22 учебном году практическая подготовка проводилась в медицинских организациях, так как, по мнению руководства вуза, подготовка врача не может проводиться только удаленно.

Утверждение и внедрение федерального государственного образовательного стандарта высшего образования обостряет проблему практической подготовки будущего врача. Очевидно, что обучение врачей практическим навыкам требует очного контакта, да и далеко не вся теоретическая подготовка возможна в дистанционной форме. Профессия врача включает в себя выполнение различного рода операций, манипуляций, исследований, приобретение опыта общения с пациентами, ведение медицинской документации, поэтому обучение будущих врачей предполагает выделение достаточного количества часов на практические занятия. Однако, учитывая специфику учебных планов первых трех учебных курсов, направленных на изучение преимущественно теоретических дисциплин, в методику их преподавания можно успешно включать мультимедийные элементы, электронные учебно-методические ресурсы и дистанционное обучение.

Таким образом, при переходе к дистанционной форме обучения наиболее проблемный вопрос — это качество образования, которое должно соответствовать ФГОС. Одной из составляющих качества образования является оценка успеваемости обучающихся. Итоговая оценка уровня успеваемости складывалась из оценки текущей аттестации и промежуточной аттестации, последняя вносится в приложение к диплому специалиста. Формой проведения промежуточной аттестации обучающихся на кафедре патологической физиологии является экзамен. 2019/20 учебный год завершился нетрадиционным способом. Промежуточная аттестация в форме экзамена в летнюю экзаменационную сессию на кафедре проводилась с применением ресурсов образовательного портала. Оценка знаний и владений обучающихся 2-го курса стоматологического факультета, 3-го курса лечебного и педиатрического факультетов проводилась с применением электронного обучения, дистанционных образовательных технологий в форме тестирования и решения двух ситуационных задач (практико-ориентированных заданий). Тестирование и решение ситуационных задач из теоретических разделов «Общая нозология», «Типовые патологические процессы», «Частная патофизиология» проводится на образовательном портале с установлением лимита времени и однократности попытки. Тестирование включает 80 тестовых вопросов. Количество разрешенных попыток — 1, время тестирования ограничивается настройками теста и составляет не более 40 минут. Обучающийся проходил тестирование строго по расписанию в дату проведения экзамена. Тест считался выполненным при получении обучающимся положительной оценки. Оценка при тестировании выставляется автоматически и сразу выводится на экран обучающемуся

после завершения тестирования. Далее обучающийся решал две ситуационные задачи, время решения одной задачи ограничивается настройками и составляет не более 10 минут. При решении двух ситуационных задач (практико-ориентированных заданий) обучающийся отвечает на предлагаемые вопросы, при этом одно практико-ориентированное задание представлено из раздела «Общая патофизиология», второе — из раздела «Частная патофизиология».

В осеннем семестре 2020 года ликвидация академических задолженностей проводилась в дистанционном формате на платформе Zoom. Негативным моментом в ситуации проведения промежуточной аттестации в дистанционном формате следует считать наличие «подручных материалов» в виде открытых учебников, других мониторов, микронаушников у обучающихся в пространстве, не контролируемом преподавателем.

Промежуточная аттестация при очной форме обучения (2018/19, 2020/21 учебный год), согласно учебному плану, проводилась в форме экзамена, при которой также учитывались результаты текущего контроля в оценивании формирования компетенций и результаты балльно-рейтинговой системы оценки работы обучающегося. Экзамен проводился в форме собеседования по вопросам экзаменационного билета. Структура экзаменационного билета включает в себя 4 вопроса. Вопросы 1, 2, 3 — по проверке уровня теоретических знаний. Первый вопрос — из раздела «Общая нозология», второй — из раздела «Типовые патологические процессы», третий — из раздела «Частная патофизиология». Четвертый вопрос — на проверку умений и владений (решение ситуационной задачи).

Динамика успеваемости (средний балл, качественная и абсолютная успеваемость) обучающихся лечебного, педиатрического, стоматологического, медико-профилактического и фармацевтического факультетов по итогам промежуточной аттестации за 2018/19, 2019/20 и 2020/21 учебный год представлена в таблице 1.

Таблица 1

Динамика показателей успеваемости обучающихся на кафедре патологической физиологии

Патофизиология			
Показатели	2018/19	2019/20	2020/21
	Лечебный факультет, 3-й курс		
Средний балл	3,8	3,9	4,3
Абсолютная успеваемость, %	88,7	89,7	94,4
Качественная успеваемость, %	78,4	70,8	77,9
Показатели	Педиатрический факультет, 3-й курс		
Средний балл	3,8	3,6	4,1
Абсолютная успеваемость, %	90,2	82,6	90,0
Качественная успеваемость, %	79,6	46,5	68,5
Патологическая физиология			
Показатели	Медико-профилактический факультет, 2-й курс		
Средний балл	3,4	3,8	3,8
Абсолютная успеваемость, %	100	92,9	100
Качественная успеваемость, %	28,6	85,7	80,0
Патофизиология — патофизиология головы и шеи			
Показатели	Стоматологический факультет, 2-й курс		
Средний балл	3,1	3,2	3,2
Абсолютная успеваемость, %	66,7	79,3	68,8
Качественная успеваемость, %	37,4	23,3	37,6

Окончание таблицы 1

Патология			
Показатели	Фармацевтический факультет, 2-й курс		
Средний балл	3,0	3,8	4,2
Абсолютная успеваемость, %	89,3	89,3	100
Качественная успеваемость, %	64,3	89,3	95,8

Согласно полученным данным, переход на дистанционные формы обучения существенно не повлиял на показатели успеваемости (средний балл, качественная и абсолютная успеваемость) обучающихся лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов. Рост показателя среднего балла был отмечен только на медико-профилактическом и фармацевтическом факультетах.

Результаты анонимного опроса преподавателей и обучающихся, проводимого на образовательном портале, показали, что обучение полностью в дистанционном формате преподаватели и обучающиеся считают неприемлемым в медицинском вузе, где особая роль отводится именно практической составляющей в обучении. Если и реализовывать такой переход в будущем, то частичный, который будет зависеть от специфики изучаемых дисциплин. В противном случае дистанционная форма образования в современном ее виде может привести к снижению качества практической подготовки обучающихся высших медицинских учреждений.

Таким образом, в нашей стране дистанционная форма обучения уверенно входит в образовательный процесс. Здесь важно установить баланс между традиционной и дистанционной формами обучения, не допуская снижения его результативности.

Заключение. Скорый переход на дистанционную форму обучения — ситуация вынужденная и экстренная. Сложившаяся ситуация ничуть не уменьшает ответственности преподавателей. Для обеспечения высокой эффективности и непрерывности медицинского образования, формирования общих и профессиональных компетенций обучающихся в условиях применения дистанционного обучения и дистанционных образовательных технологий необходимо использовать высокотехнологичные инструменты, доступ к Интернету (корпоративная интернет-сеть в вузе, общежитии), повышать уровень компьютерной грамотности преподавателей и обучающихся, активизировать работу по применению новых методов преподавания, поскольку существующий уровень цифровых технологий не позволяет в полной мере заменить очное обучение будущих врачей, особенно в части формирования профессиональных практических навыков.

Литература

1. Алексеева А. Ю., Балкизов З. З. Медицинское образование в период пандемии COVID-19: проблемы и пути решения // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2020. Т. 11, № 2. С. 8–24.

2. Алешковский И. А., Гаспаришвили А. Т., Крухмалева О. В. и др. Студенты вузов России о дистанционном обучении: оценка и возможности // Высшее образование в России. 2020. Т. 29, № 10. С. 86–100.

3. Леванов В. М., Перевезенцев Е. А., Гаврилова А. Н. Дистанционное образование в медицинском вузе в период пандемии COVID-19: первый опыт глазами студентов // Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2020. № 2. С. 3–9.

4. Krishnamurthy S. The future of business education: A commentary in the shadow of the Covid-19 pandemic // J. Bus. Res. 2020. Т. 117. С. 1–5.

Сведения об авторах

Ильиных Марина Анатольевна, канд. биол. наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; тел. +7 351 262-78-23; электронная почта: tomak2001@mail.ru

Воргова Лариса Викторовна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Электронная почта: vorgova.l@yandex.ru

Осиков Михаил Владимирович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Электронная почта: prof.osikov@yandex.ru

Ильиных Владимир Александрович, студент первого курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Электронная почта: vova33019@yandex.ru

УДК 616.72-002-031.13

Многоликая волчанка: непредсказуемый дебют

Е. А. Ходус [1], К. Ю. Мысливцова [1], И. В. Девальд [2]

[1] Клиника профессора Кинзерского, Челябинск, Россия
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

The many faces of lupus: an unpredictable debut

Elena A. Khodus [1], Kristina Y. Myslivtsova [1], Inessa V. Devald [2]

[1] Clinic of professor Kinsersky, Chelyabinsk, Russia
[2] South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Аннотация. Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов. Ранняя диагностика и своевременная терапия во многом определяют прогноз заболевания. Представляем клинический случай нетипичного начала СКВ с двустороннего синдрома запястного канала.

Ключевые слова: системная красная волчанка; дебют; синдром запястного канала.

Abstract. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune rheumatic disease of unknown etiology, characterized by overproduction of organ-specific autoantibodies to various components of the cell nucleus and the development of immune-inflammatory damage to internal organs. Early diagnosis and timely therapy largely determine the prognosis of the disease. We present a clinical case of an atypical onset of SLE with bilateral carpal tunnel syndrome.

Keywords: systemic lupus erythematosus; debut; carpal tunnel syndrome.

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. Страдают СКВ преимущественно женщины детородного возраста, но начало болезни в возрасте старше 50 лет не является исключением. За гетерогенность клинических проявлений и многообразие дебютов СКВ именуют «болезнью-хамелеоном» или «великим имитатором болезней». Существует более 50 нозологий, требующих проведения дифференциального диагноза с волчанкой, особенно на начальных стадиях [2]. В некоторых случаях на первый план выступает поражение периферической нервной системы, в частности срединного нерва, который располагается в запястном (карпальном) канале и обеспечивает чувствительность большого, указательного, среднего и половины безымянного пальцев и двигательную функцию большого пальца кисти. Симптомы поражения срединного нерва представлены ноющей болью и парестезиями в зонах иннервации, гипотрофией мышц тенара и слабостью противопоставления большого пальца и объединены термином «синдром запястного (карпального) канала» [3]. При СКВ синдром запястного канала носит, как правило, вторичный характер, так как патологический процесс изначально затрагивает синовиальную оболочку сустава и/или сухожильных влагалищ с развитием артрита и/или теносиновита с компрессией близлежащих анатомических структур [4, 5]. Хотелось бы обратить внимание, что при СКВ всегда есть лабораторные нарушения, которые нередко даже предшествуют развитию заболевания, чаще всего это увеличенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) даже при нормальном уровне С-реактивного белка (СРБ), может наблюдаться лейкопения менее 4×10^9/л, тромбоцитопения — уровень тромбоцитов менее 100×10^9/л. В настоящем обзоре мы представляем случай позднего дебюта СКВ с клиники синдрома запястного канала.

Клинический случай. Пациентка Г., 57 лет. Впервые обратилась к ревматологу в июле 2020 года с жалобами на симметричную боль «смешанного» ритма и припухлость в суставах кистей (пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых), лучезапястных, плечевых, голеностопных суставах, онемение кистей, боли в мышцах нижних конечностей, утреннюю скованность более 1 часа, общую слабость, утомляемость, повышение температуры тела до 37,3 в вечернее время.

Считает себя больной с января 2019 года, когда стали беспокоить боль, онемение и припухлость в обоих лучезапястных суставах. Самостоятельно связывала данные симптомы с условиями труда (крановщица). В марте 2019 года обследована терапевтом. В общем анализе крови повышение СОЭ до 37 мм/ч, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — 2,0 Ед/мл (норма до 5,0), ревматоидный фактор (РФ) — 4,6 МЕд/мл (норма до 14), С-реактивный белок не определялся, биохимические показатели крови и общий анализ мочи в пределах референсных значений. После проведенного обследования установлен диагноз «синдром запястного канала», назначены нестероидные противовоспалительные препараты

(нимесулид 100 мг 2 раза в сутки) с временным положительным эффектом. В динамике онемение кистей нарастало, в апреле 2019 года выполнена электромиография (ЭНМГ). По ЭНМГ установлено демиелинизирующее поражение срединного нерва в карпальном канале с обеих сторон.

Проконсультирована кистевым хирургом, в мае и июне 2019 года выполнена оперативная декомпрессия срединного нерва. Положительного эффекта после операции пациентка не отмечала, присоединились боли, скованность и ограничение движений в обоих плечевых суставах. С данными жалобами осмотрена травматологом, рекомендована магнитно-резонансная томография (МРТ) плечевых суставов. По МРТ левого плечевого сустава от июля, правого плечевого сустава от августа 2019 года: бурсит подакромиального, поддельтовидного, подключовидного пространства, выпот в полости сустава, теносиновит сухожилия длинной головки бицепса, признаки остеоартроза плечевого и ключично-акромиального суставов, дегенеративные изменения сухожилий вращательной манжеты. С учетом выпота в сумках, влагалищах сухожилий, полости плечевых суставов хирургом по месту жительства периартикулярно вводился бетаметазон с выраженным положительным эффектом в отношении болевого синдрома как в плечевых, так и лучезапястных суставах, регрессировало онемение, улучшилось общее состояние, но стойкого результата не было. Принимая во внимание рецидивирующий болевой синдром, дегенеративные изменения сухожилий вращательной манжеты, травматолог принял решение об артроскопии плечевых суставов. Результаты предоперационного лабораторного обследования не предоставлены. В ноябре 2019 года и феврале 2020 года выполнена субакромиальная декомпрессия и дебридмент вращательной манжеты правого и левого плечевых суставов соответственно.

Эффекта от проведенного лечения не было, в послеоперационном периоде присоединились боли в суставах и мышцах нижних конечностей, усилилась утренняя скованность до 1 часа, появились субфебрильная температура и общая слабость. Самостоятельно ежедневно принимала НПВП с временным эффектом, лабораторно отмечалось нарастание СОЭ до 71 мм/ч без отклонений в формуле крови.

На прием к ревматологу впервые обратилась в июле 2020 года. Учитывая симметричный болевой синдром в суставах, миалгии, общеконституциональные симптомы, повышение СОЭ до 71 мм/ч, наличие значительного выпота по МРТ плечевых суставов, положительный эффект от НПВП и локального введения глюкокортикоидов, рекомендовано полное лабораторное обследование.

Проводился дифференциальный диагноз между ревматоидным артритом и диффузными болезнями соединительной ткани. Лабораторные показатели от июля 2020 года: лейк. — 6,5; Hb — 129; эр. — 4,3; тромб. — 301; СОЭ — 70 мм/ч; СРБ — 4,1 г/л; РФ — 4,8 МЕд/мл; АЦЦП — 3,5 Ед/мл; aMCV — 19,7 Ед/мл (норма до 20); АТ к дДНК — более 200 МЕ/мл (норма до 25); AHA detect IgG — обнаружены 5,3 (норма до 1,2); иммуноблот АНА: АТ к SS-A (Ro52) +; SS-A (Ro60) +++; RNP/Sm +++; АТ к гистонам +; нуклеосомам ++; Rib. P-protein +; компоненты комплемента: С3 — 0,76 г/л (норма от 0,8); С4 — 0,15 г/л (норма от 0,15); циркулирующие иммунные комплексы — 108 Ед/мл, мелкие патогенные (норма до 85); ОАМ и биохимические показатели без отклонений. По рентгенографии кистей и плечевых суставов — начальные признаки остеоартроза. ФОГ в норме.

Сочетание артрита, миалгий, общеконституциональных симптомов с положительными АНА, специфическими АТ к дДНК и Sm-антигену соответствовало 20 баллам по классификационным критериям EULAR/ACR 2019 для СКВ [6], что позволило установить **диагноз**: системная красная волчанка, хронически активное течение, средняя степень активности по SLEDAI (8 баллов), с поражением суставов (полиартрит), сухожилий (тендовагинит), миалгии, субфебрилитет, повышение титра АНА, АТ к дДНК, АТ к Sm, АТ к SS-A (Ro52), SS-A (Ro60), АТ к гистонам, нуклеосомам, Rib. P-protein, снижение С3 компонента комплемента. Синдром запястного канала с обеих сторон, состояние после оперативного лечения в мае и июне 2019 года. Состояние после артроскопии плечевых суставов в ноябре 2019 года и феврале 2020 года.

Начата терапия метилпреднизолоном 8 мг в сутки и гидроксихлорохином в дозе 400 мг в сутки. В течение года достигнута полная клинико-лабораторная ремиссия, включая иммунологические маркеры (нормализация уровня АТ к дДНК), дозы лекарственных препаратов постепенно снижались. Попытка полной отмены глюкокортикоидов оказалась неудачной — рецидив суставного синдрома и миалгий. В настоящее время пациентка находится на поддерживающей терапии гидроксихлорохином 200 мг в сутки, метилпреднизолоном 2 мг в сутки.

Обсуждение. Представленный нами клинический случай демонстрирует сложность диагностики СКВ на начальном этапе. В базе данных PubMed нам удалось обнаружить описание аналогичного случая дебюта СКВ с синдрома запястного канала, представленное M. Sidiq и соавторами еще в 1972 году, выводом которых стала рекомендация обследовать всех больных с неясным генезом нейропатии срединного нерва на системные заболевания соединительной ткани, включая тест на антиядерные антитела [7]. Также в 1997 году B. Pal было описано несколько примеров дебюта воспалительных ревматических заболеваний у пациентов старше 50 лет, включая склеродермию, полимиозит, ревматическую полимиалгию, где в клинической картине на первый план выступала именно патология периферической нервной системы [8]. Интересно, что на сайте Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology — ACR) есть даже отдельный раздел для пациентов, посвященный синдрому запястного канала, в котором акцентирована необходимость исключения разных его причин, в том числе ревматологических заболеваний [9]. Таким об-

разом, настороженность любого врача: терапевта, невролога, хирурга, травматолога и т. д. — в отношении возможного нетипичного дебюта заболевания соединительной ткани поможет своевременно направить пациента на консультацию к ревматологу и избежать возможных ошибок в терапии.

Литература

1. Соловьев С. К., Асеева Е. А., Попкова Т. В. и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии // Научно-практическая ревматология. 2020. Т. 58, № 1. С. 5–14.

2. Клюквина Н. Г. Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения // Современная ревматология. 2011. Т. 5, № 4. С. 25–30.

3. Рассел С. М. Диагностика повреждения периферических нервов / пер. с англ. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. С. 19–20, 41–42.

4. Богов А. А. (мл.), Масгутов Р. Ф., Ханнанова И. Г. и др. Синдром запястного (карпального) канала // Практическая медицина. 2014. № 4. С. 35–40.

5. Филатова Е. С. Синдром карпального канала при ревматических заболеваниях // Нервно-мышечные болезни. 2014. № 2. С. 27–31.

6. Aringer M., Costenbader K., Daikh D. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus // Ann. Rheum. Dis. 2019. Т. 78, № 9. С. 1151–1159.

7. Sidiq M., Kirsner A. B., Sheon R. P. Carpal tunnel syndrome. First manifestation of systemic lupus erythematosus // JAMA. 1972. Т. 222, № 11. С. 1416–1417.

8. Pal B. Carpal tunnel syndrome as a herald of autoimmune rheumatic disorders // J. R. Soc. Med. 1997. Т. 90, № 4. С. 216–217.

9. Carpal Tunnel Syndrome // American College of Rheumatology. URL: https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Carpal-Tunnel-Syndrome (дата обращения: 01.12.2021).

Сведения об авторах

Ходус Елена Андреевна, канд. мед. наук, врач-ревматолог МЦ «Клиника профессора Кинзерского»
Адрес: 454045, г. Челябинск, ул. Блюхера, 53а; электронная почта: khoduslena@gmail.com

Мысливцова Кристина Юрьевна, врач-ревматолог МЦ «Клиника профессора Кинзерского»
Электронная почта: myslivtsova@gmail.com

Девальд Инесса Валерьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Электронная почта: inessa.devald@gmail.com

УДК 616.8-089

Грудная торакоскопическая симпатэктомия при окклюзии локтевой артерии, развившейся на фоне COVID-инфекции

В. Э. Гужин [1], Г. И. Мойсак [1, 2], Р. В. Халепа [1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Новосибирск), Новосибирск, Россия
[2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

Thoracoscopic sympathectomy for occlusion of the ulnar artery developed in a patient with COVID infection

V. E. Guzhin [1], G. I. Moisak [1, 2], R. V. Khalepa [1]

[1] FSBI “Federal Neurosurgical Center”, Novosibirsk, Russia
[2] Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Аннотация. COVID-инфекция сопряжена с высокой частотой тромботических состояний, в том числе у пациентов, которым проводилась активная антикоагулянтная терапия. В случаях дистальных тромбозов, невозможности восстановления магистрального кровотока, а также при неэффективности терапии может применяться торакоскопическая симпатэктомия. В статье описан случай хирургического лечения окклюзии локтевой артерии, развившейся на фоне COVID-инфекции, с хорошим клиническим исходом. Данная операция позволила купировать трофические расстройства в пальцах кисти и избежать ампутации.

Ключевые слова: COVID-инфекция; окклюзия артерии; тромбоз артерии; торакоскопическая симпатэктомия.

Abstract. COVID infection is associated with a high incidence of thrombotic conditions, including the patients who have got active anticoagulant therapy. The thoracoscopic sympathectomy can be used in cases of distal

thrombosis, inability to restore the main blood flow, as well as in cases of ineffectiveness of therapy. The article described a case of surgical treatment of ulnar artery occlusion that developed in a patient with COVID infection. This case had a good clinical outcome. The surgery stopped trophic disorders in the fingers of the left hand and a patient avoided amputation of the fingers.

Keywords: COVID infection; arterial occlusion; arterial thrombosis; thoracoscopic sympathectomy.

Введение. COVID-19 называют «протромботическим заболеванием», так как тромбозы являются одними из наиболее частых осложнений новой инфекции [2, 14]. Сравнительное ретроспективное исследование показало увеличение частоты развития тромботических осложнений в 5,5 раза в группах пациентов отделения интенсивной терапии с COVID-19 по сравнению с когортой без COVID-19 [11]. Частота тромботических событий в отделениях интенсивной терапии у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, составляет 49 % и, по данным некоторых авторов, достигает даже 59 % на 21-й день пребывания в стационаре, несмотря на системную тромбопрофилактику [14, 19].

Коагулопатии, развившиеся на фоне течения COVID-инфекции, способствуют развитию артериальных тромбозов и последующему ишемическому поражению органов [4, 11].

В нашей статье описан случай хирургического лечения окклюзии локтевой артерии, развившейся на фоне COVID-инфекции, методом торакоскопической симпатэктомии.

Клиническое наблюдение. Пациент 45 лет поступил в ФГБУ «ФЦН» Минздрава России (г. Новосибирск) с жалобами на постоянную боль и наличие трофических изменений 2-го, 3-го и 4-го пальцев левой кисти.

Из анамнеза известно, что в июне 2020 года во время стационарного лечения вирусной COVID-пневмонии развился тромбоз левой локтевой артерии с явлениями ишемии пальцев левой кисти, в последующем появился некроз ногтевых фаланг. Медикаментозная терапия по месту жительства без значимого эффекта.

В анамнезе у пациента артериальная гипертензия 3-й ст.

Объективно при поступлении состояние удовлетворительное, АД 125/80 мм рт. ст. ЧСС 70 в минуту. Пульсация на сонных артериях сохранена. Систолический шум в проекции сонных и подключичных артерий отсутствует. Пульсация локтевой и лучевой артерий отчетливая справа, слева пульс определяется только на лучевой артерии.

Местный статус. Пальцы левой кисти прохладные на ощупь. Трофические изменения в виде цианоза 2–5-го пальцев левой кисти. Некроз дистальных фаланг 2-го, 3-го пальцев левой кисти без четкой линии демаркации (рисунок 1).

Рисунок 1. Некроз дистальных фаланг 2-го и 3-го пальцев левой кисти

Общий анализ крови от 17.08.2020: лейкоциты — 8×10^9/л, эритроциты — $4{,}5 \times 10^{12}$/л, гемоглобин — 142 г/л, гематокрит — 42 %, тромбоциты — 325×10^9/л, нейтрофилы палочкоядерные — 1 %, нейтрофилы сегментоядерные — 60 %, лимфоциты — 29 %, моноциты — 7 %, эозинофилы — 3 %, СОЭ — 34 мм/ч.

Лабораторный профиль до операции: D-димер — 123 нг/мл, СРБ — 83,9 мг/л, фибриноген — 4,8 г/л, МНО — 0,86.

МСКТ-ангиография левой верхней конечности в высокоразрешающем режиме с толщиной срезов $64 \times 0{,}5$ мм, с построением 3D MIP, MPR, VRT ре-

формаций *от 17.08.2020*: Ветвление артерий по магистральному типу. Подключичные артерии отходят типично, имеют обычный ход, просвет их не сужен. Подмышечная, плечевая артерия и ее ветви визуализируются на всем протяжении, пристеночных дефектов наполнения в их просвете не определяется. Лучевая артерия и ее ветви имеют обычное строение, без видимых изменений. Определяется окклюзия локтевой артерии в нижней трети предплечья. Заключение: КТ-признаки окклюзии левой локтевой артерии в нижней трети (рисунки 2, 3).

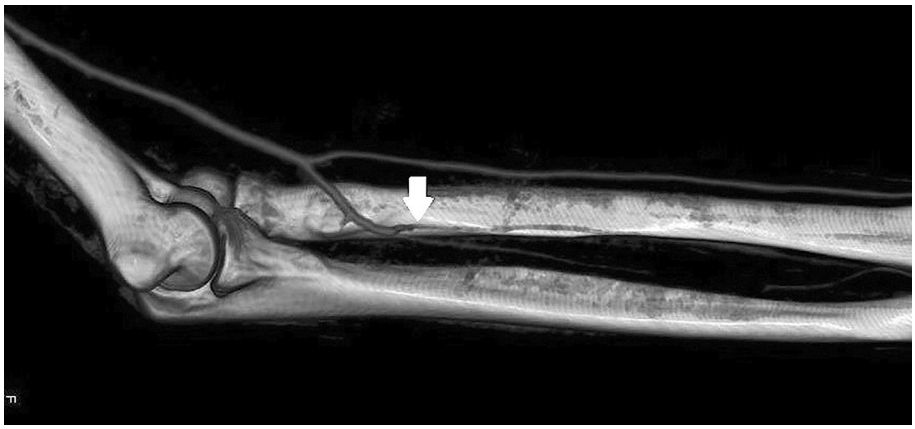

Рисунок 2. МСКТ-ангиография левой верхней конечности. Окклюзия локтевой артерии (показана стрелкой)

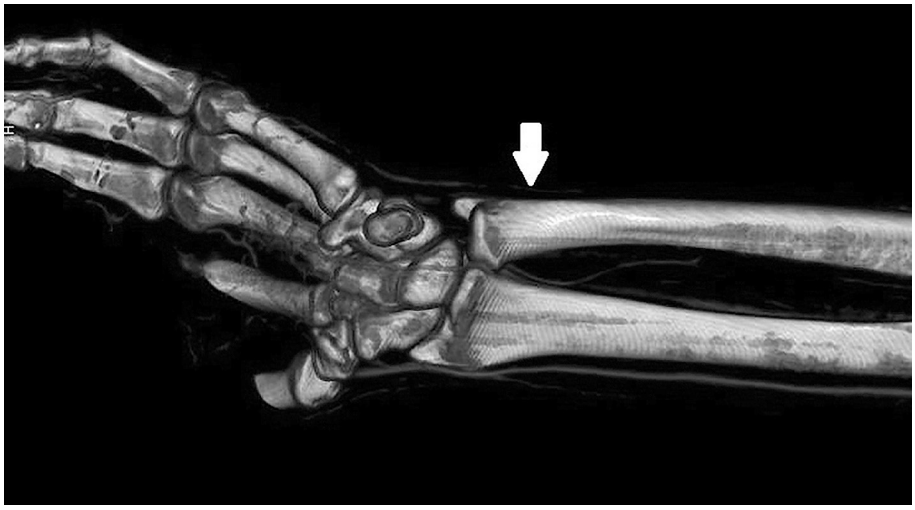

Рисунок 3. МСКТ-ангиография левой верхней конечности. Локтевая артерия не прослеживается (показано стрелкой)

УЗИ артерий левой верхней конечности от 17.08.2020 (исследование выполнено на ультразвуковом сканере Siemens Acuson S3000):

КИМ артерий 0,9 мм, не изменен.

Подключичная артерия: ЛСК — 130,0 см/с, кровоток магистральный.

Плечевая артерия диаметром 3,0 мм, ЛСК — 109,0 см/с, кровоток магистральный.

Локтевая артерия: ЛСК — 20,0 см/с, окклюзия (тромбоз) на уровне нижней трети предплечья.

Лучевая артерия: ЛСК — 66,0 см/с, кровоток бифазный, на уровне нижней трети предплечья стеноз до 90%, с Vps 196,0 см/с.

Артерия большого пальца: ЛСК — 19,0 см/с (асимметрия с правой стороной 47%), коллатеральный кровоток, ретроградный.

Заключение: Окклюзирующий тромбоз левых локтевой и лучевой артерий на уровне нижней трети предплечья, вероятно, реканализация по лучевой артерии до 10% с коллатеризацией кровотока по артерии большого пальца (кровоток ретроградный).

МСКТ грудной клетки от 17.08.2020: Плевропульмональные спайки в базальных отделах с обеих сторон. Инфильтративных изменений не выявлено.

Клинический диагноз: Окклюзия левой локтевой артерии. Хроническая ишемия левой кисти 4-й ст. Некроз 2-го, 3-го пальцев левой кисти.

Наличие болевого синдрома в покое и значимых трофических изменений в левой верхней конечности, а также отсутствие положительной динамики при длительном полноценном медикаментозном лечении являются показанием к проведению реваскуляризирующей операции. Однако проведенное обследование показало, что у пациента имеет место дистальное поражение артерий левой верхней конечности, что не дает возможности провести реконструктивную операцию

на сосудах. В данной клинической ситуации есть показания для проведения оперативного лечения, направленного на стимуляцию коллатерального кровотока, — грудной торакоскопической симпатэктомии.

Операция: 18.08.2020 выполнена грудная симпатэктомия на уровне Th2–3 слева с торакоскопической видеоассистенцией.

В положении пациента на правом боку установили 3 порта — по задней подмышечной и передней подмышечной линиям в 4-м и 5-м межреберьях слева. Легкое коллабировано, визуально определялись отдельные плевральные спайки. В проекции головок 2-го и 3-го ребер париетальная плевра рассечена. Визуализирована и пересечена симпатическая цепочка слева на уровне головок 2-го и 3-го ребер. В плевральную полость установлен трубчатый дренаж. Плевральная полость отмыта от сгустков крови. Раны послойно ушиты, наложена асептическая повязка.

МСКТ грудной клетки от 19.08.2020: Ателектаз нижней доли левого легкого, субсегментарные ателектазы S3, S6, S9, S10 правого легкого. Плевропульмональные спайки в базальных отделах с обеих сторон. Эмфизема мягких тканей.

МСКТ грудной клетки от 25.08.2020: Пневмомедиастинум. Эмфизема мягких тканей передней грудной стенки слева. Грубые плевродиафрагмальные фиброзные тяжи с обеих сторон с уменьшением объема нижней доли обоих легких.

Послеоперационное течение: За время нахождения в стационаре проведен курс гастропротекторной, симптоматической терапии, перевязки. В результате проведенного лечения пациент отмечает потепление и уменьшение болей в пальцах левой кисти. Раны заживают первичным натяжением. По данным контрольной МСКТ грудной клетки, газа, жидкости в левой плевральной полости нет. Выписан с рекомендациями на амбулаторное лечение. Продолжена антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки, пентоксифиллин 600 мг в сутки), перевязки.

Пациент осмотрен в динамике 17.12.2020 (катамнез 4 месяца). Жалоб на момент осмотра не предъявляет. Ограничений при работе левой рукой не отмечает. Объективно: пульсация локтевой и лучевой артерий отчетливая справа. Слева пульс определяется только на лучевой артерии. Пальцы левой кисти теплые на ощупь. Трофических изменений нет (рисунки 4, 5).

Рисунки 4, 5. Внешний вид левой кисти и пальцев без признаков трофических нарушений через 4 месяца после операции

УЗИ артерий левой верхней конечности от 17.12.2020 (исследование выполнено на ультразвуковом сканере Siemens Acuson S3000): Окклюзия локтевой артерии на уровне нижней трети предплечья. Реканализация по лучевой артерии до 75%, кровоток магистрально-измененный.

Обсуждение. Точный механизм развития тромбозов на фоне COVID-19 остается неясным. Во время инфекции происходит стимулирование системы коагуляции при явлениях воспаления и дисрегулируемого процесса цитокинового шторма, изменение баланса прокоагулянтных и антикоагулянтных факторов. Наиболее частым тромботическим осложнением COVID-инфекции является ТЭЛА, которая диагностирована у 50% пациентов отделения интенсивной терапии, по данным F. Bompard и соавторов, в том числе у больных,

получавших активную антикоагулянтную терапию [5]. У больных, находящихся на стационарном лечении, но не в отделении интенсивной терапии, частота развития ТЭЛА составляет 18% [5].

Повышение уровня D-димера на сегодняшний день является маркером коагулопатии, развившейся на фоне COVID-19, что было указано в нескольких когортных исследованиях [11, 16, 18, 20]. При этом повышенный уровень D-димера у пациентов с COVID-19 связан с высоким риском госпитальной смертности [21]. Гиперкоагуляция, выявленная при тромбоэластографии, отмечается и при нормальном уровне тромбоцитов [20]. Низкий уровень тромбоцитов был выявлен у пациентов с более тяжелым течением COVID-инфекции [16].

Данные исследований свидетельствуют о повышенном риске тромботических осложнений при COVID-19 за счет эндотелиальной дисфункции, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с высвобождением прокоагулянтного ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), гипериммунного ответа, активации тромбоцитов, повышенной вязкости крови и нарушения кровотока вследствие гипоксии [2, 11].

При COVID-19 описано повышение уровня цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин (IL) 1β, IL-6, которые усугубляют течение ишемического повреждения [3, 17].

Избыточная активация системы комплемента рассматривается как один из основных механизмов тромбообразования при COVID-19. Недавняя работа O. Eriksson и соавторов показала, что у пациентов с COVID-инфекцией, находящихся в палатах интенсивной терапии, и развитием ТЭЛА в плазме крови наблюдается высокий уровень лектина, связывающего маннозу и активирующего систему комплемента [8]. При этом уровень лектина в данном исследовании коррелировал с уровнем D-димера плазмы.

Предполагается, что артериальный тромбоз при COVID-инфекции развивается вследствие повреждения эндотелиальных клеток и последующего развития эндотелиита [4]. По данным F. A. Klok и соавторов, артериальные тромбозы у пациентов отделения интенсивной терапии с COVID-пневмонией составили 3,7% случаев [14].

Все еще неясно, насколько эффективна профилактическая системная антикоагуляция [13]. K. Garg и соавторы считают, что пока решается вопрос о проведении вмешательства по поводу тромбоза у пациента, находящегося в тяжелом состоянии, следует назначать антикоагулянтную терапию [13]. Если же пациент выздоравливает и конечность можно спасти, можно рассмотреть возможность реваскуляризации. Однако при нежизнеспособной конечности ампутация может быть единственным вариантом. I. Goldman и соавторы указали на более высокую частоту ампутаций конечностей при COVID-19, чем в контрольной группе пациентов, особенно при наличии выраженных респираторных симптомов [9].

Лечение тромбозов артерий на фоне COVID-инфекции в настоящее время не стандартизовано, и выбор зависит от множества факторов. Одним из факторов является тяжесть состояния пациента с COVID-пневмонией. K. Garg и соавторы подчеркивают, что сроки вмешательства при поражении легких — самый сложный аспект принятия решения [13].

Некоторые авторы указывают на то, что в части случаев тяжелые респираторные нарушения не позволили им провести хирургическое вмешательство при тромбозах крупных артерий, и пациентам была назначена системная антикоагулянтная терапия с внутривенным введением нефракционированного гепарина [13].

Для лечения артериального тромбоза крупных артерий S. Levolger и соавторы у трех из четырех пациентов выполнили хирургическое вмешательство, в том числе тромбэктомию, у одного больного тромбоз регрессировал на фоне терапии антикоагулянтами [15].

R. Bellosta и соавторы провели оперативное лечение в виде прямой реваскуляризации 17 пациентам с пневмонией, вызванной COVID-19, у которых диагностирован тромбоз артерий конечностей [4]. Они указали на тот факт, что, несмотря на удаление тромба с помощью селективной тромбэктомии крупных артерий нижней конечности, микроциркуляция в дистальной части стопы отсутствовала [4]. Авторы также описали повторяющиеся эпизоды тромбоза в местах предыдущих вмешательств, объясняя их существующей гиперкоагуляцией. Для эффективной дистальной реваскуляризации они применяли более агрессивный режим терапии, включая тромболизис и непрерывную инфузию гепарина. Кроме того, использование непрерывной послеоперационной системной инфузии гепарина статистически значимо повышало выживаемость пациентов [4].

В случаях дистальных тромбозов, невозможности восстановления магистрального кровотока, а также при неэффективности терапии одним из выходов может быть операция непрямой реваскуляризации — грудная торакоскопическая симпатэктомия. Несмотря на активную дискуссию вокруг механизмов и эффективности данного вида вмешательства, в настоящее время эндоскопическая грудная симпатэктомия применяется при различных заболеваниях. На основании исследований симпатэктомия способствует стимуляции коллатерального кровообращения [1]. Несколько публикаций, посвященных анализу литературы за большие периоды времени, показали, что положительный эффект сразу после вмешательства наблюдается у 63–92% пациентов с дистальной ишемией верхних конечностей [6, 7, 10, 12]. Долгосрочный положительный эффект симпатэктомии составляет, по данным разных авторов, от 53 до 89% случаев [6, 10, 12]. Одним из значимых лечебных эффектов симпатэктомии называют заживление язв, которое наблюдалось в 25–95% случаев и снизило частоту ампутаций пальцев [6, 10, 12].

В нашем наблюдении грудная торакоскопическая симпатэктомия позволила улучшить клиническое течение ишемии конечности при окклюзии левой локтевой артерии, развившейся на фоне COVID-инфекции.

Заключение. Тромбоз магистральных артерий, развившийся на фоне перенесенной COVID-инфекции, характеризуется поражением дистального артериального русла с развитием выраженной ишемии

конечности. При неэффективности медикаментозной терапии и невозможности прямой реваскуляризации верхней конечности показано выполнение грудной торакоскопической симпатэктомии, которая способствует дилатации сосудов конечности, позволяет уменьшить клинические проявления ишемии, купировать трофические нарушения, а также уменьшить болевой синдром. Технических сложностей при проведении вмешательства, связанных с развитием спаечного процесса плевральной полости после перенесенной вирусной COVID-пневмонии, в представленном случае мы не наблюдали.

Литература

1. Ерошкин А. А., Миминошвили О. И., Михайличенко В. Ю. Торакоскопическая симпатэктомия при лечении облитерирующих заболеваний артерий верхних конечностей // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2014. № 2. С. 146–152.

2. Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A. Y. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad // Clin. Rheumatol. 2020. Т. 39, № 9. С. 2529–2543.

3. Barone F. C., Arvin B., White R. F. et al. Tumor necrosis factor-alpha. A mediator of focal ischemic brain injury // Stroke. 1997. Т. 28, № 6. С. 1233–1244.

4. Bellosta R., Luzzani L., Natalini G. et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia // J. Vasc. Surg. 2020. Т. 72, № 6. С. 1864–1872.

5. Bompard F., Monnier H., Saab I. et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia // Eur. Respir. J. 2020. Т. 56, № 1. С. 2001365.

6. Coveliers H. M., Hoexum F., Nederhoed J. H. et al. Thoracic sympathectomy for digital ischemia: a summary of evidence // J. Vasc. Surg. 2011. Т. 54, № 1. С. 273–277.

7. Coveliers H., Hoexum F., Rauwerda J. A. et al. Endoscopic thoracic sympathectomy for upper limb ischemia. A 16 year follow-up in a single center // Surgeon. 2016. Т. 14, № 5. С. 265–269.

8. Eriksson O., Hultström M., Persson B. et al. Mannose-Binding Lectin is Associated with Thrombosis and Coagulopathy in Critically Ill COVID-19 Patients // Thromb. Haemost. 2020. Т. 120, № 12. С. 1720–1724.

9. Goldman I., Kenny Y., Scheinfeld M. Lower extremity arterial thrombosis associated with COVID-19 is characterized by greater thrombus burden and increased rate of amputation and death // Radiology. 2020. Т. 297, № 2. С. E263–E269.

10. Hashmonai M., Cameron A. E., Licht P. B. et al. Thoracic sympathectomy: a review of current indications // Surg. Endosc. 2016. Т. 30, № 4. С. 1255–1269.

11. Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // Intensive Care Med. 2020. Т. 46, № 6. С. 1089–1098.

12. Hoexum F., Coveliers H. M., Lu J. J. et al. Thoracic sympathectomy for upper extremity ischemia // Minerva Cardioangiol. 2016. Т. 64, № 6. С. 676–685.

13. Garg K., Barfield M. E., Pezold M. L. et al. Arterial thromboembolism associated with COVID-19 and elevated D-dimer levels // J. Vasc. Surg. Cases Innov. Tech. 2020. Т. 6, № 3. С. 348–351.

14. Klok F. A., Kruip M. J. H. A., van der Meer N. J. M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // Thromb. Res. 2020. Т. 191. С. 145–147.

15. Levolger S., Bokkers R. P. H., Wille J. et al. Arterial thrombotic complications in COVID-19 patients // J. Vasc. Surg. Cases Innov. Tech. 2020. Т. 6, № 3. С. 454–459.

16. Lin J., Yan H., Chen H. et al. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis // J. Med. Virol. 2021. Т. 93, № 2. С. 934–944.

17. Liu B., Li M., Zhou Z. et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? // J. Autoimmun. 2020. Т. 111. С. 102452.

18. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy // Thromb. Res. 2020. Т. 191. С. 9–14.

19. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T. F. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 // J. Thromb. Haemost. 2020. Т. 18, № 8. С. 1995–2002.

20. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F. et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure // Thromb. Haemost. 2020. Т. 120, № 6. С. 998–1000.

21. 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. Т. 395, № 10229. С. 1054–1062.

Сведения об авторах

Гужин Владимир Эдуардович, канд. мед. наук, врач — сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Новосибирск), доцент кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
Электронная почта: v_guzhin@neuronsk.ru

Мойсак Галина Ивановна, канд. мед. наук, врач-невролог ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Новосибирск), доцент кафедры нейронаук ИМПЗ НГУ
Адрес: 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 132/1; тел. +7 383 349-82-88; электронная почта: moysak_galina@mail.ru

Халепа Роман Владимирович, врач-нейрохирург ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Новосибирск), ассистент кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
Электронная почта: a_halepa@neuronsk.ru

УДК 616-022.7.9

Проявления инфекции Helicobacter pylori вне системы пищеварения

А. С. Сарсенбаева [1], Е. В. Домрачева [2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия
[2] ООО «Гастроэнтерологическая практика Уфимцева К.А.», Челябинск, Россия

Manifestations of Helicobacter pylori infection outside the digestive system

A. S. Sarsenbaeva [1], E. V. Domracheva [2]

[1] South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia
[2] Medical Center “Gastroenterological Practice Ufimtseva K.A.”, Chelyabinsk, Russia

Аннотация. Инфекция Helicobacter pylori (H. pylori) приводит к различным заболеваниям, таким как язва желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит и злокачественные заболевания, в том числе MALT-лимфома и рак желудка. На сегодняшний день изучены различные факторы патогенности и вирулентности бактерии H. pylori. Взаимодействие инфекции с клетками макроорганизма приводит к индукции воспалительных реакций посредством высвобождения цитокинов, активации апоптоза или пролиферации, что ведет к воспалению и нарушению функции эпителиального барьера. Этот процесс может способствовать перемещению факторов вирулентности H. pylori и медиаторов воспаления в кровоток и способствовать или усиливать развитие системного воспалительного ответа и возможные клинические эффекты инфекции H. pylori за пределами желудка. Целью данного обзора является уточнение имеющихся данных о связи инфекции H. pylori с заболеваниями сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем, аутоиммунными заболеваниями и некоторыми другими патологиями вне системы пищеварения.

Ключевые слова: Helicobacter pylori; атеросклероз; аутоиммунные заболевания; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; сахарный диабет.

Abstract. Helicobacter pylori (H. pylori) infection leads to various diseases such as gastric and duodenal ulcers, chronic gastritis and malignant diseases, including MALT lymphoma and stomach cancer. To date, various factors of pathogenicity and virulence of the H. pylori bacterium have been studied. The interaction of infection with host cells leads to the induction of inflammatory responses through the release of cytokines, activation of apoptosis or proliferation, which leads to inflammation and dysfunction of the epithelial barrier. This process can facilitate the movement of H. pylori virulence factors and inflammatory mediators into the bloodstream and promote or enhance the development of a systemic inflammatory response and the possible clinical effects of H. pylori infections outside the stomach. The purpose of this review is to clarify the available data on the relationship of H. pylori infection with diseases of the cardiovascular, nervous, endocrine systems, autoimmune diseases, and some other pathologies outside the digestive system.

Keywords: Helicobacter pylori; atherosclerosis; autoimmune diseases; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; diabetes.

Инфекция Helicobacter pylori (H. pylori), как известно, приводит к различным заболеваниям, таким как язва желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит и злокачественные заболевания, в том числе MALT-лимфома и рак желудка [1–5]. На клинические проявления инфекции оказывают влияние как свойства организма-хозяина [6] (полиморфизм генов, кодирующих интерлейкины, фактор некроза опухоли, циклооксигеназу-2), так и свойства бактерии H. pylori (факторы вирулентности и патогенности) [3, 7–9]. Штаммы H. pylori продуцируют различные адгезины, такие как антигенсвязывающий адгезин группы крови (BabA), сиалированный адгезин, связанный с группой крови (SabA), липопротеин, связанный с адгезией (AlpA/B), и воспалительный белок внешней мембраны (OipA), которые способствуют развитию тесного контакта бактерий H. pylori с эпителием желудка [7–9]. Растворимые факторы, такие как уреаза и вакуолизирующий цитотоксин (VacA), изменяют выживаемость клеток желудка и межклеточную адгезию [10–15]. CagA H. pylori (ген A, связанный с цитотоксином) представляет собой высокоиммуногенный белок, который может запускать воспалительные реакции в тканях желудка хозяина и влиять на морфологию, полярность и пролиферацию клеток; CagA также модулирует активность иммунных клеток и увеличивает риск серьезных последствий, таких как язва желудка и рак [16–24]. Благодаря лизису бактериальных клеток CagA и другие факторы вирулентности H. pylori также могут доставляться в слизистую оболочку желудка в растворимой форме и влиять на иммунные клетки хозяина, проникающие в эту среду [23–26]. Более того, H. pylori непрерывно продуцирует фосфолипидные везикулы, которые могут распределяться по кровотоку и функционировать как вторичный внегастральный источник CagA и других факторов вирулентности [27–33]. Распознавание CagA слизистой оболочкой связано со стимуляцией эпителиальных клеток, которые про-

дуцируют повышенные уровни различных цитокинов, включая интерлейкин-1β, интерлейкин-6 и интерлейкин-8, за которым следуют усиленная инфильтрация активированных нейтрофилов и тяжелое воспаление слизистой оболочки, увеличивая риск рака желудка [18, 34–37]. Кроме того, флагеллины исследованы на предмет их роли в патогенезе H. pylori посредством активации NF-κB и экспрессии хемокинов [38]. Некоторые исследования показали, что липополисахарид H. pylori обладает иммуномодулирующими свойствами: снижает эффективность фагоцитоза, цитотоксическую активность и рост NK-клеток и Т-лимфоцитов [39–41].

Таким образом, взаимодействие H. pylori с клетками организма-хозяина приводит к индукции воспалительных реакций посредством высвобождения цитокинов/хемокинов, апоптоза или пролиферации, что в конечном итоге ведет к стойкой колонизации бактерией, тяжелому воспалению и нарушению функции эпителиального барьера [42, 43]. Этот процесс может способствовать перемещению факторов вирулентности H. pylori и медиаторов воспаления в кровоток и индуцировать развитие системного воспалительного ответа и возможные клинические эффекты инфекции H. pylori за пределами желудка [44, 45].

В последнее время внимание ученых сосредоточено на аутоиммунных заболеваниях, связанных с нарушением регуляции иммунной системы, сопровождающихся потерей толерантности к аутоантигенам [46]. Считается, что эти заболевания имеют многофакторную этиологию и их могут вызывать возбудители инфекционных заболеваний. Иммунологический ответ против H. pylori может вызвать каскад воспалительных реакций, которые потенциально приводят к развитию перекрестно реактивных антител [47]. L. Jackson и коллеги [48] обнаружили, что хроническая инфекция H. pylori связана с повышенным риском повышения уровня С-реактивного белка в сыворотке, что указывает на продолжающееся воспалительное состояние. Это хроническое воспаление может привести к продолжающейся антигенной стимуляции и вызвать системный воспалительный ответ и, следовательно, заболевание за пределами пищеварительной системы [48]. Другое исследование показало, что молекулярная мимикрия антигенов H. pylori активирует перекрестно реактивные Т-клетки при аутоиммунном гастрите [49]. Было показано, что компоненты H. pylori (особенно уреаза) активируют В-клетки для выработки ревматоидного фактора IgM, антиДНК и антифосфолипидных холиновых антител [50]. Первые исследования относятся к тем немногим (по сравнению с подавляющим большинством исследований), которые в некоторой степени обеспечивают механистический подход к тому, как патоген может вызвать потерю иммунологической толерантности, которая является важным компонентом для инициирования антиген-управляемого аутоиммунитета. Подобные механизмы были предложены в отношении белка теплового шока (hsp) 60 [51]. Еще одно исследование, которое может подтвердить важную роль H. pylori в развитии аутоиммунных заболеваний (а не только в индукции аутоантител), получено в результате исследований аутоиммунных заболеваний на животных моделях. Заражение самцов мышей C57BL/6 H. pylori может вызывать заболевание, напоминающее человеческий первичный билиарный цирроз [52].

Было предложено множество механизмов, лежащих в основе молекулярной мимикрии между H. pylori и хозяином, и было предпринято много усилий для идентификации гомологичных последовательностей между полипептидами H. pylori и хозяина, включая аденозинтрифосфатные АТФ-азы P-типа CopA и CopP, которые участвуют в транспорте тяжелого металла, железа, АТФ-азы из 686 п. н., аминокислотной АТФ-азы, VacA и бета-цепи уреазы по сравнению с H+K+-АТФ-азой желудка [53–56], белок теплового шока (Hsp) A по сравнению с GroEs, HspB по сравнению с хозяином, массой 60 кДа Hsp [57] и гемагглютинин / протеазу (hap) против карбоангидразы [58]. Однако остается неясным, участвуют ли и как часто аутоантитела, индуцированные в ответ на инфекцию H. pylori, в различных постинфекционных патологиях из-за индуцированных патогеном аутореактивных Т-лимфоцитов или антител. Согласно одной из гипотез, между бактерией H. pylori и компонентами макроорганизма существует явление молекулярной мимикрии [59]. Предполагается, что хроническое воздействие компонентов H. pylori на иммунную систему хозяина, которые имеют гомологичные последовательности с клеточными или растворимыми соединениями хозяина, может инициировать продукцию аутоантител. Однако следует выяснить, как часто аутоантитела, возникающие во время инфекции H. pylori, участвуют в различных постинфекционных патологиях [59].

Первое исследование, направленное на определение распространенности H. pylori у пациентов с астмой, было проведено в 2000 году и не принесло окончательных результатов [60]. K. W. Tsang с коллегами определяли сывороточные уровни IgG, специфичных к H. pylori, у пациентов с астмой (90 пациентов) и контрольной группы (97 человек), набранных проспективно. Распространенность H. pylori среди пациентов с астмой и контрольной группы достоверно не различалась ($p > 0,05$). Уровни IgG к H. pylori в сыворотке не коррелировали с прогнозируемым ОФВ1, прогнозируемой ФЖЕЛ или продолжительностью астмы ($p > 0,05$). Исследования в данном направлении продолжались в связи с ростом заболеваемости и тяжести течения бронхиальной астмы. В 2013 году Q. Wang, C. Yu, Y. Sun [61] провели поиск исследований, в которых оценивалась связь между H. pylori и астмой. Для анализа были отобраны 19 исследований: 9 перекрестных исследований, 7 исследований случай-контроль и 3 проспективных когортных исследования. Объединенные ОШ для связи между астмой и инфекцией H. pylori составили 0,84 (95% ДИ: 0,74–0,96) в девяти поперечных исследованиях; 0,94 (95% ДИ: 0,79–1,12) в семи исследованиях случай-контроль и 0,82 (95% ДИ: 0,53–1,27) в трех когортных исследованиях. Объединенное ОШ для всех

включенных исследований составило 0,81 (95% ДИ: 0,72–0,91) у детей и 0,88 (95% ДИ: 0,71–1,08) у взрослых. Авторы обнаружили слабые доказательства обратной связи между астмой и инфекцией H. pylori как у детей, так и у взрослых [61].

В более свежем метаанализе 2017 года C. Chen и соавторы [62] проанализировали 24 исследования, в том числе 8 исследований случай-контроль, состоящих из 1247 случаев и 2410 контрольных случаев, и 16 перекрестных исследований с участием 50 290 участников (4185 случаев и 46 105 других случаев). Инфекция H. pylori была значительно обратно связана с риском астмы в исследованиях случай-контроль (ОШ = 0,83; 95% ДИ: 0,71–0,98), но была пограничено значимой в поперечных исследованиях (ОШ = 0,88; 95% ДИ: 0,76–1,02). Наблюдаемая обратная ассоциация сохранялась для CagA-положительной инфекции H. pylori (ОШ = 0,77; 95% ДИ: 0,63–0,93; p для взаимодействия = 0,03), но не для CagA-отрицательных штаммов (ОШ = 1,08; 95% ДИ: 0,66–1,78). Существенной разницы между возрастными и региональными подгруппами авторы не обнаружили [62]. Таким образом, инфекция H. pylori может рассматриваться как защитный фактор для астмы, особенно у детей и пациентов с CagA-положительным штаммом H. pylori [61, 62].

Инфекция H. pylori, как и другие микробные антигены, имеет тенденцию вызывать, особенно у взрослых, поляризованный ответ Th1. Этот баланс про-Th1 ингибирует активацию иммунного ответа Th2, фундаментального в патофизиологии астмы и аллергии, тогда как активация эозинофилов и выработка IgE зависят от IL-4 и IL-5 [63]. Активирующий нейтрофилы белок H. pylori (H. pylori-NAP) может вызывать эту поляризацию in vivo и in vitro и может быть целью при разработке стратегии лечения или профилактики астмы и других аллергических заболеваний [64]. У детей инфекция H. pylori вызывает преобладающий паттерн Treg [65], который подавляет Th2-опосредованный аллергический ответ. Более того, титр IgG к H. pylori у детей обратно коррелировал с тяжестью астмы [66]. Этот ответ, запускаемый против бактериальных антигенов, является сильным и может подавлять ответы на аутоантигены и аллергены [67]. Другой механизм, который может объяснить более низкую заболеваемость астмой у носителей H. pylori, заключается в том, что присутствие бактерий, особенно штаммов CagA +, защищает от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), уменьшая симптомы астмы, связанной с ГЭРБ, и обострения, связанные с этим состоянием [68].

Учитывая, что инфекция H. pylori связана с плохой домашней гигиеной, некоторые авторы и исследования подтверждают, что инфекцию следует рассматривать как биомаркер тяжелого состояния, а не как специфический защитный фактор для аллергических заболеваний [69].

Несколько исследований обнаружили связь между инфекцией H. pylori и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Некоторые авторы предполагают, что CagA стимулирует синтез антител против CagA, которые перекрестно реагируют с поверхностными антигенами тромбоцитов, вызывающими идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру [70, 71]. A. Gasbarrini и группа авторов наблюдали увеличение количества тромбоцитов у пациентов после эрадикации H. pylori [72]. Проспективное бразильское исследование [73] продемонстрировало увеличение количества тромбоцитов после элиминации бактерий H. pylori у части H. pylori-позитивных пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Кроме того, значительное снижение уровней цитокинов провоспалительных профилей Th1 и Th17, а также увеличение уровней противовоспалительных цитокинов, связанных с регуляторными Т-клетками (Treg) и Th2, наблюдались у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой с H. pylori-положительным статусом, у которых наблюдалось увеличение количества тромбоцитов после эрадикации H. pylori [73]. Недавно опубликованный метаанализ [74] подтверждает значительный терапевтический эффект эрадикации H. pylori в отношении пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Авторы предполагают, что эти данные могут быть приняты во внимание при лечении пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ОШ = 1,93; 95% ДИ: 1,01–3,71; p = 0,05) [74]. Однако данный анализ включал исследования с ограниченным числом пациентов, несколько исследований со взрослыми и охватил небольшие различия этнических групп. Тем не менее важно подчеркнуть, что исследование и ликвидация инфекции H. pylori рекомендованы клиническими рекомендациями по идиопатической тромбоцитопенической пурпуре [75].

Исследования показывают противоречивые данные о причинно-следственной связи H. pylori с хронической крапивницей. Интересно, что два недавних метаанализа показали, что улучшение при хронической крапивнице было напрямую связано не с искоренением H. pylori, а с применяемой антибактериальной терапией, и даже если лечение не было эффективным, наблюдалась значительная ремиссия при хронической крапивнице у этих пациентов [77, 78]. В литературе мало исследований о связи такого аутоиммунного заболевания, как очаговая алопеция, с инфекцией H. pylori. В иранском исследовании случай-контроль наблюдалась статистически значимая связь риска очаговой алопеции у пациентов с инфекцией H. pylori (ОШ = 2,263; 95% ДИ: 1,199–4,273). Однако ограничения исследования, такие как неспособность контролировать некоторые искажающие переменные, ослабляют эти доказательства [79].

Связь псориаза с инфекцией H. pylori была исследована ранее при поиске антител против H. pylori у пациентов с псориазом без известных жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта [96]. Недавний метаанализ M. Yu и соавторов [96] обнаружил убедительные доказательства, демонстрирующие эту связь (ОШ = 1,19; 95% ДИ: 1,15–2,52; p = 0,008). Исследователи подчеркнули, что частота инфекции H. pylori была значительно выше у пациентов со средней степенью

поражения и тяжелой формой псориаза (ОШ = 2,27; 95% ДИ: 1,42–3,63; I2 = 27%) в отличие от пациентов с более легкой формой заболевания (ОШ = 1,10; 95% ДИ: 0,79–1,54; I2 = 0%) [96].

На сегодняшний день имеется большое количество исследований, посвященных изучению связи инфекции H. pylori с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В 2019 году S. Yang и группа авторов [80] продемонстрировали на животной модели положительную связь между инфекцией H. pylori и атеросклерозом. Авторы пришли к выводу, что CagA-положительная инфекция PMSS1 H. pylori (CagA-положительный штамм, который может перемещать CagA в клетки-хозяева) способствует образованию пенистых клеток, происходящих из макрофагов, и усиливает рост и нестабильность атеросклеротических бляшек на двух моделях животных. Циркулирующие экзосомы, полученные из эпителиальных клеток желудка, инфицированных H. pylori (Hp-GES-EV), поглощаются аортальной бляшкой, а CagA секретируется в Hp-GES-EV. Кроме того, CagA-содержащие экзосомы и рекомбинантный белок CagA усугубляют образование пенистых клеток макрофагов и развитие повреждений in vitro и in vivo, повторяя проатерогенные эффекты CagA-положительного H. pylori. Механически CagA подавляет транскрипцию транспортеров оттока холестерина путем подавления экспрессии транскрипционных факторов PPARγ и LXRα и, таким образом, усиливает образование пенистых клеток.

В другом исследовании K. C. Sung и группа авторов [81] оценивали взаимосвязь между H. pylori и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на 58 981 пациенте. Множественный ковариационный анализ (MANCOVA) статуса инфекции H. pylori показал, что триглицериды, холестерин ЛПВП и аполипопротеины достоверно связаны с инфекцией H. pylori ($p < 0,05$). Инфекция H. pylori оказалась связана с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний независимо от наличия язвенной болезни. Это согласуется с результатами других исследований, в которых показано, что инфекция H. pylori сама по себе может быть одним из факторов, влияющих на атеросклероз за счет модуляции липидных профилей. Эти результаты согласуются с данными N. Iwai и соавторов [82], продемонстрировавших в своем исследовании, что эрадикация H. pylori внесла значительный вклад в улучшение липидных параметров у лиц с дислипидемией за счет увеличения уровней ЛПВП и снижения соотношения ЛПНП/ЛПВП.

Убедительными представляются данные метаанализа, проведенного J. Liu, F. Wang, S. Shi в 2015 году [83]. Авторами было включено 26 исследований случай-контроль с участием 5829 пациентов с инфарктом миокарда и более 16 000 контрольных пациентов. Инфекция H. pylori была связана с повышенным риском инфаркта миокарда (ОШ = 2,10; 95% ДИ: 1,75–2,53; $p = 0,06$). Авторы также обнаружили значительную связь между обсемененностью H. pylori и риском инфаркта миокарда у молодых людей (ОШ = 1,93; 95% ДИ: 1,41–2,66; $p = 0,07$), у пожилых людей (ОШ = 2,02; 95% ДИ: 1,60–2,54; $p = 0,29$), у европеоидов (ОШ = 2,29; 95% ДИ: 1,99–2,63; $p = 0,12$) и у азиатов (ОШ = 1,75; 95% ДИ: 1,12–2,73; $p = 0,08$).

Интерес представляют данные, полученные группой авторов [84], исследовавших пациентов с острым коронарным синдромом. Частота одновременного присутствия полиморфизмов интерлейкина-1 и серопозитивности по H. pylori в группах острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST составила 25,7 и 42,7% соответственно ($p = 0,012$). Серопозитивные по H. pylori субъекты с полиморфизмом интерлейкина-1 показали значительно более высокие уровни С-реактивного белка высокой чувствительности (0,04–0,12 против 0,02–0,05; $p < 0,001$). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что носительство Helicobacter pylori-серопозитивности и полиморфизма интерлейкина-1 было достоверно связано с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОШ = 2,32; 95% ДИ: 1,23–4,37; $p = 0,009$). Авторы заключили, что совпадение серопозитивности H. pylori и полиморфизма интерлейкина-1 достоверно связано с более высокими уровнями высокочувствительного С-реактивного белка и повышенным риском инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Эпидемиологическое исследование, проведенное в 2018 году в китайской популяции на 5246 пациентах, выявило высокую распространенность артериальной гипертензии у серопозитивных пациентов с H. pylori (ОШ = 1,23; 95% ДИ: 1,04–1,46) [85]. Авторами не обнаружено значимого взаимодействия между инфекцией H. pylori и возрастом, полом и индексом массы тела в отношении распространенности гипертонии (все значения p для взаимодействия более 0,05). Одним из механизмов, который может объяснить эту ассоциацию, является продукция воспалительных цитокинов, таких как TNF-α, интерлейкин-6 и С-реактивный белок, индуцированная H. pylori [86]. Как было показано ранее, данные цитокины вызывают инсулинорезистентность, способствуя общему периферическому сосудистому сопротивлению и атеросклеротическому процессу, что, в свою очередь, связано с гипертонией [87].

В 2016 году J. Sun и группа авторов [88] опубликовали результаты крупного метаанализа, выполненного по исследованиям, опубликованным с января 1992 по апрель 2014 года. Все исследования включали данные проспективных когортных исследований событий ИБС или смертей от ИБС. Во всех оценках применялись модели случайных эффектов. Авторы получили данные о том, что инфекция H. pylori увеличила риск ИБС на 11% (19 исследований, n = 22 207, отношение рисков (ОР) = 1,11; 95% ДИ: 1,01–1,22). Этот эффект был больше в исследованиях с периодом наблюдения менее 5 лет (ОР = 1,15; 95% ДИ: 1,00–1,32). Однако этот эффект не был значимым для исследований со сроком наблюдения 10 лет и более (n = 5100; ОР = 1,04; 95% ДИ: 0,87–1,24). Ни Cag-A серопозитивные, ни Cag-A серонегативные штаммы H. pylori не были связаны

со значительным повышением риска ИБС или смерти на основании текущих опубликованных данных. Авторы сделали вывод, что инфекция H. pylori увеличивала риск ИБС, особенно в раннем периоде жизни пациента, но эта связь была слабее или могла быть замаскирована другими факторами риска ИБС в долгосрочных наблюдениях.

A. Tamura и соавторы [89] предложили гипотезу, объясняющую положительную связь между H. pylori и ИБС. Авторы провели гастроскопию с биопсией желудка и измерили уровни гомоцистеина, витамина B_{12} и фолиевой кислоты в плазме натощак у 93 пациентов, которым была проведена диагностическая коронарная артериография. Показатели атрофии желудка были выше у пациентов с инфекцией H. pylori, чем у пациентов без нее: (3,9±1,4) против (2,2±1,8) ($p < 0,0001$). У пациентов с инфекцией H. pylori были более низкие уровни витамина B_{12} — (630±222) против (747±259) пг/мл ($p = 0,02$) и фолиевой кислоты — (6,2±2,1) против (7,4±2,8) ($p = 0,046$), а также более высокие уровни гомоцистеина — (11±4,9) против (8,3±2,1) нмоль/мл ($p = 0,01$), чем у пациентов без инфекции H. pylori. Уровни гомоцистеина в плазме обратно коррелировали с уровнем витамина B_{12} и фолиевой кислоты в плазме и положительно — с оценками атрофии. Авторы предположили, что хронический атрофический гастрит, вызванный H. pylori, снижает уровень витамина B_{12} и фолиевой кислоты в плазме, тем самым повышая уровень гомоцистеина.

В недавнем исследовании, проведенном U. Kutluana, A. G. Kilciler [90], изучалась взаимосвязь между уровнями витамина B_{12}, фолиевой кислоты, гомоцистеина и скоростью пульсовой волны у пациентов с желудочно-кишечной метаплазией, атрофическим гастритом и неатрофическим хроническим гастритом без метаплазии. Скорость пульсовой волны была выше у пациентов с желудочно-кишечной метаплазией и атрофическим гастритом, чем в контроле ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Уровни витамина B_{12} были значительно ниже у пациентов с желудочно-кишечной метаплазией и атрофическим гастритом, чем в контрольной группе ($p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно). Уровни фолиевой кислоты были значительно ниже у пациентов с желудочно-кишечной метаплазией, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Уровни гомоцистеина были значительно выше у пациентов с желудочно-кишечной метаплазией и атрофическим гастритом, чем в контрольной группе ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно). Анализ логистической регрессии показал, что кишечная метаплазия, атрофический гастрит и дефицит витамина B_{12} были прогностическими факторами артериальной жесткости. Авторы заключили, что снижение всасывания вышеупомянутых питательных веществ из-за атрофического гастрита и желудочно-кишечной метаплазии во время инфекции H. pylori приводит к увеличению жесткости артерий.

Некоторые авторы наблюдали связь между риском развития розацеа и инфекцией H. pylori [91]. Этими же авторами получены данные о том, что лечение этой бактериальной инфекции резко снижает тяжесть розацеа [91]. Другие авторы наблюдали такие же ассоциативные результаты и рекомендовали пациентам с розацеа, положительным на H. pylori, проводить бактериальную эрадикацию [92–94]. Однако A. R. Jørgensen и коллеги [95] в результате метаанализа пришли к выводу, что причинно-следственная связь между розацеа и инфекцией H. pylori слабая (ОШ = 1,68; 95% ДИ: 1,100–2,84; $p = 0,052$) и что эрадикационная терапия H. pylori не дает желаемых результатов [95]. Противоположность результатов, найденных в литературе, может быть связана, среди прочего, с большим разнообразием используемых методологических и статистических методов.

Положительная связь между инфекцией H. pylori и сахарным диабетом (СД) была обнаружена в метаанализе 39 исследований, в которых приняли участие более 20 тысяч пациентов, проведенном F. Wang, J. Liu, Z. Lv [76]. В метаанализ было включено 37 исследований случай-контроль и 2 когортных исследования. H. pylori ассоциировался с повышенным риском развития сахарного диабета как 1-го, так и 2-го типа (ОШ = 2,00; 95% ДИ: 1,82–2,20; p для гетерогенности = 0,07). Инфекция также была связана с повышенным риском сахарного диабета 1-го и 2-го типа по отдельности (ОШ = 1,99; 95% ДИ: 1,52–2,60; p для гетерогенности = 0,15 и ОШ = 2,15; 95% ДИ: 1,81–2,55; p для гетерогенности = 0,24 соответственно). Кроме того, авторы обнаружили значительную связь между инфекцией H. pylori и риском диабетической нефропатии (ОШ = 1,60; 95% ДИ: 1,10–2,33; p для гетерогенности = 0,44).

Кроме того, инфекция H. pylori не только увеличивает риск СД, но и ухудшает удовлетворительный контроль уровня гликемии у пациентов с СД. Метаанализ, включавший 35 исследований, показал, что уровни гликированного гемоглобина А были значительно выше у H. pylori-положительных пациентов по сравнению с H. pylori-отрицательными людьми (средневзвешенная разница 0,50; 95% ДИ: 0,28–0,72; $p < 0,001$) [97]. Однако в этих исследованиях не учитываются другие факторы, влияющие на гликемический профиль, такие как индекс ожирения и статус курения, что может влиять на интерпретацию результатов. Среди гипотез о влиянии H. pylori на риск развития СД считается, что повышенная продукция цитокинов приводит к фосфорилированию остатков серина из субстрата рецептора инсулина, связь которого с рецепторами инсулина оказывается недостаточной [98].

В 2007 году группа авторов в Японии [99] обследовала 105 больных рассеянным склерозом и 85 здоровых добровольцев. Исследуемым проводили иммуноферментный анализ с использованием антител против H. pylori. Серопозитивность H. pylori была значительно ниже у пациентов с рассеянным склерозом (22,6%) по сравнению со здоровыми (42,4%) ($p = 0,0180$). У пациентов с рассеянным склерозом (РС) серопозитивность H. pylori показала значительную обратную связь со средним баллом EDSS и выполнением критериев МРТ Макдональда (ОШ = 0,61; p = 0,0344

и ОШ = 0,11; p = 0,0297). Авторы пришли к выводу, что инфекция H. pylori является защитным фактором против рассеянного склероза у японцев.

В 2016 году V. Jaruvongvanich и коллеги [100] провели метаанализ по всесторонним базам данных, включая PubMed/MEDLINE и EMBASE. Авторы включили обсервационные исследования у взрослых, оценивающие связь между инфекцией H. pylori и рассеянным склерозом. Проанализированы данные из шести наблюдательных исследований с участием 1902 человек. Результаты анализа продемонстрировали значительно более низкую распространенность инфекции H. pylori среди пациентов с РС по сравнению с контрольной группой того же возраста и пола (ОШ = 0,59; 95% ДИ: 0,37–0,94; p = 0,03) [100]. В этом же 2016 году G. Yao и группа авторов [101] представили данные другого метаанализа, в котором было отобрано девять исследований с участием 2806 случаев (1553 пациента с РС и 1253 контрольных). В целом распространенность инфекции H. pylori у пациентов с РС была ниже, чем в контрольных группах (24,66% против 31,84%; ОШ = 0,69; 95% ДИ: 0,57–0,83; p < 0,0001). Анализ подгрупп показал, что уровни инфекции H. pylori среди пациентов с РС были ниже, чем у контрольных субъектов, в западных странах (11,90% против 16,08%; ОШ = 0,63; 95% ДИ: 0,43–0,91; p = 0,01), но были статистически не значимы в странах Востока (39,39% против 43,82%; ОШ = 0,79; 95% ДИ: 0,55–1,14; p = 0,20). Авторы заключили, что инфекция H. pylori и рассеянный склероз имеют отрицательную корреляцию, особенно в западных странах [101]. Таким образом, проведенные ранее исследования позволяют рассматривать инфекцию H. pylori как фактор защиты от РС, что согласуется с гипотезой гигиены, предполагающей, что воздействие микробных агентов в детстве модулирует иммунную систему человека, предотвращая развитие иммунной гиперчувствительности во взрослом состоянии [102]. Возможно, с этим процессом может быть связан и другой механизм — ингибирующая индукция H. pylori по сравнению с иммунным ответом Th1 и Th17 с помощью FoxP3-позитивных регуляторных клеток [103].

Интересно, что иммунный ответ против инфекции H. pylori, по-видимому, также может зависеть от рассеянного склероза. Так, D. Cossu и соавторы [104] показали, что в когорте, которая включала 119 пациентов с РС (большинство из них с острым ремиттирующе-рецидивирующим РС), у пациентов с положительной реакцией на H. pylori отсутствовал гуморальный ответ на белок H. pylori HP986 [104].

Интересными представляются данные другого исследования. В 2017 году группой авторов [105] впервые проведен всесторонний анализ реактивности антител против большинства антигенов H. pylori у пациентов с рассеянным склерозом. Чтобы оценить, является ли реактивность антител H. pylori против отдельных антигенов бактерии патогенетически значимой для рассеянного склероза, авторы систематически исследовали распространенность и клиническую значимость антител против 14 иммунодоминантных и субдоминантных антигенов H. pylori с помощью ELISA и иммуноблоттинга в 139 последовательных исследованиях. В исследование вошли 102 пациента с РС с ремиттирующим рецидивом (RRMS) и 37 пациентов с вторично-прогрессирующим РС (SPMS). Также были протестированы сыворотки от 39 пациентов с болезнью Паркинсона, 21 — с болезнью Альцгеймера и 68 здоровых людей из контрольной группы. Антифлагеллин и анти-p41 антитела при РС встречались реже, чем в группе контроля (39,4 и 48,5% соответственно). Антитела против 5 из 14 антигенов встречались в группе RRMS реже, чем в контрольной группе, включая p41, p54-флагеллин, p29-UreA, p67-FSH и p120-CagA. АнтиVacA антитела чаще встречались при SPMS, чем в группе контроля (42,1 против 12,1%; p = 0,019). Анти-p54, анти-p29-UreA и анти-p26 коррелировали с расширенной шкалой статуса инвалидности (EDSS) (p = 0,017; p = 0,005; p = 0,002 соответственно). Анти-p26 и анти-p17 коррелировали с количеством рецидивов (p = 0,037 и p = 0,047 соответственно). Авторы предположили связь между анти-H. pylori и первым типом РС. Таким образом, распознавание антигенов H. pylori антителами влияет не только на статус положительности для РС, но и на формы проявления этого аутоиммунного заболевания [105].

T. Shindler-Itskovitch и соавторы в 2016 году [107] провели метаанализ, в который вошли 13 обсервационных исследований связи между H. pylori и деменцией. Результаты показали, что пациенты с положительной реакцией на H. pylori имели более высокий риск развития деменции по сравнению с неинфицированными (ОШ = 1,7; 95% ДИ: 1,17–2,49). Однако когда рассматривались только пациенты с болезнью Альцгеймера, такая ассоциация не была статистически значимой (ОШ = 1,39; 95% ДИ: 0,76–2,52).

Противоречивыми оказались результаты другого метаанализа, выполненного P. Fu, M. Gao, K. K. L. Yung в 2020 году [108]. В рамках этого метаанализа в PubMed был произведен поиск связанных статей, опубликованных до сентября 2018 года. Из 2121 первоначально отобранной статьи приемлемыми были признаны 56. Были получены данные о рисках болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера из-за пяти кишечных расстройств и инфекции Helicobacter pylori как типичного микроба желудочно-кишечного тракта, и была использована модель фиксированных или случайных эффектов для объединения отношений шансов с 95% доверительным интервалом отдельных исследований. Комбинированное ОШ для всех типов кишечных расстройств с повышенным риском болезни Паркинсона составило 3,36 (95% ДИ: 2,70–4,17). ОШ для каждой категории были следующими: запор — 4,05 (95% ДИ: 3,24–5,06); воспалительное заболевание кишечника — 1,16 (95% ДИ: 0,89–1,52); синдром раздраженного кишечника — 1,75 (95% ДИ: 0,55–5,56); избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике — 5,15 (95% ДИ: 3,33–7,96); диарея — 1,27 (95% ДИ: 0,28–5,75). Комбинированное ОШ всех типов кишечных расстройств с повышенным

риском болезни Альцгеймера составило 1,52 (95% ДИ: 1,09–2,13). Оценки риска инфекции H. pylori у пациентов с болезнью Паркинсона и болезнью Альцгеймера были следующими: ОШ = 1,65 (95% ДИ: 1,43–1,91) и ОШ = 1,40 (95% ДИ: 1,12–1,76) соответственно. Таким образом, представленный метаанализ выявил значительную положительную связь между инфекцией H. pylori и болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона в азиатской популяции [108]. Среди возможных механизмов ассоциации H. pylori и болезни Альцгеймера рассматривается аномальное гиперфосфорилирование белка TAU, вызванное инфекцией H. pylori. Этот белок участвует в нейродегенерации, связанной с болезнью Альцгеймера [109]. Кроме того, J. Kountouras и др. [110, 111] показали, что инфекция H. pylori положительно влияет на полиморфизм ApoE, известный как генетический фактор риска болезни Альцгеймера.

В 2015 году M. Carabotti и соавторы [112] предположили, что микробиота кишечника играет важную роль в двусторонне направленных взаимодействиях между кишечником и центральной нервной системой (ЦНС). J. Kountouras и соавторы [113] рассматривали иммунную систему желудочно-кишечного тракта и «мозговой диалог», особенно вовлеченный в нейровоспаление, как общую черту нейродегенеративных и нейровоспалительных заболеваний [114]. Нейровоспаление может инициироваться из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), через который патогены влияют на мозг. Предлагаемый механизм от инфекций ЖКТ («маленького мозга»), включая текущую инфекцию Helicobacter pylori, до нейровоспаления ЦНС («большого мозга») заключается в том, что патоген может проникать в мозг через кровь, ротовую полость, носовые обонятельные и более быстрые пути ретроградного транспорта аксонов, ассоциированные с ЖКТ [114, 115]. В частности, H. pylori индуцирует синтез различных цитокинов и/или хемокинов, которые могут индуцировать воспаление ЦНС и/или нейродегенерацию. Так, H. pylori, индуцируя синтез фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6, может способствовать разрушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что приводит к нейродегенеративным заболеваниям мозга [113]. Кроме того, индуцированный H. pylori вакуолизирующий цитотоксин А проявляет хемотаксическую активность по отношению к тучным клеткам костного мозга (BMD-MCs) и активирует производство ими провоспалительных цитокинов, в том числе гистамина, IL-8, триптазы и фактора роста эндотелия сосудов, которые разрушают ГЭБ [113]. Точно так же человеческие дефензины могут вносить вклад в патологии головного мозга, связанные с H. pylori, модулируя врожденные и адаптивные реакции иммунной системы [113]. Наконец, активированные моноциты (возможно, инфицированные H. pylori из-за дефектной аутофагии, приводящей к репликации H. pylori в аутофагических пузырьках) также могут получить доступ к мозгу из-за нарушения ГЭБ («теория троянского коня»), способствуя нейродегенерации [114–117]. Также предполагается, что дефицит витамина B_{12} из-за изменений слизистой оболочки желудка, вызванных инфекцией H. pylori, приводит к повышению концентрации гомоцистеина, способствуя развитию деменции [114].

В последнее время активно обсуждаются возможные связи инфекции H. pylori и болезни Паркинсона. Недавний метаанализ, выполненный в 2020 году [118], в который вошли 23 исследования из 6609, изучал влияние вирусных, грибковых и бактериальных инфекций на риск болезни Паркинсона. Обнаружилось, что некоторые факторы были связаны с повышенным риском болезни Паркинсона: H. pylori (объединенное ОШ = 1,653; 1,426–1,915; $p < 0,001$), вирус гепатита С (объединенное ОШ = 1,195; 1,012–1,410; $p = 0,035$), Malassezia (объединенное ОШ = 1,694; 1,367–2,100; $p < 0,001$) и пневмония (объединенное ОШ = 1,595; 1,020–2,493; $p = 0,041$). Вирус гриппа, вирус герпеса, вирус гепатита В, скарлатина, вирус эпидемического паротита, ветряная оспа, коклюш и корь не были связаны с риском болезни Паркинсона [118].

Интересными представляются данные исследования E. Dardiotis и группы авторов [119]. Цели этого исследования заключались в определении распространенности инфекции H. pylori у пациентов с болезнью Паркинсона, ассоциации между инфекцией H. pylori и клиническим статусом, а также различий в двигательном статусе у пациентов с болезнью Паркинсона до и после санации H. pylori. Анализ десяти исследований, охвативший 5043 пациента с болезнью Паркинсона и 23 449 здоровых лиц, продемонстрировал, что распространенность инфекции H. pylori была выше у пациентов с болезнью Паркинсона, чем у здоровых людей (ОШ = 1,47; 95% ДИ: 1,27–1,70; $p < 0,00001$). В семи исследованиях, показывающих баллы по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона UPDRS (150 инфицированных H. pylori, 228 неинфицированных пациентов с болезнью Паркинсона), была выявлена значимая связь между инфекцией H. pylori и средними показателями UPDRS (среднее значение 0,33; 95% ДИ: 0,12–0,54; $p = 0,003$). Что касается эрадикации H. pylori, в пяти исследованиях (90 пациентов с болезнью Паркинсона) наблюдалось значительное снижение баллов по шкале UPDRS-III после лечения (среднее значение 6,83; 95% ДИ: 2,29–11,38; $p = 0,003$) [119]. Однако представленные исследования имеют некоторые ограничения. Во включенных исследованиях использовались разные диагностические критерии болезни Паркинсона и разные методы, применяемые для выявления инфекции H. pylori. Использование ELISA для диагностики инфекции H. pylori в некоторых из этих исследований могло переоценить количество H. pylori-положительных пациентов, поскольку этот тест может диагностировать серопозитивность даже через несколько месяцев после возможной спонтанной эрадикации H. pylori. Кроме того, инфекция H. pylori тесно связана с различными социально-экономическими факторами, и некоторые ассоциации между H. pylori и болезнью Паркинсона могли быть корреляционными, а не причинными [118, 119].

На сегодняшний день накоплено много информа-

ции о том, что микробиом человека оказывает заметное влияние на двунаправленную связь между мозгом и кишечником через интегрированные иммунологические, нейроэндокринные и неврологические процессы. Микробиота и ее соответствующие метаболиты взаимодействуют с хозяином посредством ряда биохимических и функциональных воздействий, тем самым влияя на гомеостаз и здоровье хозяина. Toll-подобные рецепторы (TLR) играют решающую роль во врожденном иммунитете, распознавая консервативные мотивы, обнаруживаемые в первую очередь у микроорганизмов, и нарушение регуляции передачи сигналов может быть связано с α-синуклеинопатией, такой как болезнь Паркинсона [120]. Чрезмерная стимуляция врожденной иммунной системы из-за нарушения микробиома может спровоцировать местное и системное воспаление, а также активацию кишечной нейроглии, что в конечном итоге приведет к развитию патологии альфа-синуклеина [120]. Также известно, что инфекция H. pylori увеличивает синтез 1-метил-4-фенил-1,2,36-тетрагидропиридина (МФТП) [118]. Данное вещество может вызвать истощение дофамина, а также повреждение черной субстанции, что может привести к болезни Паркинсона. Одновременно с этим было обнаружено, что инфекция H. pylori снижает абсорбцию леводопы, что потенциально может привести к обострению симптомов болезни Паркинсона [118].

Учеными широко изучалась связь не только между H. pylori и болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, но также и различными другими неврологическими заболеваниями. Имеются данные о связи инфекции H. pylori и аутоиммунного демиелинизирующего заболевания периферических нервов — синдрома Гийена — Барре. В 2020 году группой авторов [121] проведен метаанализ имеющихся данных. Данные были извлечены из шести исследований случай-контроль, стратификационный анализ был проведен в соответствии с цереброспинальной жидкостью или сывороткой. В подгруппе цереброспинальной жидкости было задействовано 105 участников (40 пациентов с синдромом Гийена — Барре и 65 контрольных), в то время как подгруппа сыворотки включала 325 участников (152 с синдромом Гийена — Барре и 173 контрольных). Данные были объединены с использованием модели фиксированных эффектов. IgG к H. pylori были значительно более распространены у пациентов с синдромом Гийена — Барре по сравнению с контрольной группой как в подгруппе цереброспинальной жидкости (ОШ = 42,45; 95% ДИ: 9,66–186,56; p < 0,00001), так и в подгруппе сыворотки (ОШ = 2,31; 95% ДИ: 1,30–4,11; p = 0,004). Данный метаанализ показал сильную связь между синдромом Гийена — Барре и наличием антител к H. pylori, особенно в спинномозговой жидкости, тем самым предполагая роль инфекции H. pylori в патофизиологии синдрома Гийена — Барре [121].

В 1997 году впервые J. S. Mindel и E. W. Rosenberg предположили наличие связи офтальмологических проявлений с инфекцией H. pylori [122]. После этого были тщательно изучены глазные и экстраокулярные микробиомы и их влияние на офтальмологические заболевания. На сегодняшний день некоторые ассоциации с инфекцией H. pylori являются спорными. Наиболее активно изучены в этом направлении открытоугольная глаукома, центральная серозная хориоретинопатия и блефарит [123, 124]. Цитокины, индуцируемые H. pylori в слизистой оболочке желудка, могут вызывать системный воспалительный ответ, способствуя патогенезу этих заболеваний за счет повышенного окислительного стресса, вызывая дисфункцию митохондрий и повреждение ДНК. Этот процесс завершается морфологическими изменениями и апоптозом. Окислительный стресс является важным моментом патогенеза упомянутых заболеваний [124].

Метаанализ показал значительную корреляцию между инфекцией H. pylori и открытоугольной глаукомой (ОШ = 2,08; 95% ДИ: 1,42–3,04). При анализе подгрупп эта ассоциация присутствовала при первичной открытоугольной глаукоме (ОШ = 3,06; 95% ДИ: 1,76–5,34; p < 0,001) и глаукоме нормального напряжения (ОШ = 1,77; 95% ДИ: 1,27–2,46; p = 0,001), но не наблюдалась при псевдоэксфолиативной глаукоме (ОШ = 1,46; 95% ДИ: 0,40–5,30; p = 0,562) [125]. Эрадикация H. pylori может привести к улучшению параметров внутриглазного давления (p < 0,001) и поля зрения (p ≤ 0,01) [125]. Успешная эрадикация была связана со снижением симптомов глазной розацеа в серии случаев [127], улучшением у пациентов с серозной хориоретинопатией [128] и лучшими цитологическими результатами у 50% пациентов с инфекцией H. pylori и блефаритом (n = 142) [129]. У пациентов с серозной хориоретинопатией исследования показали более высокую распространенность заболевания среди пациентов с положительным H. pylori-статусом (78,2%) по сравнению с контрольной группой (43,5%; p < 0,03) [130].

В литературе имеются данные о возможной связи инфекции H. pylori с тимпаносклерозом [131]. Считается, что в патогенез среднего отита может быть вовлечен гастроэзофагеальный рефлюкс. Некоторыми авторами показано присутствие желудочного пепсина в полости среднего уха пациентов со средним отитом [132, 133]. Известно, что гастроэзофагеальный рефлюкс приводит к появлению отоларингологических симптомов у детей, а антирефлюксная терапия уменьшает частоту инфекций среднего уха [134]. Было проведено множество исследований среднего отита с выпотом и его корреляции с инфекцией H. pylori [135–137]. Однако до сих пор недостаточно изучена корреляция между хроническим гнойным средним отитом и тимпаносклерозом. При тимпаносклерозе имеет место процесс отложения бесклеточного гиалина и отложений кальция в собственной пластинке среднего уха, что может осложниться кондуктивной тугоухостью [138]. В некоторых исследованиях тимпаносклероз наблюдался также как осложнение частых отитов [133, 139]. В одном из исследований было высказано предположение, что H. pylori является патологическим фактором тимпаносклероза [139]. В исследовании N. Saki и соавторов [131], направленном на изучение корреляции меж-

ду H. pylori и тимпаносклерозом, авторы обнаружили, что H. pylori имеет распространенность 84,2% среди пациентов с гнойной инфекцией среднего уха, в то время как ее распространенность составляла 40,5% у пациентов без тимпаносклероза (p = 0,002). Аналогичную корреляцию получили A. Iriz и соавторы [140], обнаружив 100% инфицированность H. pylori пациентов с тимпаносклерозом — в отличие от 26,9% пациентов, не страдающих тимпаносклерозом (p < 0,01). Однако следует отметить, что, несмотря на обнаруженные корреляции, не высказывается предположений о возможных механизмах патогенеза тимпаносклероза у H. pylori-позитивных пациентов.

D. Asaoka, A. Nagahara, Y. Shimada в 2015 году [141] провели исследование 255 пациентов, из которых 43 (16,9%) страдали остеопорозом. Двумерный анализ показал, что с остеопорозом были связаны пожилой возраст (ОШ = 1,13; 95% ДИ: 1,07–1,19; p < 0,001), женский пол (ОШ = 6,27; 95% ДИ: 2,26–17,39; p < 0,001), более низкий индекс массы тела (ОШ = 0,82; 95% ДИ: 0,72–0,94; p = 0,005), более низкое совокупное потребление алкоголя, более низкий индекс Бринкмана, положительная реакция на H. pylori (ОШ = 3,00; 95% ДИ: 1,31–6,88; p = 0,009), более низкий уровень гемоглобина, щелочной фосфатазы (ОШ = 1,07; 95% ДИ: 1,01–1,14; p = 0,035), более низкая распространенность грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и атрофия слизистой оболочки желудка. Эти данные согласуются с результатами других исследований. S. C. Lin и соавторы [142] обнаружили, что из 365 пациентов со средним возрастом 77,3 года 21,1% имели инфекцию H. pylori и у 27,7% был диагностирован остеопороз. Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что остеопороз был значительно связан с инфекцией H. pylori (скорректированное ОШ = 2,03; 95% ДИ: 1,14–3,62) после поправки на возрастную группу, группу индекса массы тела и использование ингибитора протонной помпы. Результаты других исследований противоречат представленным данным [143, 144].

S. F. Moss и соавторы [145] и Y. Yamaoka и соавторы [146] ранее сообщали, что после эрадикации H. pylori фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-8 значительно снижали экспрессию мРНК по сравнению с ее экспрессией до эрадикации. Кроме того, согласно одному метаанализу, атрофия слизистой оболочки желудка, тела и антрального отдела желудка уменьшалась за счет элиминации H. pylori [147]. В Японии сообщалось, что атрофия слизистой оболочки желудка уменьшалась через 10 лет после искоренения H. pylori [148]. K. Iijima и соавторы [149] сообщили, что секреция желудочного сока имеет тенденцию к постепенному увеличению после элиминации H. pylori. Известно, что воспалительные цитокины способствуют резорбции костей [150], а снижение секреции кислоты желудочного сока вызывает нарушения пищеварения и абсорбции, связанные с метаболизмом костей, например, кальция [150]. Таким образом, снижение уровней воспалительных цитокинов и уменьшение атрофии слизистой оболочки желудка после ликвидации H. pylori могут способствовать предотвращению развития остеопороза. Но имеющиеся на сегодня данные о связи инфекции H. pylori и остеопороза недостаточны, требуются более качественные проспективные исследования.

Таким образом, на сегодняшний день наряду с доказанной этиопатогенетической ролью инфекции H. pylori в заболеваниях желудка накапливается все больше данных о возможной причастности данной инфекции к внегастральным заболеваниям. Понимание механизмов патологического воздействия бактерии H. pylori на органы вне системы пищеварения и на процессы, происходящие за пределами желудочно-кишечного тракта, может расширить представление о патогенезе различных заболеваний, включая заболевания сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и других систем организма, и, соответственно, открыть новые терапевтические возможности в лечении и/или профилактике болезней. Элиминация H. pylori уже является хорошо зарекомендовавшей себя терапевтической альтернативой при некоторых заболеваниях. Однако необходимы дальнейшие исследования в направлении связи инфекции H. pylori с внегастральными заболеваниями для дальнейшего использования знаний в практической медицине профилактической и/или терапевтической направленности.

Литература

1. Blaser M. J., Atherton J. C. Helicobacter pylori persistence: biology and disease // J. Clin. Invest. 2004. Т. 113, № 3. С. 321–333.

2. Peek R. M., Crabtree J. E. Helicobacter infection and gastric neoplasia // J. Pathol. 2006. Т. 208, № 2. С. 233–248.

3. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: Helicobacter pylori virulence factors // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Т. 7, № 11. С. 629–641.

4. Posselt G., Backert S., Wessler S. The functional interplay of Helicobacter pylori factors with gastric epithelial cells induces a multi-step process in pathogenesis // Cell Commun. Signal. 2013. Т. 11. С. 77.

5. Suzuki N., Murata-Kamiya N., Yanagiya K. et al. Mutual reinforcement of inflammation and carcinogenesis by the Helicobacter pylori CagA oncoprotein // Sci. Rep. 2015. Т. 5. С. 10024.

6. Machado J. C., Figueiredo C., Canedo P. et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma // Gastroenterology. 2003. Т. 125, № 2. С. 364–371.

7. Ilver D., Arnqvist A., Ogren J. et al. Helicobacter pylori adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging // Science. 1998. Т. 279, № 5349. С. 373–377.

8. Mahdavi J., Sondén B., Hurtig M. et al. Helicobacter pylori SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation // Science. 2002. Т. 297, № 5581. С. 573–578.

9. Styer C. M., Hansen L. M., Cooke C. L. et al. Expression of the BabA adhesin during experimental infection with Helicobacter pylori // Infect. Immun. 2010. Т. 78, № 4. С. 1593–1600.

10. Pai R., Wyle F. A., Cover T. L. et al. Helicobacter pylori culture supernatant interferes with epidermal growth factor-activated signal transduction in human gastric KATO III cells // Am. J. Pathol. 1998. T. 152, № 6. C. 1617–1624.

11. Seto K., Hayashi-Kuwabara Y., Yoneta T. et al. Vacuolation induced by cytotoxin from Helicobacter pylori is mediated by the EGF receptor in HeLa cells // FEBS Lett. 1998. T. 431, № 3. C. 347–350.

12. Lytton S. D., Fischer W., Nagel W. et al. Production of ammonium by Helicobacter pylori mediates occludin processing and disruption of tight junctions in Caco-2 cells // Microbiology (Reading). 2005. T. 151, ч. 10. C. 3267–3276.

13. Yahiro K., Wada A., Nakayama M. et al. Protein-tyrosine phosphatase alpha, RPTP alpha, is a Helicobacter pylori VacA receptor // J. Biol. Chem. 2003. T. 278, № 21. C. 19183–19189.

14. Yahiro K., Satoh M., Nakano M. et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP1) mediates autophagy and apoptosis caused by Helicobacter pylori VacA // J. Biol. Chem. 2012. T. 287, № 37. C. 31104–31115.

15. Cover T. L., Blanke S. R. Helicobacter pylori VacA, a paradigm for toxin multifunctionality // Nat. Rev. Microbiol. 2005. T. 3, № 4. C. 320–332.

16. Covacci A., Censini S., Bugnoli M. et al. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of Helicobacter pylori associated with cytotoxicity and duodenal ulcer // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1993. T. 90, № 12. C. 5791–5795.

17. Tummuru M. K., Cover T. L., Blaser M. J. Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of Helicobacter pylori: evidence of linkage to cytotoxin production // Infect. Immun. 1993. T. 61, № 5. C. 1799–1809.

18. Crabtree J. E., Covacci A., Farmery S. M. et al. Helicobacter pylori induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA positive phenotype // J. Clin. Pathol. 1995. T. 48, № 1. C. 41–45.

19. Huang J. Q., Zheng G. F., Sumanac K. et al. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer // Gastroenterology. 2003. T. 125, № 6. C. 1636–1644.

20. Backert S., Clyne M., Tegtmeyer N. Molecular mechanisms of gastric epithelial cell adhesion and injection of CagA by Helicobacter pylori // Cell Commun. Signal. 2011. T. 9. C. 28.

21. Higashi H., Tsutsumi R., Muto S. et al. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of Helicobacter pylori CagA protein // Science. 2002. T. 295, № 5555. C. 683–686.

22. Suzuki M., Mimuro H., Kiga K. et al. Helicobacter pylori CagA phosphorylation-independent function in epithelial proliferation and inflammation // Cell Host Microbe. 2009. T. 5, № 1. C. 23–34.

23. Peek R. M., Moss S. F., Tham K. T. et al. Helicobacter pylori cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis // J. Natl. Cancer Inst. 1997. T. 89, № 12. C. 863–868.

24. Paziak-Domańska B., Chmiela M., Jarosińska A. et al. Potential role of CagA in the inhibition of T cell reactivity in Helicobacter pylori infections // Cell. Immunol. 2000. T. 202, № 2. C. 136–139.

25. Censini S., Lange C., Xiang Z. et al. cag, a pathogenicity island of Helicobacter pylori, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1996. T. 93, № 25. C. 14648–14653.

26. Backert S., Kwok T., Schmid M. et al. Subproteomes of soluble and structure-bound Helicobacter pylori proteins analyzed by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry // Proteomics. 2005. T. 5, № 5. C. 1331–1345.

27. Olofsson A., Vallström A., Petzold K. et al. Biochemical and functional characterization of Helicobacter pylori vesicles // Mol. Microbiol. 2010. T. 77, № 6. C. 1539–1555.

28. Parker H., Chitcholtan K., Hampton M. B. et al. Uptake of Helicobacter pylori outer membrane vesicles by gastric epithelial cells // Infect. Immun. 2010. T. 78, № 12. C. 5054–5061.

29. Fiocca R., Necchi V., Sommi P. et al. Release of Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin by both a specific secretion pathway and budding of outer membrane vesicles. Uptake of released toxin and vesicles by gastric epithelium // J. Pathol. 1999. T. 188, № 2. C. 220–226.

30. Heczko U., Smith V. C., Mark Meloche R. et al. Characteristics of Helicobacter pylori attachment to human primary antral epithelial cells // Microbes Infect. 2000. T. 2, № 14. C. 1669–1676.

31. Olofsson A., Nygård Skalman L., Obi I. et al. Uptake of Helicobacter pylori vesicles is facilitated by clathrin-dependent and clathrin-independent endocytic pathways // MBio. 2014. T. 5, № 3. C. e00979–e00914.

32. Shimoda A., Ueda K., Nishiumi S. et al. Exosomes as nanocarriers for systemic delivery of the Helicobacter pylori virulence factor CagA // Sci. Rep. 2016. T. 6. C. 18346.

33. Akada J., Okuda M., Hiramoto N. et al. Proteomic characterization of Helicobacter pylori CagA antigen recognized by child serum antibodies and its epitope mapping by peptide array // PLoS One. 2014. T. 9, № 8. C. e104611.

34. Arnold I. C., Hitzler I., Engler D. et al. The C-terminally encoded, MHC class II-restricted T cell antigenicity of the Helicobacter pylori virulence factor CagA promotes gastric preneoplasia // J. Immunol. 2011. T. 186, № 11. C. 6165–6172.

35. Shiota S., Matsunari O., Watada M. et al. Serum Helicobacter pylori CagA antibody as a biomarker for gastric cancer in east-Asian countries // Future Microbiol. 2010. T. 5, № 12. C. 1885–1893.

36. Tummuru M. K., Sharma S. A., Blaser M. J. Helicobacter pylori picB, a homologue of the Bordetella pertussis toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells // Mol. Microbiol. 1995. T. 18, № 5. C. 867–876.

37. Yamaoka Y., Kita M., Kodama T. et al. Induction of various cytokines and development of severe mucosal inflammation by cagA gene positive Helicobacter pylori strains // Gut. 1997. T. 41, № 4. C. 442–451.

38. Smith M. F., Mitchell A., Li G. et al. Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR5, but not TLR4, are required for Helicobacter pylori-induced NF-kappa B activation and chemokine expression by epithelial cells // J. Biol. Chem. 2003. T. 278, № 35. C. 32552–32560.

39. Grebowska A., Moran A. P., Matusiak A. et al. Anti-phagocytic activity of Helicobacter pylori lipopolysaccharide (LPS) — possible modulation of the innate immune response to these bacteria // Pol. J. Microbiol. 2008. T. 57, № 3. C. 185–192.

40. Grebowska A., Moran A. P., Bielanski W. et al. Helicobacter pylori lipopolysaccharide activity in human peripheral blood mononuclear leukocyte cultures // J. Physiol. Pharmacol. 2010. T. 61, № 4. C. 437–442.

41. Rudnicka K., Miszczyk E., Matusiak A. et al. Helicobacter pylori-driven modulation of NK cell expansion, intracellular cytokine expression and cytotoxic activity // Innate Immun. 2015. T. 21, № 2. C. 127–139.

42. Suzuki M., Mori M., Miyayama A. et al. Enhancement of neutrophil infiltration in the corpus after failure of Helicobacter pylori eradication // J. Clin. Gastroenterol. 1997. Т. 25, прил. 1. С. S222–S228.

43. Bruewer M., Luegering A., Kucharzik T. et al. Proinflammatory cytokines disrupt epithelial barrier function by apoptosis-independent mechanisms // J. Immunol. 2003. Т. 171, № 11. С. 6164–6172.

44. Wroblewski L. E., Shen L., Ogden S. et al. Helicobacter pylori dysregulation of gastric epithelial tight junctions by urease-mediated myosin II activation // Gastroenterology. 2009. Т. 136, № 1. С. 236–246.

45. Tan H. J., Goh K. L. Extragastrointestinal manifestations of Helicobacter pylori infection: facts or myth? A critical review // J. Dig. Dis. 2012. Т. 13, № 7. С. 342–349.

46. Ram M., Barzilai O., Shapira Y. et al. Helicobacter pylori serology in autoimmune diseases — fact or fiction? // Clin. Chem. Lab. Med. 2013. Т. 51, № 5. С. 1075–1082.

47. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S. et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer // N. Engl. J. Med. 2001. Т. 345, № 11. С. 784–789.

48. Jackson L., Britton J., Lewis S. A. et al. A population-based epidemiologic study of Helicobacter pylori infection and its association with systemic inflammation // Helicobacter. 2009. Т. 14, № 5. С. 108–113.

49. Amedei A., Bergman M. P., Appelmelk B. J. et al. Molecular mimicry between Helicobacter pylori antigens and H+, K+ --adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity // J. Exp. Med. 2003. Т. 198, № 8. С. 1147–1156.

50. Yamanishi S., Iizumi T., Watanabe E. et al. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by Helicobacter pylori urease // Infect. Immun. 2006. Т. 74, № 1. С. 248–256.

51. Aragona P., Magazzù G., Macchia G. et al. Presence of antibodies against Helicobacter pylori and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with Sjögren's syndrome // J. Rheumatol. 1999. Т. 26, № 6. С. 1306–1311.

52. Goo M. J., Ki M. R., Lee H. R. et al. Primary biliary cirrhosis, similar to that in human beings, in a male C57BL/6 mouse infected with Helicobacter pylori // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Т. 20, № 10. С. 1045–1048.

53. Ge Z., Hiratsuka K., Taylor D. E. Nucleotide sequence and mutational analysis indicate that two Helicobacter pylori genes encode a P-type ATPase and a cation-binding protein associated with copper transport // Mol. Microbiol. 1995. Т. 15, № 1. С. 97–106.

54. Melchers K., Weitzenegger T., Buhmann A. et al. Cloning and membrane topology of a P type ATPase from Helicobacter pylori // J. Biol. Chem. 1996. Т. 271, № 1. С. 446–457.

55. Cover T. L., Tummuru M. K., Cao P. et al. Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among Helicobacter pylori strains // J. Biol. Chem. 1994. Т. 269, № 14. С. 10566–10573.

56. Uibo R., Vorobjova T., Metsküla K. et al. Association of Helicobacter pylori and gastric autoimmunity: a population-based study // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 1995. Т. 11, № 1. С. 65–68.

57. Kansau I., Guillain F., Thiberge J. M. et al. Nickel binding and immunological properties of the C-terminal domain of the Helicobacter pylori GroES homologue (HspA) // Mol. Microbiol. 1996. Т. 22, № 5. С. 1013–1023.

58. Guarneri F., Guarneri C., Benvenga S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? // J. Cell. Mol. Med. 2005. Т. 9, № 3. С. 741–744.

59. Chmiela M., Gonciarz W. Molecular mimicry in Helicobacter pylori infections // World J. Gastroenterol. 2017. Т. 23, № 22. С. 3964–3977.

60. Tsang K. W., Lam W. K., Chan K. N. et al. Helicobacter pylori sero-prevalence in asthma // Respir. Med. 2000. Т. 94, № 8. С. 756–759.

61. Wang Q., Yu C., Sun Y. The association between asthma and Helicobacter pylori: a meta-analysis // Helicobacter. 2013. Т. 18, № 1. С. 41–53.

62. Chen C., Xun P., Tsinovoi C. et al. Accumulated evidence on Helicobacter pylori infection and the risk of asthma: A meta-analysis // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2017. Т. 119, № 2. С. 137–145.e2.

63. Lankarani K. B., Honarvar B., Athari S. S. The Mechanisms Underlying Helicobacter Pylori-Mediated Protection against Allergic Asthma // Tanaffos. 2017. Т. 16, № 4. С. 251–259.

64. D'Elios M. M., Codolo G., Amedei A. et al. Helicobacter pylori, asthma and allergy // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2009. Т. 56, № 1. С. 1–8.

65. Freire de Melo F., Rocha A. M., Rocha G. A. et al. A regulatory instead of an IL-17 T response predominates in Helicobacter pylori-associated gastritis in children // Microbes Infect. 2012. Т. 14, № 4. С. 341–347.

66. Fouda E. M., Kamel T. B., Nabih E. S. et al. Helicobacter pylori seropositivity protects against childhood asthma and inversely correlates to its clinical and functional severity // Allergol. Immunopathol. (Madr.). 2018. Т. 46, № 1. С. 76–81.

67. Okada H., Kuhn C., Feillet H. et al. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update // Clin. Exp. Immunol. 2010. Т. 160, № 1. С. 1–9.

68. Chen Y., Blaser M. J. Inverse associations of Helicobacter pylori with asthma and allergy // Arch. Intern. Med. 2007. Т. 167, № 8. С. 821–827.

69. Miftahussurur M., Nusi I. A., Graham D. Y. et al. Helicobacter, Hygiene, Atopy, and Asthma // Front. Microbiol. 2017. Т. 8. С. 1034.

70. Takahashi T., Yujiri T., Shinohara K. et al. Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura // Br. J. Haematol. 2004. Т. 124, № 1. С. 91–96.

71. Kodama M., Kitadai Y., Ito M. et al. Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after Helicobacter pylori eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura // Helicobacter. 2007. Т. 12, № 1. С. 36–42.

72. Gasbarrini A., Franceschi F., Tartaglione R. et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori // Lancet. 1998. Т. 352, № 9131. С. 878.

73. Rocha A. M., Souza C., Melo F. F. et al. Cytokine profile of patients with chronic immune thrombocytopenia affects platelet count recovery after Helicobacter pylori eradication // Br. J. Haematol. 2015. Т. 168, № 3. С. 421–428.

74. Kim B. J., Kim H. S., Jang H. J. et al. Helicobacter pylori Eradication in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Meta-Analysis of Randomized Trials // Gastroenterol. Res. Pract. 2018. Т. 2018. С. 6090878.

75. Ozelo M. C., Colella M. P., de Paula E. V. et al. Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira — 2018 // Hematol. Transfus. Cell Ther. 2018. Т. 40, № 1. С. 50–74.

76. Wang F., Liu J., Lv Z. Association of Helicobacter pylori infection with diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a meta-analysis of 39 studies involving more than 20,000 participants // Scand. J. Infect. Dis. 2013. Т. 45, № 12. С. 930–938.

77. Kim H. J., Kim Y. J., Lee H. J. et al. Systematic review and meta-analysis: Effect of Helicobacter pylori eradication on chronic spontaneous urticaria // Helicobacter. 2019. Т. 24, № 6. С. e12661.

78. Gu H., Li L., Gu M. et al. Association between Helicobacter pylori Infection and Chronic Urticaria: A Meta-Analysis // Gastroenterol. Res. Pract. 2015. Т. 2015. С. 486974.

79. Behrangi E., Mansouri P., Agah S. et al. Association between Helicobacter Pylori Infection and Alopecia Areata: A Study in Iranian Population // Middle East J. Dig. Dis. 2017. Т. 9, № 2. С. 107–110.

80. Yang S., Xia Y. P., Luo X. Y. et al. Exosomal CagA derived from Helicobacter pylori-infected gastric epithelial cells induces macrophage foam cell formation and promotes atherosclerosis // J. Mol. Cell. Cardiol. 2019. Т. 135. С. 40–51.

81. Sung K. C., Rhee E. J., Ryu S. H. et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and its association with cardiovascular risk factors in Korean adults // Int. J. Cardiol. 2005. Т. 102, № 3. С. 411–417.

82. Iwai N., Okuda T., Oka K. et al. Helicobacter pylori eradication increases the serum high density lipoprotein cholesterol level in the infected patients with chronic gastritis: A single-center observational study // PLoS One. 2019. Т. 14, № 8. С. e0221349.

83. Liu J., Wang F., Shi S. Helicobacter pylori Infection Increase the Risk of Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of 26 Studies Involving more than 20,000 Participants // Helicobacter. 2015. Т. 20, № 3. С. 176–183.

84. Tabata N., Sueta D., Akasaka T. et al. Helicobacter pylori Seropositivity in Patients with Interleukin-1 Polymorphisms Is Significantly Associated with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // PLoS One. 2016. Т. 11, № 11. С. e0166240.

85. Wan Z., Hu L., Hu M. et al. Helicobacter pylori infection and prevalence of high blood pressure among Chinese adults // J. Hum. Hypertens. 2018. Т. 32, № 2. С. 158–164.

86. Ramji D. P., Davies T. S. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets // Cytokine Growth Factor Rev. 2015. Т. 26, № 6. С. 673–685.

87. Kotsis V., Stabouli S., Papakatsika S. et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension // Hypertens. Res. 2010. Т. 33, № 5. С. 386–393.

88. Sun J., Rangan P., Bhat S. S. et al. A Meta-Analysis of the Association between Helicobacter pylori Infection and Risk of Coronary Heart Disease from Published Prospective Studies // Helicobacter. 2016. Т. 21, № 1. С. 11–23.

89. Tamura A., Fujioka T., Nasu M. Relation of Helicobacter pylori infection to plasma vitamin B_{12}, folic acid, and homocysteine levels in patients who underwent diagnostic coronary arteriography // Am. J. Gastroenterol. 2002. Т. 97, № 4. С. 861–866.

90. Kutluana U., Kilciler A. G. Is there a possible relationship between gastric intestinal metaplasia and systemic arterial stiffness? // Rev. Esp. Enferm. Dig. 2019. Т. 111, № 7. С. 500–506.

91. Szlachcic A., Sliwowski Z., Karczewska E. et al. Helicobacter pylori and its eradication in rosacea // J. Physiol. Pharmacol. 1999. Т. 50, № 5. С. 777–786.

92. Saleh P., Naghavi-Behzad M., Herizchi H. et al. Effects of Helicobacter pylori treatment on rosacea: A single-arm clinical trial study // J. Dermatol. 2017. Т. 44, № 9. С. 1033–1037.

93. Yang X. Relationship between Helicobacter pylori and Rosacea: review and discussion // BMC Infect. Dis. 2018. Т. 18, № 1. С. 318.

94. Gravina A., Federico A., Ruocco E. et al. Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea // United European Gastroenterol. J. 2015. Т. 3, № 1. С. 17–24.

95. Jørgensen A. R., Egeberg A., Gideonsson R. et al. Rosacea is associated with Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017. Т. 31, № 12. С. 2010–2015.

96. Yu M., Zhang R., Ni P. et al. Helicobacter pylori Infection and Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis // Medicina (Kaunas). 2019. Т. 55, № 10. С. 645.

97. Chen J., Xing Y., Zhao L. et al. The Association between Helicobacter pylori Infection and Glycated Hemoglobin A in Diabetes: A Meta-Analysis // J. Diabetes Res. 2019. Т. 2019. С. 3705264.

98. Wellen K. E., Hotamisligil G. S. Inflammation, stress, and diabetes // J. Clin. Invest. 2005. Т. 115, № 5. С. 1111–1119.

99. Li W., Minohara M., Su J. J. et al. Helicobacter pylori infection is a potential protective factor against conventional multiple sclerosis in the Japanese population // J. Neuroimmunol. 2007. Т. 184, № 1-2. С. 227–231.

100. Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Jaruvongvanich S. et al. Association between Helicobacter pylori infection and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis // Mult. Scler. Relat. Disord. 2016. Т. 7. С. 92–97.

101. Yao G., Wang P., Luo X. D. et al. Meta-analysis of association between Helicobacter pylori infection and multiple sclerosis // Neurosci. Lett. 2016. Т. 620. С. 1–7.

102. Strachan D. P. Hay fever, hygiene, and household size // BMJ. 1989. Т. 299, № 6710. С. 1259–1260.

103. Salama N. R., Hartung M. L., Müller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen Helicobacter pylori // Nat. Rev. Microbiol. 2013. Т. 11, № 6. С. 385–399.

104. Cossu D., Masala S., Cocco E. et al. Are Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis and Epstein-Barr virus triggers of multiple sclerosis in Sardinia? // Mult. Scler. 2012. Т. 18, № 8. С. 1181–1184.

105. Efthymiou G., Dardiotis E., Liaskos C. et al. Immune responses against Helicobacter pylori-specific antigens differentiate relapsing remitting from secondary progressive multiple sclerosis // Sci. Rep. 2017. Т. 7. С. 7929.

106. Lane C. A., Hardy J., Schott J. M. Alzheimer's disease // Eur. J. Neurol. 2018. Т. 25, № 1. С. 59–70.

107. Shindler-Itskovitch T., Ravona-Springer R., Leibovitz A. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Helicobacterpylori Infection and Dementia // J. Alzheimers Dis. 2016. Т. 52, № 4. С. 1431–1442.

108. Fu P., Gao M., Yung K. K. L. Association of Intestinal Disorders with Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // ACS Chem. Neurosci. 2020. Т. 11, № 3. С. 395–405.

109. Wang X. L., Zeng J., Yang Y. et al. Helicobacter pylori filtrate induces Alzheimer-like tau hyperphosphorylation by activating glycogen synthase kinase-3β // J. Alzheimers Dis. 2015. Т. 43, № 1. С. 153–165.

110. Kountouras J., Tsolaki F., Tsolaki M. et al. Helicobacter pylori-related ApoE 4 polymorphism may be associated with dysphagic symptoms in older adults // Dis. Esophagus. 2016. Т. 29, № 7. С. 842.

111. Doulberis M., Kotronis G., Thomann R. et al. Review: Impact of Helicobacter pylori on Alzheimer's disease: What do we know so far? // Helicobacter. 2018. Т. 23, № 1.

112. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M. A. et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems // Ann. Gastroenterol. 2015. Т. 28, № 2. С. 203–209.

113. Kountouras J., Zavos C., Polyzos S. A. et al. The gut-brain axis: interactions between Helicobacter pylori and enteric and central nervous systems // Ann. Gastroenterol. 2015. Т. 28, № 4. С. 506.

114. Deretzi G., Kountouras J., Polyzos S. A. et al. Gastrointestinal immune system and brain dialogue implicated in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases // Curr. Mol. Med. 2011. Т. 11, № 8. С. 696–707.

115. Deretzi G., Kountouras J., Grigoriadis N. et al. From the "little brain" gastrointestinal infection to the “big brain” neuroinflammation: a proposed fast axonal transport pathway involved in multiple sclerosis // Med. Hypotheses. 2009. Т. 73, № 5. С. 781–787.

116. Gavalas E., Kountouras J., Deretzi G. et al. Helicobacter pylori and multiple sclerosis // J. Neuroimmunol. 2007. Т. 188, № 1-2. С. 187–189.

117. Kountouras J., Tsolaki M., Gavalas E. et al. Relationship between Helicobacter pylori infection and Alzheimer disease // Neurology. 2006. Т. 66, № 6. С. 938–940.

118. Wang H., Liu X., Tan C. et al. Bacterial, viral, and fungal infection-related risk of Parkinson's disease: Meta-analysis of cohort and case-control studies // Brain Behav. 2020. Т. 10, № 3. С. e01549.

119. Dardiotis E., Tsouris Z., Mentis A. A. et al. H. pylori and Parkinson's disease: Meta-analyses including clinical severity // Clin. Neurol. Neurosurg. 2018. Т. 175. С. 16–24.

120. Caputi V., Giron M. C. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease // Int. J. Mol. Sci. 2018. Т. 19, № 6. С. 1689.

121. Dardiotis E., Sokratous M., Tsouris Z. et al. Association between Helicobacter pylori infection and Guillain-Barré Syndrome: A meta-analysis // Eur. J. Clin. Invest. 2020. Т. 50, № 5. С. e13218.

122. Mindel J. S., Rosenberg E. W. Is Helicobacter pylori of interest to ophthalmologists? // Ophthalmology. 1997. Т. 104, № 11. С. 1729–1730.

123. Baim A. D., Movahedan A., Farooq A. V. et al. The microbiome and ophthalmic disease // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2019. Т. 244, № 6. С. 419–429.

124. Saccà S. C., Vagge A., Pulliero A. et al. Helicobacter pylori infection and eye diseases: a systematic review // Medicine (Baltimore). 2014. Т. 93, № 28. С. e216.

125. Zeng J., Liu H., Liu X. et al. The Relationship Between Helicobacter pylori Infection and Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2015. Т. 56, № 9. С. 5238–5245.

126. Kountouras J., Mylopoulos N., Chatzopoulos D. et al. Eradication of Helicobacter pylori may be beneficial in the management of chronic open-angle glaucoma // Arch. Intern. Med. 2002. Т. 162, № 11. С. 1237–1244.

127. Daković Z., Vesić S., Vuković J. et al. Ocular rosacea and treatment of symptomatic Helicobacter pylori infection: a case series // Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat. 2007. Т. 16, № 2. С. 83–86.

128. Bagheri M., Rashe Z., Ahoor M. H. et al. Prevalence of Helicobacter pylori Infection in Patients with Central Serous Chorioretinopathy: A Review // Med. Hypothesis Discov. Innov. Ophthalmol. 2017. Т. 6, № 4. С. 118–124.

129. Saccà S. C., Pascotto A., Venturino G. M. et al. Prevalence and treatment of Helicobacter pylori in patients with blepharitis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006. Т. 47, № 2. С. 501–508.

130. Cotticelli L., Borrelli M., D'Alessio A. C. et al. Central serous chorioretinopathy and Helicobacter pylori // Eur. J. Ophthalmol. 2006. Т. 16, № 2. С. 274–278.

131. Saki N., Jahani M., Samarbaf A. et al. Correlation Between Tympanosclerosis and Helicobacter pylori // Jundishapur J. Microbiol. 2015. Т. 8, № 10. С. e16069.

132. Saki N., Nikakhlagh S., Modaress D. Incidence of oitis media with effusion in first grade students of ahwaz school // Sic. Med. J. 2005. Т. 4, № 3. С. 211–215.

133. Saki N., Nikakhlagh S., Ahmadi K. Comparison of PCR assay and culture for detecting bacteria in middle ear fluid of children with otitis media with effusion // Int. Adv. Otol. 2009. Т. 5, № 1. С. 31.

134. White D. R., Heavner S. B., Hardy S. M. et al. Gastroesophageal reflux and eustachian tube dysfunction in an animal model // Laryngoscope. 2002. Т. 112, № 6. С. 955–961.

135. Heavner S. B., Hardy S. M., White D. R. et al. Transient inflammation and dysfunction of the eustachian tube secondary to multiple exposures of simulated gastroesophageal refluxant // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2001. Т. 110, № 10. С. 928–934.

136. Megale S. R., Scanavini A. B., Andrade E. C. et al. Gastroesophageal reflux disease: its importance in ear, nose, and throat practice // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2006. Т. 70, № 1. С. 81–88.

137. Saki N., Samarbaf Zadeh A. R., Sheikhpour Jonaky R. et al. The prevalence rate of Helicobacter pylori infection in, chronic otitis media with effusion patients // Jundishapur J. Microbiol. 2014. Т. 7, № 3. С. e16069.

138. Ozcan C., Vayisoglu Y., Otag F. et al. Does Helicobacter pylori have a role in the development of chronic otitis media with effusion? A preliminary study // J. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2009. Т. 38, № 5. С. 526–531.

139. Wu Y., Yin S., Zhu H. et al. [Tympanosclerosis incidence among patients with chronic suppurative otitis media] // Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. 2006. Т. 20, № 22. С. 1016–1017.

140. Iriz A., Eryilmaz A., Gocer C. et al. Could Helicobacter pylori play a role in the aetiopathogenesis of tympanosclerosis? // J. Laryngol. Otol. 2011. Т. 125, № 11. С. 1121–1124.

141. Asaoka D., Nagahara A., Shimada Y. et al. Risk factors for osteoporosis in Japan: is it associated with Helicobacter pylori? // Ther. Clin. Risk Manag. 2015. Т. 11. С. 381–391.

142. Lin S. C., Koo M., Tsai K. W. Association between Helicobacter pylori infection and risk of osteoporosis in elderly Taiwanese women with upper gastrointestinal diseases: a retrospective patient record review // Gastroenterol. Res. Pract. 2014. Т. 2014. С. 814756.

143. Kakehasi A. M., Mendes C. M., Coelho L. G. et al. The presence of Helicobacter pylori in postmenopausal women is not a factor to the decrease of bone mineral density // Arq. Gastroenterol. 2007. Т. 44, № 3. С. 266–270.

144. Fotouk-Kiai M., Hoseini S. R., Meftah N. et al. Relationship between Helicobacter pylori infection (HP) and bone mineral density (BMD) in elderly people // Caspian J. Intern. Med. 2015. Т. 6, № 2. С. 62–66.

145. Moss S. F., Legon S., Davies J. et al. Cytokine gene expression in Helicobacter pylori associated antral gastritis // Gut. 1994. Т. 35, № 11. С. 1567–1570.

146. Yamaoka Y., Kita M., Kodama T. et al. Induction of various cytokines and development of severe mucosal inflammation by cagA gene positive Helicobacter pylori strains // Gut. 1997. Т. 41, № 4. С. 442–451.

147. Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P. et al. The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis // Helicobacter. 2007. Т. 12, прил. 2. С. 32–38.

148. Toyokawa T., Suwaki K., Miyake Y. et al. Eradication of Helicobacter pylori infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study // J. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Т. 25, № 3. С. 544–547.

149. Iijima K., Sekine H., Koike T. et al. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on the reversibility of acid secretion in profound hypochlorhydria // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Т. 19, № 11. С. 1181–1188.

150. Tilg H., Moschen A. R., Kaser A. et al. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts // Gut. 2008. Т. 57, № 5. С. 684–694.

Сведения об авторах

Сарсенбаева Айман Силкановна, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Адрес: 454021, г. Челябинск, ул. Островского, 81, ГБУЗ ОКБ № 3; тел. +7 351 742-82-57; электронная почта: kafedraterapii@mail.ru

Домрачева Екатерина Владимировна, канд. мед. наук, гастроэнтеролог ООО «Гастроэнтерологическая практика Уфимцева К.А.»
Электронная почта: gastro74@mail.ru

В помощь авторам статей

Оформление

Название статьи должно быть компактным не в ущерб информативности.

Кроме названия, в *шапке статьи* (см. ниже) надо указать Ф. И. О. авторов, их должности, ученые степени, а также полные наименования и местоположение учреждений, которые авторы представляют.

Шапка, **аннотация** и **список ключевых слов** к статье предоставляются на русском и английском языках. Не советуем полагаться на сервисы автоматического перевода. Аутентичные термины и обороты вы сможете почерпнуть из англоязычных источников по тематике вашего исследования.

Если вы используете сокращения, не являющиеся общеупотребительными и интуитивно понятными, обязательно расшифруйте их при первом использовании в тексте статьи.

Список литературы составляется в соответствии с действующим стандартом библиографических списков. При его подготовке, а также при составлении перечня ключевых слов и определении УДК статьи вам помогут работники библиотеки.

Перед отправкой материалов в редакцию не забудьте воспользоваться сервисом проверки правописания, который имеется в каждом современном текстовом редакторе. Для получения подсказки, как включить этот сервис на вашем рабочем месте, обычно достаточно клавиши F1.

Комплектация пакета документов к отсылке в редакцию

Статьи и все необходимые материалы к ним готовятся в электронном виде и присоединяются к письму, отсылаемому ответственному секретарю на почту Lenaqriq@rambler.ru. В соответствующий пакет документов обязательно входят два текстовых файла:

1. Файл статьи, включая:

		Язык	Объем
Шапка	УДК	Код	По факту
	Название статьи	Русск.	По факту
		Англ.	
	Ф. И. О., должности и ученые степени авторов; полные наименования и местоположение учреждений, которые они представляют	Русск.	По факту
		Англ.	
	Аннотация (*англ.* Abstract)	Русск.	≈ 1000 знаков
		Англ.	≈ 1000 знаков
	Ключевые слова (*англ.* Keywords)	Русск.	≤ 5 слов
		Англ.	≤ 5 слов
	Текст статьи	Русск.	
	Библиография	На языке источников	

2. Отдельный файл-справка об авторах, включая:

Данные	Язык	Требования
Ф. И. О. (полностью)	Русск.	Указывается для каждого автора
Должность		
Место работы		
Электронная почта		
Полная контактная информация (включая адрес и телефон)		По первому автору

Рекомендации по объему основного текста статьи, включая библиографию, приблизительные. Для своего удобства при подсчете листажа вы можете ориентироваться на следующий набор параметров: Times New Roman 12 pt, интервал между строками — единица, между абзацами — «Авто» или 0. Впрочем, не будет большой беды, если шрифт окажется Arial: в данном случае содержание гораздо важнее формы.

3. Файлы таблиц, графиков, изображений и других иллюстраций к статье.

Все **таблицы и графики**, подготовленные в Excel и других приложениях Microsoft Office, должны быть включены в отсылаемый пакет документов **наряду** с файлом статьи.

Соответственно, вам не обязательно владеть передовой техникой их «внедрения» (*англ.* embedding) в документы Word. Достаточно вписать рядом с заголовком иллюстрации (табл.1, рис. 2 и т. п.) название соответствующей закладки (*англ.* sheet) или графика (*англ.* chart) в высланном вами файле Excel.

Поскольку цвета при черно-белой печати передаются полутонами серого, обязательно проверьте, как выглядят и насколько читаемы и различимы ваши графики, схемы и фотографии в печатном варианте.

Изображения, добавленные в статью (фотографии, сканы, скриншоты и пр.), также присоединяются к письму в виде **отдельных файлов** соответствующих форматов (BMP, PNG, JPG, GIF).

ISSN 2412-5741