

# Лечащий Врач

Medical Journal

16+

Медицинский научно-практический журнал № 6 2021



## ПЕДИАТРИЯ



## НУТРИЦИОЛОГИЯ

- Идиопатическая ходьба на носках и гетерозиготная мутация в гене *NDGR1*
- Синдром прорезывания молочных зубов • Диетотерапия при инфекционных болезнях • Колики у младенцев • Пробиотики в практике гастроэнтеролога
- Ведение детей с сердечно-сосудистой патологией
- Питание как фактор программирования здоровья • Гиперхолестеринемия — маркер изучения пищевого поведения • Роль питания в патогенезе акне

### Репортаж

- В России запустили производство первых в мире комбинированных тестов

### Актуальная тема

- Состояние цитокиновой системы при тяжелой форме COVID-19

### Клинические исследования

- Эффективность лечения больных острой ВИЧ-инфекцией

### Событие

- Обзор симпозиума: нозологические особенности повреждения миокарда • Обзор конференции «Мировая медицина в повседневной практике» • Многогранная гиперурикемия: современные подходы к диагностике

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных  
Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

### Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

ISSN 1560 5175



21006

# Medical Journal Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

## УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Оформить подписку на научно-практический журнал «Лечащий врач» легко:

— в каталоге Почты России (Индекс П1642)

— на сайте издательства на физическое или юридическое лицо

<https://www.lvrach.ru/subscribe/>

## ТЕМЫ НОМЕРОВ:

01 Педиатрия  
Уронефрология

02 Кардиология  
Ангиология  
Гастроэнтерология  
Гепатология

03 Эндокринология  
Гинекология

04 Аллергология  
Ревматология

05 Психоневрология  
Дерматовенерология

06 Педиатрия  
Нутрициология

07 Кардиология  
Ангиология  
Ревматология

08 Гастроэнтерология  
Гепатология

09 Уронефрология  
Педиатрия  
Неонатология

10 Бронхопульмонология  
ЛОР-заболевания  
Психоневрология

11 Дерматовенерология  
Инфекции  
Вакцинопрофилактика

12 Гинекология  
Эндокринология



## Научно-практический журнал «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»

- издаётся с 1998 года;
- с 2008 года решением Президиума Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) включён в список ведущих рецензируемых научных журналов;
- префикс DOI 10.51793;
- издание занимает 63 место из 445 в рейтинге SCIENCE INDEX по тематике «Медицина и здравоохранение» (входящие в перечень ВАК);
- двухлетний импакт-фактор журнала с учётом цитирования из всех источников составляет 0,458;
- научно-практические статьи для врачей общей практики, терапевтов, педиатров, узких специалистов;
- 12 выпусков в год.

Реклама 16+

Отдел подписки и распространения: [xpress@osp.ru](mailto:xpress@osp.ru)

# Лечащий Врач

№ 6 июнь 2021

16+

**ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Анатолий Анатольевич Стремоухов, д. м. н., профессор

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Елена Ольгертовна Гируцкая, Lvrach@osp.ru

**ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР**

Марина Чиркова

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Ирина Ковалева

**КОРРЕКТОР**

Наталья Данилова

**КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА**

Татьяна Кыртикова

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854

E-mail: pract@osp.ru

http://www.lvrach.ru

**ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ**

Галина Блохина

**РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА**

Денис Самсонов

**УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ**

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя:

127254, город Москва,

пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, комн. 13

Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82

© 2021 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

ISSN печатной версии — 1560 5175

ISSN электронной версии — 2687 1181

Дата выхода в свет — 16.06.2021 г.

**Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК**

Журнал включен в Научную электронную библиотеку

и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ),

имеет импакт-фактор.

Подписные индексы:

Каталог «Подписные издания»,

официальный каталог Почты России — П1642

**РЕКЛАМА**

Светлана Иванова, тел.: (499) 703-18-54 (доб. 341), lana@osp.ru

Юлия Патронова, тел.: (499) 703-18-54, patronova@osp.ru

**МАРКЕТИНГ**

Полина Коротун, marketing@osp.ru

Отпечатано в ООО «РИММИНИ»

г. Нижний Новгород, ул. Красноезвездная ул, дом № 7а, оф.3

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

**Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.**

Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов

от авторов принадлежат редакции. Редакция оставляет за собой право

на корректуру, редактуру и сокращение текстов. Редакция не несет

ответственности за содержание рекламных материалов. Полное или частичное

воспроизведение или размножение каким бы то ни было способом материалов,

опубликованных в настоящем издании, допускается только с письменного

разрешения «Издательства «Открытые Системы».

Иллюстрации — Adobe Stock.

**ПРЕЗИДЕНТ**

Михаил Борисов

**ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР**

Галина Герасина

**КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР**

Татьяна Филина



Дорогие коллеги!

Долгожданное ослабление карантинных мер привело к проведению большого количества мероприятий. Посетить их все, чтобы быть в курсе актуальных событий и новостей, чрезвычайно сложно. Поэтому мы взяли на себя смелость опубликовать в номере сразу несколько обзоров конференций и симпозиумов. Также в этом номере нам показалось актуальным уделить много внимания нутритивным статусам как взрослых, так и маленьких пациентов, ведь педиатрия — одна из главных тем выпуска.

*С уважением,  
главный редактор  
Елена Ольгертовна Гируцкая*



# Лечащий Врач

Июнь 2021, № 6

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

## Новости

## News

## Педиатрия

## Pediatry



Достижения, события, факты .....5

Achievements, developments, facts. ....5

Идиопатическая ходьба на носках и гетерозиготная мутация в гене **NDGR1**:  
2 клинических случая/ Д. Помарино, Дж. Р. Трен, А. А. Емелина .....7Idiopathic toe walking and heterozygous mutation in the **NDGR1** gene:  
2 clinical cases/ D. Pomarino, J. R. Tren, A. A. Emelina .....7Как облегчить синдром прорезывания молочных зубов у младенцев/  
Д. В. Ковалёв, И. В. Ковалёва .....9

How to relieve teething syndrome in babies/ D. V. Kovalev, I. V. Kovaleva .....9

Диетотерапия при инфекционных болезнях у детей/ А. А. Плоскирева .....14

Diet therapy for infectious diseases in children/ A. A. Ploskireva .....14

Колики у младенцев: современные подходы к ведению пациентов/  
С. Б. Крутихина, Е. А. Яблокова, М. А. Кудряшова, Е. В. Борисова,  
Е. Ю. Полотнянко .....18Colic in infants: modern approaches to patient management/ S. B. Krutikhina,  
E. A. Yablokova, M. A. Kudryashova, E. V. Borisova, E. U. Polotnyanko. ....18Роль пробиотиков в коррекции нарушений желудочно-кишечного тракта  
у детей/ Д. А. Хавкина, П. В. Чухляев, Т. А. Руженцова .....22The role of probiotics in the correction of the gastrointestinal disorders  
in children/ D. A. Khavkina, P. V. Chukhlaev, T. A. Ruzhentsova .....22Комплексный подход к тактике ведения детей с кардиоваскулярной  
патологией/ М. А. Бабайкина, О. Б. Гордеева, Н. В. Федорова, Н. Д. Вашакмадзе,  
Н. В. Журкова, О. Я. Смирнова, Л. С. Намазова-Баранова .....27An integrated method of management for children with cardiovascular  
pathology/ M. A. Babaykina, O. B. Gordeeva, N. V. Fedorova, N. D. Vashakmadze,  
N. V. Zhurkova, O. Ya. Smirnova, L. S. Namazova-Baranova. ....27

Спящий Амур Караваджо болен?/ Т. Кирсанова .....34

Caravaggio's Sleeping Cupid is sick?/ T. Kirsanova .....34

В России запустили производство первых в мире комбинированных  
тестов .....36

Russia has launched the production of the world's first combined tests .....36

## Репортаж

## Reportage

## Нутрициология

## Threpsology



## Актуальная тема

## Topical theme

## Клинические

## исследования

## Clinical trials

## Событие

## Event

## Alma mater

**Питание как фактор программирования здоровья (обзор литературы)/**

А. А. Вялкова, С. В. Плотникова, Л. С. Зыкова, О. К. Любимова, Л. М. Гордиенко, И. В. Зорин, А. И. Мещерякова .....37

**Nutrition as a factor of health programming (literature review)/**

A. A. Vyalkova, S. V. Plotnikova, L. S. Zyкова, O. K. Lyubimova, L. M. Gordienko, I. V. Zorin, A. I. Meshcheryakova .....37

**Гиперхолестеринемия как маркер изучения пищевого поведения**

**взрослого населения/** Р. Э. Чобанов, Я. Г. Гаджиева, К. А. Бабаев .....41

**Hypercholesterolemia — as a marker of the study of nutritional behaviour in the elderly population/**

R. E. Chobanov, Ya. G. Hajiyeva, K. A. Babayev .....41

**Роль питания в патогенезе акне/**

З. Ш. Гараева, Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, Г. И. Мавлютова, Л. Г. Ибрагимова .....44

**The role of nutrition in the pathogenesis of acne/**

Z. Sh. Garaeva, L. A. Yusupova, E. I. Yunusova, G. I. Mavlyutova, L. G. Ibragimova .....44

**Состояние цитокиновой системы у больных с тяжелой формой COVID-19/**

А. А. Гришаева, Ж. Б. Понежева, М. Д. Чанышев, А. А. Плоскирева, И. А. Маннанова, Н. И. Алешина, В. Б. Ченцов, С. В. Краснова .....48

**The state of the cytokine system in patients with severe COVID-19/**

A. A. Grishaeva, Zh. B. Ponezheva, M. D. Chanyshv, A. A. Ploskireva, I. A. Mannanova, N. I. Aleshina, V. B. Chentsov, S. V. Krasnovav .....48

**Оценка эффективности лечения больных острой ВИЧ-инфекцией с использованием в схеме антиретровирусной терапии элсульфавирина/**

Я. С. Ульянова, Д. В. Капустин, Е. И. Краснова, В. В. Проворова, Н. И. Хохлова .....52

**Assessment of efficiency of treatment of patients with acute HIV infection with use in the scheme of antiretroviral therapy elsulfavirin/**

Ya. S. Ulyanova, D. V. Kapustin, E. I. Krasnova, V. V. Provorova, N. I. Khokhlova .....52

**Нозологические особенности повреждения миокарда: обзор симпозиума/**

Е. О. Гируцкая .....56

**Nosological features of myocardial injury: an overview of the symposium/**

E. O. Girutskaya .....56

**Обзор Второй международной конференции «Мировая медицина**

**в повседневной практике»/** И. В. Ковалёва, Н. Д. Фоменко .....60

**Review of the Second International Conference «World Medicine in Everyday Practice»/**

I. V. Kovaleva, N. D. Fomenko .....60

**Многогранная гиперурикемия: современные подходы к диагностике начиная с бессимптомной стадии и выбору стратегии лечения/**

И. В. Ковалёва .....64

**Multifaceted hyperuricemia: modern approaches to diagnosis from the**

**asymptomatic stage and the choice of treatment strategy/** I. V. Kovaleva .....64

**Последипломное образование .....72****Postgraduate education .....72**

## Редакционный совет / Editorial board

**З. Ш. Ашуров / Z. Sh. Ashurov**, д. м. н., профессор, директор РСНПМЦ Наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ТМА, Ташкент, Узбекистан

**Н. И. Брико / N. I. Briko**, д. м. н., профессор, академик РАН, академик РАМТН, академик МАИ, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

**А. Л. Вёрткин / A. L. Vertkin**, д. м. н., профессор, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва

**И. Н. Денисов / I. N. Denisov**, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра общей врачебной практики ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

**М. И. Дубровская / M. I. Dubrovskaya**, д. м. н., профессор, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

**Н. В. Зильберберг / N. V. Zilberberg**, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУ СО УрНИИДВИИ, Екатеринбург

**А. В. Караулов / A. V. Karaulov**, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра клинической иммунологии и алергологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

**В. Н. Кузьмин / V. N. Kuzmin**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

**О. М. Лесняк / O. M. Lesnyak**, д. м. н., профессор, кафедра семейной медицины СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

**И. В. Маев / I. V. Maev**, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ЛФ МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

**Г. А. Мельниченко / G. A. Melnichenko**, д. м. н., профессор, академик РАН, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ, Москва

**Т. Е. Морозова / T. E. Morozova**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

**Л. С. Намазова-Баранова / L. S. Namazova-Baranova**, д. м. н., профессор, академик РАН, НЦЗД РАН, ННПЦЗД МЗ РФ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

**Е. Л. Насонов / E. L. Nasonov**, д. м. н., профессор, академик РАН, НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

**Г. И. Нечаева / G. I. Nechaeva**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины ОмГМУ, Омск

**Г. А. Новик / G. A. Novik**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

**В. Н. Прилепская / V. N. Prilepskaya**, д. м. н., профессор, НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова МЗ РФ, Москва

**В. И. Скворцова / V. I. Skvortsova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, Москва

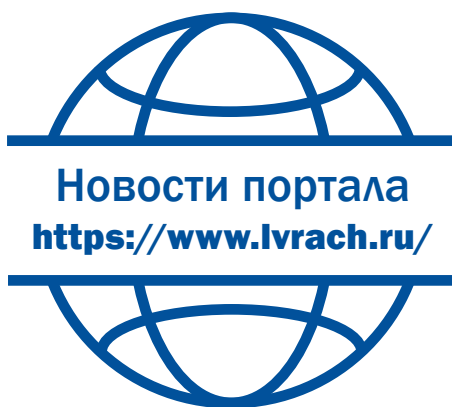
**А. Г. Чучалин / A. G. Chuchalin**, д. м. н., профессор, академик РАН, РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

**Н. Д. Юшук / N. D. Yuschuk**, д. м. н., профессор, академик РАН, МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

## Состав редакционной коллегии /

### Editorial team:

М. Б. Анциферов / M. B. Antsiferov (Москва)  
О. И. Аполихин / O. I. Apolikhin (Москва)  
Н. Г. Астафьева / N. G. Astafieva (Саратов)  
В. А. Ахмедов / V. A. Akhmedov (Омск)  
З. Р. Ахмедов / Z. R. Akhmedov (Махачкала)  
С. В. Бельмер / S. V. Belmer (Москва)  
Е. Б. Башнина / E. B. Bashnina (С.-Петербург)  
Т. А. Бокова / T. A. Bokova (Москва)  
Н. В. Болотова / N. V. Bolotova (Саратов)  
Ю. Я. Венгеров / Yu. Ya. Vengerov (Москва)  
Г. В. Волгина / G. V. Volgina (Москва)  
Ю. А. Галлямова / Yu. A. Gallyamova (Москва)  
Н. А. Геппе / N. A. Geppe (Москва)  
И. В. Друк / I. V. Druk (Омск)  
Т. М. Желтикова / T. M. Zheltikova (Москва)  
И. В. Зорин / I. V. Zorin (Оренбург)  
С. Н. Зоркин / S. N. Zorkin (Москва)  
С. Ю. Калинин / S. Yu. Kalinchenko (Москва)  
Г. Н. Кареткина / G. N. Karetkina (Москва)  
Е. П. Карпова / E. P. Karpova (Москва)  
Е. Н. Климова / E. N. Klimova (Москва)  
Н. Г. Колосова / N. G. Kolosova (Москва)  
П. В. Колхир / P. V. Kolkhir (Москва)  
Е. И. Краснова / E. I. Krasnova (Новосибирск)  
М. Л. Кукушкин / M. L. Kukushkin (Москва)  
Я. И. Левин / Ya. I. Levin (Москва)  
М. А. Ливзан / M. A. Livzan (Омск)  
Е. Ю. Майчук / E. Yu. Maichuk (Москва)  
А. А. Мамедов / A. A. Mamedov (Москва)  
Д. Ш. Мачарадзе / D. Sh. Macharadze (Москва)  
С. Н. Мехтеев / S. N. Mekhteev (С.-Петербург)  
О. Н. Минускин / O. N. Minushkin (Москва)  
Ю. Г. Мухина / Yu. G. Mukhina (Москва)  
Ч. Н. Мустафин / Ch. N. Mustafin (Москва)  
А. М. Мкртумян / A. M. Mkrtumyan (Москва)  
С. В. Недогода / S. V. Nedogoda (Волгоград)  
С. И. Овчаренко / S. I. Ovcharenko (Москва)  
А. Ю. Овчинников / A. Yu. Ovchinnikov (Москва)  
В. А. Ревякина / V. A. Revyakina (Москва)  
Е. Б. Рудакова / E. B. Rudakova (Москва)  
В. М. Свиштушкин / V. M. Svistushkin (Москва)  
А. И. Синопальников / A. I. Sinopalnikov (Москва)  
А. С. Скотников / A. S. Skotnikov (Москва)  
В. В. Смирнов / V. V. Smirnov (Москва)  
В. М. Студеникин / V. M. Studenikin (Москва)  
Ю. Л. Солдатский / Yu. L. Soldatsky (Москва)  
Т. В. Сологуб / T. V. Sologub (С.-Петербург)  
Г. Д. Тарасова / G. D. Tarasova (Москва)  
Л. Г. Турбина / L. G. Turbina (Москва)  
Н. В. Торопцова / N. V. Toroptsova (Москва)  
Е. Г. Филатова / E. G. Filatova (Москва)  
Н. В. Чичасова / N. V. Chichasova (Москва)  
М. Н. Шаров / M. N. Sharov (Москва)  
В. Ю. Шило / V. Yu. Shilo (Москва)  
Л. Д. Школьник / L. D. Shkolnik (Москва)  
П. Л. Щербаков / P. L. Scherbakov (Москва)  
Л. А. Щеплягина / L. A. Scheplyagina (Москва)  
П. А. Щеплев / P. A. Scheplev (Москва)



Новости портала

<https://www.lvrach.ru/>



**Про COVID.** Шведские врачи опубликовали отчет о самых распространенных длительных симптомах COVID (по срокам 8 мес наблюдения). Среди них ожидаемо оказались потеря обоняния и вкуса, диспноэ и усталость; 26% переболевших жаловались на по крайней мере 1 выраженный симптом, который длился более 2 месяцев, в сравнении с 9% из контрольной группы, а 11% участников инфицированной группы сообщали о как минимум одном симптоме, негативно влиявшем на работоспособность или качество жизни. Особого внимания заслуживает более интимный симптом. О нем сообщается в новом номере журнала *Andrology*. Авторы статьи указывают, что мужчинам, испытывающим резкое ухудшение или отмечающим начинающиеся симптомы эректильной дисфункции, следует рассмотреть карантинные меры или сдачу мазка на SARS-CoV-2, поскольку эта инфекция может стать запускающим триггером для начала дисфункции или перехода этого процесса в более тяжелые формы. В свою очередь пациенты, страдающие от этого состояния, должны рассматривать нарушение как признак, свидетельствующий о повышении риска инфицирования COVID-19.



**Про отношение к здоровью.** Пандемия COVID-19 изменила отношение к здоровью и телемедицине у миллионов: 69% респондентов вместо визита к врачу искали в онлайн информацию о здоровье и медицинские рекомендации; четверть доверила Google постановку диагноза на основании их симптомов. Но подавляющее большинство (83%) участников опроса искали информацию и после получения рекомендаций от врача, а 42% доверяло полученной информации даже больше, чем врачу. Под общим флагом снижения «фармакологической нагрузки» можно отметить исследование JAMA об отсут-

ствии преимуществ промежуточных доз антикоагулянтов в сравнении со стандартными профилактическими дозами в рутинной клинической практике у пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии.



**Хорошая новость о вакцинации.**

Представлена первая в истории вакцина от злокачественных опухолей головного мозга. Она продемонстрировала увеличение выживаемости, безопасность и возможность запуска необходимых иммунных реакций в опухолевой ткани.



**Изучение плацебо-эффекта.**

Результаты потрясающего по дизайну исследования плацебо на примере синдрома раздраженного кишечника показали, что «честное» (open-label) плацебо может быть таким же эффективным, как и его «классический» вариант, что имеет важное клиническое и научное значение в контексте изучения висцеральных и соматических болевых синдромов. Меняет ли плацебо-эффект обработку и формирование информации о боли или же он скорее изменяет отношение к уже сформировавшемуся болевому ощущению? Для ответов на эти вопросы рекомендуем ознакомиться с новостью о метаанализе, опубликованном в *Nature Communications*, о нейронных механизмах плацебо-эффекта.

## Портреты врачей в галерее фотографии



В Галерее классической фотографии в Москве прошла фотовыставка «Врачи в халатах. Лицом к пациенту». Это проект Фонда борьбы с лейкемией.

На выставке представлены фотографии 10 врачей-онкологов. Каждый портрет сопровождается рассказом о становлении в профессии и взаимодействии с пациентами и их родными.



**Актуальная информация о деменции.**

Нападки исследователей на переработанное красное мясо не заканчиваются: в новой работе американские ученые пришли к выводу, что ежедневное употребление 25 г переработанных мясных продуктов (эквивалент одного ломтика бекона) ассоциировано с 44% повышением риска развития деменции. Весомое подтверждение получила прежде описываемая только в сравнительно небольших исследованиях связь между травмой головы и риском развития деменции. Было показано, что даже одна травма может увеличивать риск развития деменции на протяжении всей жизни – при этом степень риска зависит от количества таких травм, а также то, что риск развития деменции после травмы выше среди женщин в сравнении с мужчинами. В работе из *JAMA*, напротив, был опровергнут широко распространенное убеждение, что физическая активность снижает риск когнитивных нарушений у пожилых. Авторы работы подчеркивают, что полученные результаты относятся только к женщинам и для более глубокого понимания влияния регулярных физических упражнений на здоровье мозга требуется больше исследований.



**Искусственный интеллект как соавтор статьи.**

Технологии искусственного интеллекта все чаще становятся авторами важных открытий. В работе из *Nature Machine Intelligence* был представлен алгоритм определения потенциальных онкогенов, в том числе в ситуации, когда их ДНК не изменена. Так им удалось определить 165 прежде неизвестных онкогенов. Это открывает новые перспективы для разработки таргетной терапии в направлении персонализированной медицины в онкологии, а также в изучении новых биомаркеров. Пример еще одного успешного применения машинного обучения – прогнозирование рака желудка после эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Система оказалась эффективным инструментом в оценке риска развития рака желудка по стандартным вводным клиническим данным.

Подготовил Илья Левашов

Чтобы быть в курсе  
актуальной научной повестки,  
следите за новостями  
на портале «Лечащий врач»



## Как повысить качество жизни пациентов с ФОП?

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП), также известная как «болезнь второго скелета», — редчайшее генетическое заболевание (в среднем у одного из 2 миллионов). Мало кто из врачей первичного звена может вовремя распознать болезнь, направить пациента на генетическое обследование. По статистике, в России живут около 70 таких пациентов, однако есть вероятность, что людей с ФОП гораздо больше.

Заподозрить ФОП несложно: характерным признаком заболевания является искривление, укороченность или отсутствие больших пальцев на ногах новорожденного; эти деформации выявляются у более чем 90% пациентов. Обычно симптомы проявляются уже в первые годы жизни, но из-за трудности постановки диагноза болезнь может оставаться незамеченной вплоть до подросткового возраста.

## О спинальной мышечной атрофии

Включение спинальной мышечной атрофии (СМА) в национальную программу скрининга новорожденных и создание устойчивых механизмов финансирования лекарственного обеспечения взрослых пациентов названы приоритетными направлениями дальнейшего совершенствования медицинской помощи при СМА. Пилотная программа скрининга новорожденных на СМА стартовала во второй половине 2019 года. Ее задача — своевременно выявить младенцев с высоким риском развития этого тяжелого генетического заболевания. Программа проводится ФГБНУ «Медико-генетический науч-

ный центр им. академика Н. П. Бочкова» (МГНЦ) при поддержке компании «Рош» на базе ведущих перинатальных центров города Москвы. Вопрос раннего выявления СМА очень актуальный. В большинстве случаев заболевание диагностируется только после появления первых симптомов, когда в организме ребенка уже произошли необратимые изменения. Они приводят к слабости и атрофии мышц, отвечающих за движение конечностей, дыхание, глотание. В результате СМА является главной причиной генетически обусловленной смертности детей до 1 года. Неонатальный скрининг на СМА позволяет определить вероятность наличия генетической «поломки» уже в первую неделю жизни младенца, до появления первых симптомов.

## Новое в системной терапии псориаза у детей и подростков

Псориаз — тяжелое неинфекционное хроническое системное иммуноопосредованное заболевание, оказывающее негативное влияние на качество жизни пациента. В России, по данным независимых исследований, насчитывается около 3 миллионов пациентов. Треть всех случаев относится к детскому возрасту. Заболевание накладывает физическое и психологическое бремя на важный период формирования личности и организма ребенка.

Минздрав России одобрил лекарственный препарат с МНН секукинумаб (Козэнтикс) для лечения псориаза средней и тяжелой степени у детей в возрасте старше 6 лет и подростков, которым показана системная терапия. Одобрение Минздрава России основано на двух исследованиях III фазы, которые показали способность препарата

обеспечивать выраженное очищение кожных покровов, что значительно улучшает качество жизни пациентов. Изменения в качестве жизни оценивались с применением индекса качества жизни дерматологических пациентов детского возраста (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI). В группе детей с бляшечным псориазом среднетяжелой степени, получавших низкую дозу препарата Козэнтикс, уже на 12-й неделе 50% детей сообщили, что больше не испытывают негативного влияния симптомов псориаза на качество жизни.

## Улучшает качество жизни

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием и третьим по смертности среди злокачественных новообразований у мужчин. Тактика лечения варьируется от хирургического вмешательства до лекарственной терапии, включая антагонисты ЛГРГ, которые блокируют образование тестостерона, тем самым замедляя темп прогрессирования заболевания. Логичным исходом длительной андроген-депривационной терапии (АДТ) является то, что в итоге РПЖ приобретает черты резистентности к стандартной гормональной терапии. РПЖ, ограниченный областью данного органа и не распространяющийся в другие анатомические структуры и ткани — без метастазов, который, несмотря на АДТ, продолжает прогрессировать даже когда количество тестостерона в организме уменьшается до очень низкого уровня, диагностируется как кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ). В конечном итоге у пациентов с прогрессирующим нмКРРПЖ развиваются отдаленные метастазы, которые могут являться причиной болевого синдрома, патологических переломов и впоследствии привести к летальному исходу. Поэтому отсрочивание развития метастазов у пациентов с РПЖ — одна из важных задач для онкологов.

Новый препарат Нубека® (даролутамид) имеет особую химическую структуру молекулы и с высокой аффинностью ингибирует рост и дальнейшее распространение опухоли. Препарат Нубека® предназначен для терапии неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Пероральный ингибитор андрогеновых рецепторов 2-го поколения даролутамид значительно улучшил показатель выживаемости без метастазирования и общей выживаемости у мужчин с нмКРРПЖ.





## Идиопатическая ходьба на носках и гетерозиготная мутация в гене *NDGR1*: два клинических случая

Д. Помарино

Дж. Р. Трен

А. А. Емелина<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

*Praxis Pomarino, Гамбург, Германия*

**Резюме.** В данной статье приводится описание двух клинических случаев пациенток с ходьбой на носках. В рамках диагностики обеим пациенткам был проведен генетический тест на наследственную сенсомоторную нейропатию, который выявил у одной пациентки мутацию в гене *NDGR1* с редким вариантом *c.1022G>A*; *p.arg341His* (частота минорного аллеля < 0,01%), у другой пациентки обнаружен гетерогенный вариант *c.1053\_1082del* и *NM\_001135242.1 p.thr360\_gly369del*. Данные мутации ассоциированы с болезнью Шарко–Мари–Тута (тип 4D), но ни у одной из пациенток клинически не было обнаружено данной наследственной нейропатии, в то же время диагноз идиопатической ходьбы на носках также сомнителен, поскольку в обоих случаях потребовалось достаточно серьезное лечение. Поэтому разумно предположить, что обе пациентки ходят на цыпочках по генетической причине.

**Ключевые слова:** идиопатическая ходьба на носках, болезнь Шарко–Мари–Тута, мутация, ген *NDGR1*.

**Для цитирования:** Помарино Д., Трен Дж. Р., Емелина А. А. Идиопатическая ходьба на носках и гетерозиготная мутация в гене *NDGR1*: два клинических случая // *Лечащий Врач*. 2021; 6 (24): 7-8. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.001

## Idiopathic toe walking and heterozygous mutation in the *NDGR1* gene: 2 clinical cases

D. Pomarino, J. R. Tren, A. A. Emelina<sup>1</sup>

*Praxis Pomarino, Hamburg, Germany*

**Abstract.** This article describes two clinical cases of patients with tiptoe walking. As part of the diagnosis, both patients underwent a genetic test for hereditary sensorimotor neuropathy, which revealed in one patient a mutation in the *NDGR1* gene with a rare variant *c.1022G>A*; *p.arg341His* (minor allele frequency < 0.01%), in the other patient a heterogeneous variant *c.1053\_1082del* and *NM\_001135242.1 p.thr360\_gly369del* was detected. These mutations are associated with Charcot–Marie–Toute disease (type 4D), but none of the patients were clinically diagnosed with this hereditary neuropathy, while the diagnosis of idiopathic toe-walking is also doubtful, since in both cases quite serious treatment was required. Therefore, it is reasonable to assume that both patients walk on tiptoe for a genetic reason.

**Keywords:** idiopathic toe walking, Charcot–Marie–Toute disease, mutation, *NDGR1* gene.

**For citation:** Pomarino D., Tren J. R., Emelina A. A. Idiopathic toe walking and heterozygous mutation in the *NDGR1* gene: 2 clinical cases // *Lechaschy Vrach*. 2021; 6 (24): 7-8. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.001

**Т**ермин «идиопатическая ходьба на носках» (ИХН) описывает патологическое нарушение походки, которое характеризуется тем, что пациент большую часть времени ходит на передней части стопы, не перекатываясь через пятку [1].

При дифференциальной диагностике для полноценной терапии данной аномалии должны быть исключены неврологические или ортопедические заболевания, которые также могут способствовать появлению ходьбы на носках. Если у пациента не удастся определить клиническую причину ходьбы на носках, выставляется диагноз «идиопатическая ходьба на носках» [2]. Однако, на наш взгляд, данный термин может приводить к ложному убеждению, что ИХН не представляет собой медицинскую проблему и исчезает сама по себе. В то же время ранее нами при генетическом тестировании были выявлены причинные мутации аномалий походки без неврологических или ортопедических заболеваний [3].

В данной работе приводится описание двух клинических случаев пациенток, не связанных между собой родством, у которых наблюдается выраженная ходьба на носках, требующая лечения, и мутации в гене *NDGR1*. Соответствующие клинические детали и результаты генетического тестирования описаны ниже.

### Клинический случай № 1

Для лечения ярко выраженной ходьбы на носках в праксис обратились родители пациентки А., 2 лет. Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности и вторых родов. Беременность и роды протекали без осложнений. На момент рождения вес — 3200 г, рост — 51 см. Период новорожденности и младенческий возраст — без особенностей.

Пациентка начала уверенно ходить в 18 мес, демонстрируя с самого начала экстремальную ходьбу на носках, которая иногда переходила в ходьбу на кончиках пальцев. Аномальная походка наблюдалась в 100% от всего времени ходьбы. В остальном — анамнез без особенностей, рост и развитие

<sup>1</sup> Контактная информация: info@ptz-pomarino.de

соответствовали возрастным нормам. Родители пациентки не являются кровными родственниками.

При осмотре была обнаружена тяжелая форма двусторонней ходьбы на носках.

Клинико-неврологическое исследование выявило затрудненное движение на носках с обеих сторон при эквинусной стопе, отчетливо повышенный тонус икроножных мышц с обеих сторон и подвижность верхнего голеностопного сустава при оценке с помощью нейтрально-нулевого метода — 0-0-40° справа и 0-10-40° слева при сгибании и разгибании колена. Походка была быстрой, при этом контакт пятки с полом отсутствовал, вместо этого девочка частично ходила на кончиках пальцев ног.

Верхние конечности — без отклонений. Позвоночник, тазобедренные и коленные суставы также в норме.

Ахиллово сухожилие укорочено с двух сторон, в области, расположенной над ахилловым сухожилием, отчетливо виден V-образный знак.

Мышечные рефлексы не изменены, симптом Бабинского — отрицательный, рефлекторные зоны в норме. Генетический тест на возможную наследственную моторно-сенсорную нейропатию как причину ходьбы на носках выявил изменение гена *NDRG1* на гетерозиготный вариант с.1022G>A; p.arg.341his. Частота минорного аллеля была сравнительно редкой и составляла < 0,01%, мутация была описана с неясным значением для аномалии походки из-за низкого уровня распознавания. Вариант наследуется как аутосомно-рецессивный признак.

Лечение высокой дозой ботулотоксина (100 ед./каждая нога), пирамидными стельками и ночными шинами не дало результатов, улучшение не наступило.

В возрасте трех лет пациентка была госпитализирована для хирургического лечения ходьбы на носках. Проведена операция по методу Ульзибата, после чего на обе конечности наложен гипс. На данный момент, согласно плану, начался послеоперационный период, который протекает без осложнений.

## Клинический случай № 2

Пациентка Т., 9 лет. Родители впервые обратились в праксис по поводу ходьбы девочки на носках. Ребенок от второй беременности, вторых родов. Во время первой беременности у матери наблюдался легкий тромбоз, поэтому в течение второй беременности также вводился гепарин. Роды в 41 нед, без осложнений. На момент рождения вес ребенка — 3450 г, рост — 50 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Впервые пошла девочка в возрасте 12 мес. С 3 лет возникла ходьба на носках, которая проявлялась в 80% от всего времени ходьбы.

Родители пациентки не являются кровными родственниками.

С 2 лет у ребенка отмечается ночной диурез. Жалобы на боли отсутствуют, однако отмечается быстрая утомляемость при ходьбе. Задержки развития не отмечено, соматической патологии не выявлено.

Генетическая причина ходьбы была заподозрена после осмотра ортопедом, педиатром, хирургом и неврологом и 24 сеансов физиотерапии, которые не привели к положительному результату. На обеих ногах выявлена заостренная пятка (*pes cavus*) и широкая передняя часть стопы, а также положительный V-знак над ахилловым сухожилием. Аномалий верхних конечностей не отмечено.

В поясничном отделе позвоночника обнаружен гиперлордоз 40°.

Девочка могла удерживать позу в положении на одной ноге в течение 1 секунды с обеих сторон.

В тесте на подвижность голеностопного сустава с помощью нейтрально-нулевого метода диапазон движений составил

0-0-50° вправо и влево при тыльном сгибании и 5-0-50° влево и вправо — при подошвенном. Других отклонений не было.

Генетическое тестирование обнаружило мутацию в гене *NDRG1* с гетерозиготным вариантом с.1053\_1082del и NM\_001135242.1 p.Thr360\_Gly369del. Частота минорного аллеля составила 0,13%.

Прогноз *in silico* был патогенным, мутация наследуется как аутосомно-рецессивный признак.

Пациентка успешно прошла терапию с применением пирамидальных стелек и ночных ортезов для иммобилизации. Через 8 недель лечения частота ходьбы на носках составила 20% от всего времени ходьбы.

## Обсуждение

Функция гена *NDRG1* описана как имеющая отношение к росту, хотя он может функционировать как сигнальный белок при разделении клеток и играть роль в периферической нервной системе [4]. Известна связь гена *NDRG1* с наследственной сенсомоторной нейропатией — болезнью Шарко—Мари—Тута типа 4D [5]. Заболевание характеризуется мышечной слабостью, атрофией, двигательными и сенсорными нарушениями, деформацией стопы и широко распространенным развитием глухоты на третьем десятилетии жизни [6]. Симптомы в виде нарушения походки появляются в первом десятилетии жизни и усугубляются деформациями скелета стоп, при этом начало бега часто откладывается [7, 8]. Кроме того, Y. Okamoto и соавт. (2014) описали при данной патологии задержку двигательных навыков, нестабильную походку, а также *pes cavus*, молоткообразные пальцы стопы и когтистые кисти [9].

Отметим, что у обеих пациенток отсутствовала неврологическая симптоматика, ассоциированная с болезнью Шарко—Мари—Тута, в то же время диагноз ИХН также сомнителен, поскольку в обоих клинических случаях потребовалось достаточно серьезное лечение. Поэтому разумно предположить, что обе пациентки ходят на цыпочках по генетической причине.

## Заключение

Таким образом, в данной статье у двух пациенток впервые описана связь между выраженной ходьбой на носках и мутацией в гене *NDRG1* без установленной болезни Шарко—Мари—Тута. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Г-н Помарино является владельцем праксиса по лечению аномалий походки и разработчиком метода лечения ИХН. CONFLICT OF INTERESTS. Mr. Pomarino is the owner of gait abnormalities praxis and developer of method idiopathic toe walking.

## Литература/References

1. Ruzbarsky J. J., Scher D., Dodwell E. Toe walking: causes, epidemiology, assessment, and treatment // Curr Opin Pediatr. 2016; 28 (1): 40-46. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000302.
2. Pomarino D., Ramirez Lamas J., Martin S., Pomarino A. Literature Review of Idiopathic Toe Walking: Etiology, Prevalence, Classification, and Treatment // Foot Ankle Spec. 2017; 10 (4): 337-342. DOI: 10.1177/1938640016687370.
3. Pomarino D., Thren A., Morigeau S., Thren J. The Genetic Causes of Toe Walking in Children // Genetics and Molecular Biology Research. 2018; 2 (9): 1-5.
4. Kalaydjieva L., Gresham D., Gooding R., Heather L., Baas F., de Jonge R., Blechschmidt K., Angelicheva D., Chandler D., Worsley P., Rosenthal A., King R. H., Thomas P. K. N-myc downstream-regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom // Am J Hum Genet. 2000; 67 (1): 47-58. DOI: 10.1086/302978.
5. NLM, 2019. Clinvar. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/639524/> [Accessed 28 June 2020].

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

# Как облегчить синдром прорезывания молочных зубов у младенцев

Д. В. Ковалёв<sup>\*, \*\*</sup>, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Ковалёва<sup>\*\*\*, 1</sup>

<sup>\*</sup> ГБУЗ НПЦСМПД им. В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, Москва, Россия

<sup>\*\*</sup> ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>\*\*\*</sup> Журнал «Лечащий Врач», Москва, Россия

**Резюме.** Прорезывание зубов — это естественный физиологический процесс. Очень важно, чтобы он прошел без осложнений, которые могут привести к неправильному формированию постоянных зубов, нарушению прикуса, инфекциям и т. д. По статистике, лишь 30% младенцев более или менее спокойно переносят подобные моменты, а у 70% детей наблюдается так называемый синдром прорезывания зубов (в соответствии с МКБ-10 кодируется как K00.7), который сопровождается рядом неспецифических симптомов — повышением температуры тела, беспокойством ребенка, нарушением сна и аппетита, насморком, кашлем, рвотой, срыгиванием, жидким стулом. Поскольку симптомы неспецифичны, синдром прорезывания зубов — это всегда синдром исключения. Педиатр должен убедиться, что у ребенка нет ОРВИ, острой кишечной инфекции и ряда других патологических состояний вплоть до таких серьезных, как пневмония, пиелонефрит и острый менингит. Когда у врача есть уверенность в том, что имеющиеся симптомы связаны непосредственно с прорезыванием зубов, необходимо первым делом уменьшить боль в воспаленной десне. Ведь именно боль служит причиной плача, расстройства сна, ухудшения аппетита и других жалоб, снижающих качество жизни и самого младенца, и его родителей. Если боль и дискомфорт, связанные с прорезыванием зубов, не удалось облегчить немедикаментозными методами, может потребоваться терапия лекарственными средствами, в частности, применение стоматологического геля с лидокаином и цетилпиридиния хлоридом, который обладает обезболивающим эффектом и легкими антисептическими свойствами.

**Ключевые слова:** синдром прорезывания зубов, молочные зубы, десны, беспокойный ребенок, зуборезные средства, обезболивающий гель для десен, гель с лидокаином, стоматологический гель.

**Для цитирования:** Ковалёв Д. В., Ковалёва И. В. Как облегчить синдром прорезывания молочных зубов у младенцев // *Лечащий Врач*. 2021; 6 (24): 9-12. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.002

## How to relieve teething syndrome in babies

D. V. Kovalev<sup>\*, \*\*</sup>, I. V. Kovaleva<sup>\*\*\*, 1</sup>

<sup>\*</sup> V. F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia

<sup>\*\*</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>\*\*\*</sup> The Lechaschy Vrach Journal, Moscow, Russia

**Abstract.** Teething is a natural physiological process. It is very important that it passes without complications that can lead to improper formation of permanent teeth, malocclusion, infections, etc. According to statistics, only 30% of babies tolerate such moments more or less calmly, and 70% of children experience the so-called teething syndrome (in accordance with ICD-10 is coded as K00.7), which is accompanied by a number of nonspecific symptoms — fever, child anxiety, sleep and appetite disturbances, runny nose, cough, vomiting, regurgitation, loose stools. Because the symptoms are nonspecific, teething syndrome is always a syndrome of exclusion. The pediatrician must make sure that the child does not have ARVI, acute intestinal infection and a number of other pathological conditions, up to such serious ones as pneumonia, pyelonephritis and acute meningitis. When the doctor is confident that the existing symptoms are directly related to teething, the first step is to reduce the pain in the sore gums. After all, it is pain that causes crying, sleep disturbances, poor appetite and other complaints that reduce the quality of life for both the baby and his parents. If the pain and discomfort associated with teething cannot be relieved by non-drug methods, drug therapy may be needed, in particular, the use of a dental gel with lidocaine and cetylpyridinium chloride, which has an analgesic effect and mild antiseptic properties.

**Keywords:** teething syndrome, baby teeth, gums, restless baby, teether for teeth, pain relieving gum gel, lidocaine gel, dental gel.

**For citation:** Kovalev D. V., Kovaleva I. V. How to relieve teething syndrome in babies // *Lechaschy Vrach*. 2021; 6 (24): 9-12. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.002

**М**олочные зубы закладываются на 6-7 неделе внутриутробного развития [1]. У доношенного новорожденного коронки передних молочных зубов уже сформированы. После рождения начинают формироваться и расти их корни, а параллельно образуются

межальвеолярные перегородки. Затем участок десны атрофируется, и коронка первого резца выходит на поверхность [1, 2]. Обычно это происходит на шестом-восьмом месяце жизни ребенка, а к году у него уже насчитывается 8 зубов (по 4 резца сверху и снизу), к двум — 20 (2 резца, клык и 2 малых коренных на каждой половине челюсти вверх и вниз) [1, 3]. Чтобы узнать, сколько зубов положено иметь

<sup>1</sup> Контактная информация: kovalyova\_iv@mail.ru



ребенку в среднем к данному возрасту, можно свериться с табл. 1 или воспользоваться зубной формулой: число месяцев жизни минус шесть, то есть в 7 мес — один зуб, в 8 — два, в 9 — три и так далее [4]. Индивидуальный график появления зубов может сильно варьировать: у одних младенцев первый резец появляется на челюсти в 4 месяца и даже раньше, а у других — только к году [1, 5].

С опозданием прорезываются зубы у недоношенных, ослабленных, маловесных и часто болеющих детей, а также у страдающих рахитом. У здоровых младенцев позднее прорезывание зубов может быть вариантом генетической нормы, что подтверждается при сборе семейного анамнеза сроков прорезывания зубов у родителей и близких родственников [5].

В норме первым появляется один из нижних резцов, потом — еще один резец рядом, дальше следуют два верхних друг за другом, за ними боковые резцы в обратном порядке — сначала верхние, затем нижние, после этого — по одному коренному сверху и снизу, а между боковыми резцами и коренными зубами остается место для клыков (сначала растут верхние, затем нижние), и, наконец, прорезывается последняя пара коренных — снизу и сверху [1, 3]. Нарушение порядка прорезывания зубов может свидетельствовать об аномалиях эмбриогенеза, значительных отклонениях от нормального развития и требует пристального внимания за развитием ребенка со стороны педиатра [1, 5].

## Признаки синдрома прорезывания зубов

Прорезывание зубов — это естественный физиологический процесс [3]. Очень важно, чтобы он прошел без осложнений, которые могут привести к неправильному формированию постоянных зубов, нарушению прикуса, инфекциям и т. д. По статистике, лишь 30% младенцев более или менее спокойно переносят подобные моменты, а у 70% детей наблюдается синдром прорезывания зубов, который в соответствии с МКБ-10 кодируется как K00.7 и сопровождается рядом неспецифических симптомов — повышением температуры тела вплоть до гипертермии, беспокойством ребенка, нарушением сна и аппетита, насморком, кашлем, тошнотой, срыгиванием или рвотой, жидким стулом [3, 6]. По мнению А. Л. Заплатникова с соавт. (2018), ключевая роль в развитии различных симптомов синдрома прорезывания зубов принадлежит провоспалительным цитокинам (в десневой жидкости при первичном прорезывании зубов увеличивается концентрация интерлейкина-1, интерлейкина-2 и интерлейкина-8, а также фактора некроза опухоли α) [3]. Но поскольку симптомы синдрома прорезывания зубов неспецифичны, данный синдром — это всегда диагноз исключения [3]. Педиатр должен убедиться, что у ребенка нет острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ), острой кишечной инфекции (ОКИ) и ряда других патологических состояний вплоть до таких серьезных, как пневмония, пиелонефрит и острый менингит.

К синдрому прорезывания обычно относят слюнотечение (табл. 2) [1, 3]. Это самый ранний симптом, который встречается у всех детей в среднем с четырех месяцев жизни. Растущие зубы раздражают рецепторы слюнных желез, отсюда и гиперсали-

Таблица 2

**Основные симптомы синдрома прорезывания зубов (по А. Л. Заплатникову и соавт. [3]) / The main symptoms of teething syndrome (according to A. L. Zaplatnikov et al. [3])**

### Частые симптомы

- Слюнотечение
- Покраснение, набухание и болезненность десен
- Нарушение сна
- Раздражительность
- Плач
- Снижение аппетита
- Повышенная потребность ребенка в жевании (стремление грызть погремушки, зуборезные кольца и т. п.)
- Вялость/сонливость
- Ухудшение аппетита с возможным снижением массы тела

### Редкие симптомы

- Повышение температуры тела
- Учащение стула
- Заложенность носа, насморк
- Сосание пальца
- Тошнота и/или рвота, срыгивание

вация. Примерно через 8 недель после того, как она началась, обычно прорезывается первый зуб [1]. Ближе к этому событию появляется еще один признак прорезывания — ребенок все тянет в рот. Игрушка, ложка, пальчик, кулачок — все идет в дело, чтобы почесать раздраженную десну. Если она покраснела и выглядит отечной, посередине появился воспаленный бугорок, значит, в ближайшие дни ребенок обзаведется первым молочным зубом [1-3].

Будет ли процесс прорезывания первого и последующих зубов сопровождаться подъемом температуры, катаральными симптомами и жидким стулом, зависит от ряда факторов. У крепких, закаленных, спокойных детей со здоровой иммунной и устойчивой нервной системой процесс прорезывания зубов, как правило, проходит безболезненно [6-11]. У ослабленных младенцев с повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью реакция на прорезывание скорее всего будет более негативная — с беспокойством, плачем, нарушением сна и аппетита, что ведет к снижению неспецифического иммунитета и повышенному риску развития у ребенка ОРВИ и ОКИ [6-11]. В подобном случае лихорадка может быть следствием развивающегося инфекционного процесса, а не прорезывания зубов, что требует от педиатра четкой дифференциальной диагностики [1, 3, 12].

В такие моменты не рекомендуется вводить в рацион ребенка новые блюда прикорма, делать профилактические прививки и менять привычный режим жизни младенца. Матери следует больше держать его на руках (это успокаивает ребенка), отвлекать его игрушками и чаще прикладывать к груди [1, 13].

## Немедикаментозные средства

Первоочередная задача — уменьшить боль в воспаленной десне. Ведь именно боль является причиной плача, нарушения сна, ухудшения аппетита и других жалоб, снижающих качество жизни и самого младенца, и его родителей. Уменьшают неприятные ощущения охлаждаемые зуборезные кольца, или прорезыватели (грызунки) с водой или гелем внутри [14]. Прежде чем дать ребенку такое кольцо, его нужно подержать 10-15 минут в холодильнике (но не в морозильной камере!). Холод успокаивает боль и зуд в десне, уменьшает ее отечность [14].

Облегчает прорезывание зубов ежедневный массаж десен специальной щеткой с гибкой головкой и круглым ограничи-

Таблица 1

**Календарь прорезывания молочных зубов / Milk teeth teething calendar**

	Средние резцы	Боковые резцы	Клыки	Первые малые коренные	Вторые малые коренные
Нижние	6-8 мес	10-12 мес	18-20 мес	13-15 мес	22-24 мес
Верхние	8-9 мес	9-11 мес	17-19 мес	12-14 мес	21-23 мес

телем, как на соске. Его начинают делать заранее, как только у ребенка возникла гиперсаливация [1, 10]. Массаж можно производить и пальцем, обернутым стерильным бинтом. Для уменьшения болезненных ощущений у ребенка в момент прорезывания зуба, бинт предварительно смачивают в холодной воде [13].

### Препараты, применяемые при синдроме прорезывания

В клинической практике при прорезывании зубов применяются в основном препараты трех типов — гели с лидокаином (Калгель), гели с производными салициловой кислоты (Холисал) и гомеопатические препараты (Дантинорм Бэби и т. д.) в форме капель, гелей и таблеток [3, 6, 15].

**1. Гели с салицилатами.** Согласно рекомендациям Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of United States, FDA), а также Агентства по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA), препараты с производными салициловой кислоты не рекомендуются использовать у детей и подростков в связи с повышенным риском возникновения синдрома Рея [16, 17]. Данный синдром характеризуется быстропрогрессирующей энцефалопатией на фоне отека головного мозга и развитием острой печеночной недостаточности с угрозой летального исхода при приеме салицилатов на фоне лихорадки [18].

Британская Комиссия по лекарствам для человека (Commission on Human Medicines, CHM) еще в 2014 г. рекомендовала отказаться от применения оральных гелей с салицилатами у детей до 16 лет, а значит, и при прорезывании зубов у младенцев тоже [19]. В литературе описано развитие синдрома Рея у 20-месячного ребенка после использования геля для десен с холина салицилатом при прорезывании зубов [20]. Хотя эксперты MHRA не исключают, что в данном случае речь могла также идти об остром отравлении салицилатами, который ошибочно приняли за синдром Рея, в любом случае рекомендация не применять оральные топические гели с солями салициловой кислоты по-прежнему актуальна [19, 20]. Недаром же в разделе «Противопоказания» инструкции к применению Холисала говорится о необходимости проявлять осторожность при назначении данного препарата детям до одного года [17–21].

**2. Гомеопатические средства.** Эксперты FDA не рекомендуют использовать гомеопатические препараты, так как их эффективность и безопасность не доказана и они не являются лекарственными средствами [22]. Комиссия РАН по борьбе с лженаукой и фальсификацией научных исследований в «Меморандуме о лженаучности гомеопатии» также заявила о том, что «лечение сверхмалыми дозами различных веществ, применяемое в гомеопатии, не имеет научных оснований» [23]. Этот вывод опирается на тщательный анализ публикаций в научных изданиях, отчетов о клинических исследованиях, их обобщений и систематических обзоров. Комиссия предупреждает о том, что «принципы гомеопатии и теоретические объяснения механизмов ее предполагаемого действия противоречат известным химическим, физическим и биологическим законам, а убедительные экспериментальные подтверждения ее эффективности отсутствуют. Гомеопатические методы диагностики и лечения следует квалифицировать как лженаучные». В Меморандуме подчеркивается, что так называемые «принципы гомеопатии» являются по своей природе умозрительными догматическими утверждениями,

восходящими к протонаучному этапу развития физиологии и медицины».

По сути дела, гомеопатический препарат представляет собой плацебо, так как его получение основывается на принципе многократного (в сотни и даже тысячи раз) разведения действующего вещества, в результате чего не остается ни одной его молекулы в растворе вообще или же таких молекул оказывается слишком мало для осуществления заявленного эффекта. Следовательно, гомеопатические средства не способны бороться с болью и воспалением при прорезывании зубов и тем более не могут иметь накопительного/продолжительного эффекта. При этом эксперты Комиссии РАН по борьбе с лженаукой обращают внимание на то, что «гомеопатия не является безвредной: больные тратят значительные средства на недействующие препараты и пренебрегают средствами лечения с подтвержденной эффективностью» [23].

**3. Гели с лидокаином** также используются при прорезывании зубов. Примером такого геля может послужить Калгель. Будучи широко применяемым в медицине анестетиком, лидокаин снимает боль — основной симптом, беспокоящий ребенка, у которого режутся зубки. При этом доза лидокаина в препарате Калгель невелика (всего 0,33%) и одобрена к применению у младенцев в 2014 г. соответствующим Информационным письмом FDA в отличие от вязких растворов лидокаина с концентрацией более 2%: их использование у маленьких детей не рекомендуется из-за риска передозировки [24]. Что касается стоматологического геля Калгель, то при анализе пострегистрационных данных по этому препарату симптомов передозировки выявлено не было [25]. Калгель показан для облегчения боли и дискомфорта, связанных с прорезыванием зубов у детей начиная с 5-месячного возраста, если немедикаментозное лечение не обеспечило достаточного облегчения [25].

Калгель также содержит в своем составе цетилпиридиния хлорид, который обладает антисептическим эффектом и служит для профилактики развития бактериальных инфекций при прорезывании зубов [25, 26]. Профилактика инфекций важна, поскольку в период прорезывания зубов ребенок часто берет в рот руки, игрушки и т. д., что увеличивает риск подхватить инфекцию.

Калгель представлен в форме гидрофильного геля, который легко наносится на десны ребенка и не смывается слюной, способствуя локализации действия активных компонентов препарата и пролонгации фармакологического эффекта [25, 26]. При использовании стоматологического геля Калгель, как и при лечении любым другим препаратом, важно следовать инструкции к применению — в этом случае нежелательные реакции маловероятны [25, 26]. При необходимости Калгель применяют до 6 раз в день каждые 3 часа, используя до 7 дней — столько обычно длятся симптомы синдрома прорезывания [1–3, 6–11]. Как правило, они развиваются за 4 дня до появления краешка зуба над десной и стихают в течение 3 суток после этого [1–3, 6–11].

Препарат рекомендуется наносить чистым пальцем на воспаленный участок десны, взяв небольшое количество геля размером с горошину (0,2 г) [25]. Делать это следует после кормления, предварительно протерев десну от излишков слюны, чтобы избежать проглатывания. Если ребенок случайно проглотил или выплюнул нанесенный препарат, повторное смазывание десны производят спустя 3 часа [25]. Таким образом, уже с пяти месяцев — возраста начала прорезывания зубов — благодаря применению геля Калгель ребенок может получить значительное облегчение боли, зуда десен и других

неприятных ощущений, связанных с данным физиологическим процессом, что, безусловно, улучшит качество жизни и самого младенца, и его родителей в эти непростые моменты. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Фищев С. Б., Климов А. Г., Севастьянов А. В., Павлова С. Г., Орлова И. В., Рожкова М. Г. Строение и развитие зубочелюстной системы у детей. Учебное пособие для студентов стоматологического факультета. СПб: СПбГПМУ, 2019. С. 44. <http://library.gpmu.org/edoc/pdf/2019/file000259.pdf>. [Fishchev S. B., Klimov A. G., Sevast'yanov A. V., Pavlova S. G., Orlova I. V., Rozhkova M. G. Stroyeniye i razvitiye zubochelyustnoy sistemy u detey. Uchebnoye posobiye dlya studentov stomatologicheskogo fakul'teta. [The structure and development of the dentition in children. Textbook for students of the Faculty of Dentistry.] SPb: SPbGPMU, 2019. P. 44.]
2. Хоцевская И. А. Прорезывание зубов — чем помочь ребенку? // Ремедиум. 2014; 4. <https://remedium.ru/doctor/pediatrics/prorazyvanie-zubov-chem-pomoch-rebenku/>. [Khoshchevskaya I. A. Prorazyvaniye zubov — chem pomoch' rebenku? [Teething — how to help a child?] Remedium. 2014; 4.]
3. Заплатников А. Л., Касьянова А. Н., Майкова И. Д. Синдром прорезывания зубов у младенцев: новый взгляд на старую проблему // РМЖ. 2018; 5 (II): 68–71. [Zaplatnikov A. L., Kas'yanova A. N., Maykova I. D. Sindrom prorazyvaniya zubov u mladentsev: novyy vzglyad na staruyu problemu [Teething syndrome in infants: a new look at an old problem] RMJ. 2018; 5 (II): 68–71]
4. Электронный ресурс: <https://www.med-23.ru/stati/vse-o-molochnykh-zubakh/kogda-dolzhen-prorazyvatsya-zuby-u-rebenka/>. [Electronic resource <https://www.med-23.ru/stati/vse-o-molochnykh-zubakh/kogda-dolzhen-prorazyvatsya-zuby-u-rebenka/>.]
5. Электронный ресурс: <https://kdc-spb.ru/articles/kakie-naruseniya-vremeni-posledovatelnosti-prorazyvaniya-imeyutsya-u-zubov.html>. [Electronic resource <https://kdc-spb.ru/articles/kakie-naruseniya-vremeni-posledovatelnosti-prorazyvaniya-imeyutsya-u-zubov.html>.]
6. Богданова Н. А., Зуева Т. Е. Как помочь ребенку при прорезывании зубов? Новый взгляд на старую проблему // Медицинский совет. 2019; 11: 50–55. [Bogdanova N. A., Zuyeva T. Ye. Kak pomoch' rebenku pri prorazyvanii zubov? Novyy vzglyad na staruyu problemu [How to help a child with teething? A new look at the old problem] Meditsinskiy sovet. 2019; 11: 50–55.]
7. Metarpour M., Soltanimehr E., Eskandarian T. Signs and symptoms associated with primary tooth eruption: a clinical trial of nonpharmacological remedies // BMC Oral Health. 2015; 15: 88.
8. Massignan C., Cardoso M., Porporatti A. L. et al. Signs and symptoms of primary tooth eruption: a meta-analysis // Pediatrics. 2016; 137 (3): e20153501.
9. Ispas R. S., Mahoney E. K., Whyman R. A. Teething signs and symptoms: persisting misconceptions among health professionals in New Zealand // N Z Dent J. 2013; 109 (1): 2–5.
10. Noor-Mohammed R., Basha S. Teething disturbances; prevalence of objective manifestations in children under age 4 months to 36 months // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012; 17: 491–494.
11. Kiran K., Swati T., Kamala B. K., Jaiswal D. Prevalence of systemic and local disturbances in infants during primary teeth eruption: a clinical study // Eur J Paediatr Dent. 2011; 12: 249–252.
12. Электронный ресурс: <https://detpol6mag74.ru/stati-o-zdorove/prorazyvanie-zubov-u-detey-skolko>. [Electronic resource <https://detpol6mag74.ru/stati-o-zdorove/prorazyvanie-zubov-u-detey-skolko>.]
13. Захарова И. Н. с соавт. Может ли физиологический процесс прорезывания зубов у младенцев быть патологическим? // Медицинский совет. 2016; 1: 30–35. [Zakharova I. N. s soavt. Mozhet li fiziologicheskii protsess prorazyvaniya zubov u mladentsev byt' patologicheskim? [Could the physiological process of teething in babies be pathological?] Meditsinskiy sovet. 2016; 1: 30–35.]
14. Коробец А. Ю. Прорезыватель для зубов: какой лучше выбрать и как им пользоваться? Электронный ресурс: <https://azbukazubov.com/rebenok/prorazyvanie/prorazyvatel-dlya-zubov.html>. [Korobets A. Yu. Prorazyvatel' dlya zubov: kakoy luchshe vybrat' i kak im pol'zovat'sya? [Teether for teeth: which one is better to choose and how to use it?] Electronic resource <https://azbukazubov.com/rebenok/prorazyvanie/prorazyvatel-dlya-zubov.html>.]
15. McIntyre G. T., McIntyre G. M. Teething troubles? // British Dental Journal. 2002; 192: 251–255.
16. Food and Drug Administration. Raeye's syndrome warning // Federal Register. 2003; 68: 74. Thursday, Rules and Regulations.
17. Salicylate gel restrictions. <https://www.mims.co.uk/salicylate-gel-restrictions/ear-nose-and-throat/article/908812>.
18. Дидковский Н. А., Малашенкова И. К., Танасова А. Н. Ацетилсалициловая кислота и синдром Рея // РМЖ. 2004; 4: 222. [https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Acetilsalicylovaya\\_kislota\\_i\\_sindrom\\_Reya/](https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Acetilsalicylovaya_kislota_i_sindrom_Reya/). [Didkovskiy N. A., Malashenkova I. K., Tanasova A. N. Atsetilsalitsilovaya kislota i sindrom Reya [Acetylsalicylic acid and Reye's syndrome] RMJ. 2004; 4: 222. [https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Acetilsalicylovaya\\_kislota\\_i\\_sindrom\\_Reya/](https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Acetilsalicylovaya_kislota_i_sindrom_Reya/).]
19. Студеникин В. М. Прорезывание зубов у детей: современные представления. // Лечащий Врач. 2019; 1. <https://www.lvrach.ru/2019/01/15437181>. [Studenikin V. M. Prorazyvaniye zubov u detey: sovremennyye predstavleniya. [Teething in children: modern concepts.] The Lechaschi Vrach Journal. 2019; 1. <https://www.lvrach.ru/2019/01/15437181>.]
20. Oman T. K., Stewart M. C., Burns A., Lang T. F. Topical choline salicylates implicated in Reye's syndrome // BMJ. 2008; 336: 1376.
21. Холисал® стоматологический гель — инструкция по применению для взрослых. <https://www.holisal.ru/dlya-vzroslykh/instruktsiya/>. [Kholisal® stomatologicheskii gel' — instruktsiya po primeneniyu dlya vzroslykh. [Holisal® dental gel — instructions for use for adults.] <https://www.holisal.ru/dlya-vzroslykh/instruktsiya/>.]
22. Электронный ресурс: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-against-use-homeopathic-teething-tablets-and-gels>. [Electronic resource <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-against-use-homeopathic-teething-tablets-and-gels>.]
23. Комиссия РАН по борьбе с лженаукой. Меморандум № 2 (Гомеопатия) <http://klnran.ru/2017/02/memorandum02-homeopathy/>. [Komissiya RAN po bor'be s lzhenukouy. Memorandum № 2 (Gomeopatiya) [RAS Commission for Combating Pseudoscience. Memorandum No. 2 (Homeopathy)] <http://klnran.ru/2017/02/memorandum02-homeopathy/>.]
24. Информационное письмо FDA, 2014 г. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm402240.htm>. Обновлено 30.03.2020. [Informatsionnoye pis'mo FDA 2014 g. [FDA Information Letter 2014]
25. Инструкция по медицинскому применению препарата Калгель, РУ ПН015029/01, изменение № 3 от 17.08.2020. [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Kalgel' [Instructions for the medical use of the drug Kalgel] RU ПН015029/01, izmeneniye № 3 ot 17.08.2020.]
26. Соповская А. В., Сампиев А. М., Никуфорова Е. Б. Актуальные вопросы номенклатуры, состава и технологии стоматологических гелей // Современные проблемы науки и образования. 2015; 1 (часть 1). <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18828>. [Sopovskaya A. V., Sampiyev A. M., Nikiforova Ye. B. Aktual'nyye voprosy nomenklatury, sostava i tekhnologii stomatologicheskikh geley [Actual questions of the nomenclature, composition and technology of dental gels] Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015; 1 (chast 1). <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18828>.]



# Калгель

лидокаин + цетилпиридиния хлорид



ВСЕГО  
ОДИН ШАГ  
ДО УЛЫБКИ  
МАЛЫША<sup>1</sup>



КАЛГЕЛЬ – ЭТО СРЕДСТВО ДЛЯ ОБЛЕГЧЕНИЯ  
**БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ**  
ПРИ ПРОРЕЗЫВАНИИ ЗУБОВ  
У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 5 МЕСЯЦЕВ<sup>1</sup>



ДОЗА ЛИДОКАИНА 0,33%  
**ОДОБРЕНА FDA**  
ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ У МАЛЕНЬКИХ ДЕТЕЙ  
ПРИ ПРОРЕЗЫВАНИИ ЗУБОВ<sup>2</sup>

ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТА КАЛГЕЛЬ В СООТВЕТСТВИИ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ МАЛОВЕРОЯТНЫ<sup>1</sup>

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КАЛГЕЛЬ.** Регистрационный номер/дата одобрения: РУ ПН015029/01, изменение №3 от 17.08.2020. Торговое наименование препарата: Калгель/Calgel. Международное непатентованное название (МНН): Гупиридовое наименование: лидокаин + цетилпиридиния хлорид. Лекарственная форма: гель стоматологический. Показания к применению: препарат Калгель, гель стоматологический, показан для облегчения боли и дискомфорта, связанных с прорезыванием зубов у детей начиная с 5-месячного возраста, когда немедикаментозное лечение не обеспечило достаточного облегчения. Препарат Калгель, гель стоматологический также обладает слабым антисептическим действием. Противопоказания: Гиперчувствительность к лидокаину, другим амидным анестетикам, цетилпиридинию или любому другому компоненту препарата; редкая наследственная непереносимость фруктозы; детский возраст до 5-х месяцев. Важные предупреждения раздела «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»: не применимо. Способ применения и дозы: Для нанесения на слизистую оболочку. Небольшое количество геля размером с горошину (0,2 г) наносят чистым пальцем на воспаленный участок десны. Нанесение можно при необходимости повторить через 3 часа, при этом допускается применение не более 6 раз в сутки. Лечение должно быть прекращено сразу после разрешения симптомов. Препарат не следует применять более 7 дней. Родители или иные лица, осуществляющие присмотр за ребенком, должны обратиться за медицинской помощью, если состояние ребенка ухудшается во время лечения. В случае рвоты, слюноотделения или случайного проглатывания нанесение не следует повторять немедленно. При необходимости препарат можно нанести повторно через 3 часа. Побочные действия (указываются наиболее частые нежелательные явления и/или серьезные нежелательные явления): При применении препарата Калгель, гель стоматологический в соответствии с данной инструкцией по применению нежелательные реакции маловероятны. Тем не менее, были зарегистрированы единичные случаи гиперчувствительности к лидокаину после локальных инъекций у взрослых и детей в возрасте старше 12 лет. Гиперчувствительность, наблюдавшаяся в данных случаях, выражалась в виде локализованного отека, сопровождавшегося незначительным затруднением дыхания или генерализованной сыпью. Незначительное содержание ромашки в травяном ароматизаторе может вызывать аллергические реакции, что документально подтверждено. Гиперчувствительность к веществам, которые содержатся в ромашке, как правило, проявляется в виде затруднения дыхания у предрасположенных к атопии лиц. В случае возникновения любых нежелательных реакций необходимо прекратить применение препарата Калгель и обратиться к врачу за консультацией. Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Нарушения со стороны иммунной системы: Неизвестно: гиперчувствительность (в том числе дерматит). Общие расстройства и нарушения в месте введения: Неизвестно: раздражение в месте нанесения, в том числе покраснение кожи (эритема). Важные предупреждения раздела «Передозировка»: Цетилпиридиний. Проглатывание цетилпиридиния в больших дозах может вызвать желудочное расстройство и угнетение центральной нервной системы. Концентрации, при которых были отмечены симптомы передозировки, в 70 раз превышали концентрацию цетилпиридиния хлорида в данном препарате. Лидокаин. Системные токсические эффекты местных анестетиков (при любой форме применения) могут включать эффекты в отношении центральной нервной системы и сердца. При анализе постмаркетинговых данных по этому препарату не были выявлены симптомы передозировки. В случае возникновения симптомов передозировки необходимо прекратить применение препарата и обратиться к врачу. Важные предупреждения раздела «Взаимодействие с другими препаратами»: Отсутствуют данные о взаимодействии препарата Калгель, гель стоматологический с другими препаратами. Важные предупреждения раздела «Особые указания»: Не применять одновременно более одного препарата, содержащего лидокаин. Не следует превышать рекомендуемые дозы. Форма выпуска, условия отпуска из аптеки: Гель стоматологический 3,3 + 1,0 мг в тг. По 10г в алюминиевую тубу, покрытую изнутри лаком, с навинчивающимся пластмассовым колпачком. 1 туба вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. По рецепту.

**Список литературы:** 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Калгель, РУ ПН015029/01, изменение №3 от 17.08.2020; 2. Информационное письмо FDA 2014. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm402240.htm> \_обновлено 17.02.2021.  
FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

Необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата. Полная версия инструкции по медицинскому применению препарата может быть предоставлена по запросу. Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении на фоне применения продуктов GSK, пожалуйста, обратитесь по адресу: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37а, к. 4, БЦ «Арус II» - АО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг»; или телефону: +7 495 777-89-00, факс: +7 495 777-89-04; или по электронной почте: EAEU.PV4customers@gsk.com  
Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Реклама. PM-RU-CTL-ADVTF-210001, Февраль 2021

## Диетотерапия при инфекционных болезнях у детей

А. А. Плоскирева, доктор медицинских наук, профессор  
ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Резюме.** Изменение обмена веществ при инфекционных болезнях у детей характеризуется однотипностью метаболических сдвигов и обусловлено сочетанием значимого повышения потребности организма в энергии и белково-энергетических субстратах с толерантностью тканей к их усвоению. При этом тяжесть течения инфекции обуславливает развитие относительной нутритивной недостаточности. Нарушения обмена веществ, развивающиеся при инфекционных болезнях у детей, носят характер стереотипной стрессорной реакции, характеризующейся на фоне повышения потребностей организма в белково-энергетических субстратах развитием дисбаланса в обмене углеводов, белков и жиров. В статье рассмотрена проблема важности рационального питания у детей при инфекционных болезнях. Показано, что основными подходами к диетотерапии должны быть этапность, учет возраста ребенка и тяжести болезни. Одним из значимых аспектов профилактики негативного влияния инфекционного процесса и, например, антибактериальной терапии является назначение продуктов функционального питания, содержащих пробиотические компоненты.

**Ключевые слова:** функциональное питание ребенка, инфекционные болезни.

**Для цитирования:** Плоскирева А. А. Диетотерапия при инфекционных болезнях у детей // *Лечащий Врач*. 2021; 6 (24): 14-17. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.003

## Diet therapy for infectious diseases in children

A. A. Ploskireva

Central Research Institute of Epidemiology Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia

**Abstract.** The change in metabolism in infectious diseases in children is characterized by the same type of metabolic changes and is due to a combination of a significant increase in the body's need for energy and protein-energy substrates with tissue tolerance for their assimilation. At the same time, the severity of the course of the infection determines the development of relative nutritional deficiency. Metabolic disorders that develop in infectious diseases in children are in the nature of a stereotypical stress reaction, characterized by the development of an imbalance in the metabolism of carbohydrates, proteins and fats against the background of an increase in the body's needs for protein-energy substrates. The article deals with the problem of the importance of a balanced diet in children with infectious diseases. It is shown that the main approaches to diet therapy should be stages, taking into account the child's age and the severity of the disease. One of the significant aspects of preventing the negative impact of the infectious process and, for example, antibacterial therapy is the appointment of functional food products containing probiotic components.

**Keywords:** functional nutrition of a child, infectious diseases.

**For citation:** Ploskireva A. A. Diet therapy in children in infectious diseases // *Lechaschy Vrach*. 2020; vol. 24 (12): 14-17. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.003

**И**нфекционные болезни относятся к одной из самых частых патологий детского возраста. Болезнь ребенка — это всегда серьезное испытание для семьи, и одним из значимых вопросов, встающих перед родителями больного ребенка, является правильная организация питания. Инфекционный процесс затрагивает не только противоинфекционную защиту организма, но и значимо перестраивает работу всех органов и систем.

Изменение обмена веществ при инфекционных болезнях у детей характеризуется однотипностью метаболических сдвигов и обусловлено сочетанием значимого повышения потребности организма в энергии и белково-энергетических субстратах с толерантностью тканей к их усвоению. При этом тяжесть течения инфекции обуславливает развитие относительной нутритивной недостаточности, которую можно определить как «состоя-

ние, при котором наблюдается дисбаланс между потребностью и поступлением нутриентов, приводящее к кумулятивному дефициту энергии, белка или микронутриентов и способное оказывать негативное влияние на рост, развитие и другие важные функции и параметры» [1] (рис. 1). Развитие нутритивной недостаточности в первую очередь связано с развитием процессов гиперметаболизма, толерантности тканей к основным нутриентам и выраженного катаболизма белков.

Внедрение инфекционного агента является инициирующим фактором, запускающим в организме ребенка каскад реакций, включая выброс медиаторов системного воспаления, развитие «кислородного взрыва» и запуск неспецифических процессов, характерных для стрессорных реакций любой этиологии (травма, инфекция, ишемия, гипоксия). Нутритивный статус пациента при этом характеризуется комплексным нарушением обмена белков — в первую очередь за счет катаболизма, углеводов, липидов, усиленным расходом энергетических



запасов за счет углеводно-липидных резервов и распадом тканевых белков.

Нарушения углеводного обмена при инфекционных болезнях у детей тесно связаны с изменением протеинового обмена веществ и начинаются с повышения потребности в глюкозе как универсальном источнике энергии, что клинически может проявляться спонтанной гипергликемией. В первые сутки заболевания обеспечение возросших энергетических потребностей организма ребенка осуществляется за счет интенсивного гликогенолиза путем высвобождения глюкозы из гликогена, находящегося в клетках печени и мышц. Однако на фоне инфекционного процесса у детей запасы гликогена быстро истощаются и обмен веществ перестраивается в сторону глюконеогенеза, осуществляемого за счет катаболизма структурных белков. Процесс катаболизма белка сопровождается повышением уровня кетоновых тел в сыворотке крови и развитием нутритивной недостаточности белка у пациента. При этом отмечается отсутствие влияния вводимой извне глюкозы на процессы глюконеогенеза, а следовательно, и на процессы катаболизма [2]. Наиболее быстро и выражено данные патологические процессы происходят у детей первого года жизни (рис. 2).

Нарушения метаболизма липидов при инфекциях характеризуются активацией липолиза и увеличением окисления жиров. Параллельно этому выброс цитокинов, обусловленный инфекционным процессом, приводит к снижению утилизации тканями жирных кислот и триглицеридов за счет подавления

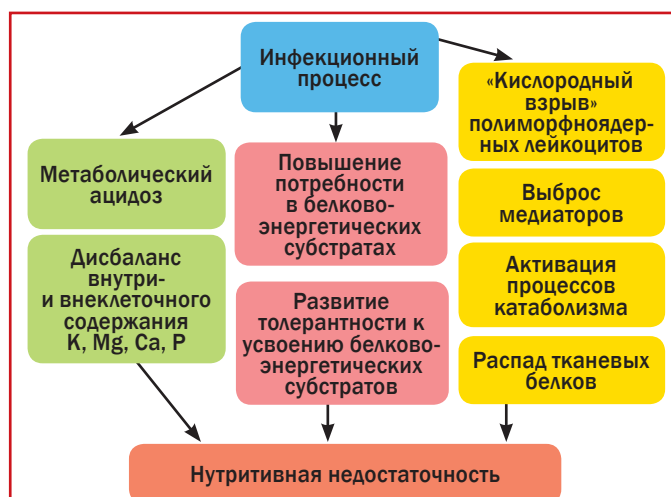


Рис. 1. Изменение обмена веществ при инфекционных болезнях у детей / Metabolic changes in infectious diseases in children

активности липопротеинлипазы, что способствует увеличению окисления липидов с высвобождением свободных жирных кислот.

Таким образом, нарушения обмена веществ, развивающиеся при инфекционных болезнях у детей, носят характер стереотипной стрессорной реакции, характеризующейся на фоне

**immuno baby**  
СПОСОБСТВУЕТ УКРЕПЛЕНИЮ ИММУНИТЕТА

**Витамины и минералы:**  
D<sub>3</sub>, Zn, ВВ-12™, Инулин

**Цинк (Zn)** стимулирует защитные силы организма

**Витамин D<sub>3</sub>** помогает усвоению кальция и работе иммунной системы

**Пробиотики (ВВ-12™) и инулин** способствуют работе пищеварительной системы

ВВ-12™, CHR, HANSEN ВВ-12™ принадлежит Chr. Hansen (A/S)  
Лучшим питанием для ребенка раннего возраста является грудное молоко. Перед введением прикорма необходимо проконсультироваться с педиатром. Продукт кисломолочный «ИММУНО БЭБИ» с черникой, ежевикой и земляникой, продукт кисломолочный «ИММУНО БЭБИ» с клубникой и бананом, продукт кисломолочный «ИММУНО БЭБИ» с яблоком и грушей, обогащенные пробиотиком, витаминно-минеральным премиксом и пробиотиками, для питания детей с 8 месяцев. Иммуно Бэби. На правах рекламы.

Кисломолочные напитки «ФрутоНяня Immuno Baby» разработаны специально для малышей старше 8 месяцев для поддержания защитных сил организма. Сочетание витаминно-минерального премикса Immuno Baby (Zn+ Витамин D<sub>3</sub>), пробиотика инулина и пребиотиков - ацидофильной палочки и бифидобактерий (ВВ-12™)\* способствует укреплению иммунитета ребенка.



повышения потребностей организма в белково-энергетических субстратах развитием дисбаланса в обмене углеводов, белков и жиров. Такие изменения обмена веществ требуют проведения адекватной диетотерапии.

Наиболее выраженные нарушения нутритивного статуса развиваются у детей при острых кишечных инфекциях. У больных наблюдаются анорексия, рвота, диарейный синдром, что может затруднять проведение диетотерапии. Практикуемые ранее «водно-чайные» паузы и голодные диеты являются недопустимой практикой, так как способствуют снижению адаптационного потенциала организма, противоинфекционной защиты и репаративных процессов [3, 4]. Энтеральное питание при острых кишечных инфекциях позволяет уменьшить дисбаланс нутритивного статуса больного ребенка, обеспечить повышение его иммунобиологической реактивности, способствует поддержанию микрофлоры кишечника и, как результат, сокращению сроков диареи [5].

При острых респираторных инфекциях у детей, особенно в случае проведения терапии антибактериальными лекарственными средствами, значение диетотерапии также является неоспоримым. В этой связи особую значимость приобретают продукты функционального питания, а для детей первого года жизни — смеси, содержащие пробиотики [6].

Главными принципами организации питания ребенка при острых инфекционных болезнях должны быть:

- этапность — развитие заболевания имеет стадийность (острый период, период репарации и реконвалесценции), и каждой стадии должны соответствовать определенные подходы к диетотерапии;
- учет возраста ребенка — для каждого возраста должны выбираться свои продукты и свои схемы их назначения;
- выбор тактики диетотерапии зависит от тяжести болезни.

Наиболее целесообразно тактику диетотерапии организовывать в три основных этапа. Первый этап соответствует острому периоду заболевания, когда отмечаются максимальные проявления заболевания, при этом на фоне возросших энергетических потребностей развиваются описанные выше метабо-

лические изменения. Наличие интоксикационного синдрома, лихорадочной реакции может приводить к тому, что ребенок начинает отказываться от пищи. В этой связи необходимо учитывать, что в остром периоде инфекции правильное питание является неотъемлемой частью лечения и во многом определяет сроки выздоровления. Наиболее оправданно на данном этапе, учитывая развитие катаболизма структурных белков, использовать в диетотерапии продукты, содержащие белок. Хорошо зарекомендовали себя как при острых кишечных инфекциях, так и при респираторных, кисломолочные продукты. Данные продукты питания существуют в формах, предназначенных для питания детей всех возрастных групп — включая детей первого года жизни. Кисломолочные продукты получают путем сквашивания молока молочнокислыми бактериями (кефирные грибки, лактобациллы, бифидобактерии), что позволяет рассматривать их как продукт функционального питания. Наличие молочной кислоты обуславливает бактерицидные свойства кисломолочных продуктов, что обеспечивает биоценоз-сберегающее влияние на микрофлору желудочно-кишечного тракта за счет подавления роста патогенных бактерий и газообразующей флоры, также доказано положительное влияние этих продуктов на секреторную функцию пищеварительных желез и перистальтику, доказаны их иммуномодулирующие свойства. Данные продукты можно рассматривать как менее аллергенные, и они могут применяться у детей в случае развития или наличия лактазной недостаточности (что становится актуальным при острых диареях) [7, 8].

Второй этап диетотерапии приходится на период репарации. Данный этап характеризуется уменьшением или исчезновением основных симптомов инфекции, появлением у ребенка аппетита. Однако следует учесть, что для восстановления требуется время, так как острая инфекция приводит к значительным изменениям в организме ребенка: иммунным, нарушениям обмена веществ, дестабилизации системы микробиоценоза не только желудочно-кишечного тракта, но и других эпителиев, особенно если проводилась антибактериальная терапия. Нарушение диеты в этот период может привести к формированию хронической патологии желудочно-кишечного тракта.

Третий этап диетотерапии направлен на постепенный переход к обычному для данного малыша питанию.

На втором и третьем этапах основными являются продукты функционального питания, содержание пробиотиков или пребиотиков. Сочетанное их применение в составе продукта питания (йогурт) доказало потенцирование действия каждого из компонентов. Так, в проведенном ранее исследовании у детей в возрасте от 8 до 18 месяцев после перенесенной острой респираторной инфекции, в терапии которых использовались антибактериальные лекарственные средства, в ежедневный рацион был включен питьевой йогурт, обогащенный *Bifidobacterium Lactis* (BB12) и инулином ФрутоНяня. Диетотерапия была назначена курсом на 3 месяца. По результатам исследования авторами было показано, что «включение йогуртов в рацион питания детей способствовало нормализации состава кишечной микробиоты после антибактериальной терапии, а также укреплению иммунитета за счет стимуляции синтеза защитных факторов — секреторного иммуноглобулина А и лизоцима» [9].

Важным компонентом диетотерапии у детей являются овощи и фрукты. В современных условиях практически в любое время



года на прилавках магазинов можно увидеть огромное разнообразие овощей и фруктов, в том числе привезенных из стран с тропическим климатом. В связи с этим перед родителями нередко встает вопрос, давать ли их своему ребенку. Большинство специалистов, в первую очередь аллергологов, детям до трех лет рекомендуют давать только овощи и фрукты, выращенные в том климате, где ребенок родился и живет. А применительно к нутритивной поддержке детей при острых инфекционных болезнях наиболее полезны продукты, которые содержат пектин (печеное яблоко, отварная морковь), так как обладают сорбционными свойствами и оказывают дезинтоксикационное действие.

Особого отношения заслуживают цитрусовые (апельсины, мандарины, лимоны, грейпфруты). Их полезные свойства несомненны — они являются источником витамина С и оказывают положительное влияние на иммунитет ребенка; содержат калий, магний, железо, необходимые для функционирования целого ряда систем организма человека, а также флавоноиды, обладающие антиоксидантным действием. Однако данные фрукты могут стать причиной аллергической реакции у ребенка, поэтому вводить их в рацион на фоне болезни не целесообразно. Если пациент ранее получал цитрусовые и у него не наблюдалось аллергических реакций, то использовать их в диетотерапии острых инфекционных болезней в стадии репарации и реконвалесценции можно, в том числе в виде соков.

В настоящее время промышленностью разработаны соко-содержащие продукты функционального питания, сочетающие в себе полезные свойства фруктовых соков и пребиотиков. Исследование переносимости, эффективности и безопасности применения такого продукта, выпускаемого АО «ПРОГРЕСС», в питании детей от 12 до 36 месяцев после острых респираторных инфекций, получавших антибактериальную терапию, показало, что у детей основной группы (30 пациентов), получавших после выписки из стационара соко-содержащий напиток, обогащенный инулином, кальцием, железом, витаминами С, Е, А и D<sub>3</sub>, по 130 мл 1 раз в сутки в течение 90 ± 1 дня (3 месяца), по сравнению с группой сравнения (дети не получали соко-содержащий продукт функционального питания) отмечалось снижение диспепсических расстройств, связанных с приемом антибактериальных препаратов. Также у детей данной группы было установлено повышение уровней секреторного иммуноглобулина А и лизоцима в кале [10].

В рацион питания после острых респираторных инфекций показано включать лук и зелень, так как они являются источниками природных фитонцидов. Орехи, при условии отсутствия аллергических реакций, могут стать источником белка в период репарации. Используемые в диетотерапии курага, изюм, бананы, яблоки, киви, айва, инжир, смородина, ежевика, облепиха, черника оказывают положительное влияние на дыхательную и сердечно-сосудистую системы, потенцируют работу почек и иммунной системы.

Таким образом, при выборе тактики диетотерапии острых инфекционных болезней у детей необходимо соблюдать этапность, используя на каждом из этапов продукты функционального питания, предназначенные для детей разного возраста.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Сорвачева Т. Н., Пырьева Е. А., Евдокимова Т. А. Недостаточность питания у детей раннего возраста. Принципы нутритивной поддержки: учебно-методическое пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2014. 43 с. ISBN 978-5-7249-2138-1.  
[Sorvacheva T. N., Pyr'yeva Ye. A., Yevdokimova T. A. Nedostatochnost' pitaniya u detey rannego vozrasta. Printsipy nutritivnoy podderzhki: uchebno-metodicheskoye posobiye. [Malnutrition in young children. Principles of Nutritional Support: Study Guide.] М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2014. 43 s. ISBN 978-5-7249-2138-1.]
2. Agus M. S. D., Jaksic T. Nutritional support of the critically ill child // Current Opinion in Pediatrics. 2002; 14: 470-481.
3. Горелов А. В., Усенко Д. В., Елзезова Л. И. Комплексная терапия острых кишечных инфекций у детей // Лечащий Врач. 2008; 4: 94-95.  
[Gorelov A. V., Usenko D. V., Yelzezoza L. I. Kompleksnaya terapiya ostrykh kishhechnykh infektsiy u detey [Complex therapy of acute intestinal infections in children] // The Lechaschi Vrach Journal. 2008; 4: 94-95.]
4. Горелов А. В., Милюткина Л. Н., Усенко Д. В. Лечение острых кишечных инфекций у детей: пособие для врачей. М.: ЦНИИ Эпидемиологии, 2003. 48 с.  
[Gorelov A. V., Milyutina L. N., Usenko D. V. Lecheniye ostrykh kishhechnykh infektsiy u detey: posobiye dlya vrachev. [Treatment of acute intestinal infections in children: a guide for doctors.] М.: TSNII Epidemiologii, 2003. P. 48.]
5. Churgay C. A., Aftab Z. Gastroenteritis in children: Part II. Prevention and management // Am Fam Physician. 2012; 85 (11): 1066-70. PMID: 22962878.
6. Ловердо Р. Г., Лещенко Л. П., Морозова Е. В., Раковская Р. Л., Тарасенко И. В., Калабанов Д. Ю. Роль функционального питания в коррекции диарейного синдрома у детей раннего возраста с острыми кишечными инфекциями // Вопросы детской диетологии. 2009; 3 (7): 66-69.  
[Loverdo R. G., Leshchenko L. P., Morozova Ye. V., Rakovskaya R. L., Tarasenko I. V., Kalabanov D. Yu. Rol' funktsional'nogo pitaniya v korrektsii diareynogo sindroma u detey rannego vozrasta s ostrymi kishhechnymi infektsiyami [The role of functional nutrition in the correction of diarrheal syndrome in young children with acute intestinal infections] // Voprosy detskoy diyetologii. 2009; 3 (7): 66-69.]
7. Бельмер С. В., Гасилина Т. В. Кисломолочные продукты в структуре здорового питания детей: иммунологические и метаболические эффекты // Вопросы практической педиатрии. 2009; 3 (4): 46-52.  
[Bel'mer S. V., Gasilina T. V. Kislomolochnyye produkty v strukture zdorovogo pitaniya detey: immunologicheskiye i metabolicheskiye efekty [Fermented milk products in the structure of healthy nutrition of children: immunological and metabolic effects] // Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2009; 3 (4): 46-52.]
8. Лукушкина Е. Ф., Кутилова Н. В., Нетребенко О. К. Кисломолочные смеси в питании грудных детей // Вопросы современной педиатрии. 2010; 1 (9): 136-141.  
[Lukushkina Ye. F., Kutilova N. V., Netrebenko O. K. Kislomolochnyye smesi v pitanii grudnykh detey [Fermented milk mixtures in the nutrition of infants] // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2010; 1 (9): 136-141.]
9. Borisova A. V., Shayarova M. V., Shishkina N. Yu. Functional food products: the relationship between the theory, the production and a consumer // New Technologies. 2021; 117: 21. DOI: 10.47370/2072-0920-2021-17-1-21-32.
10. Хавкин А. И., Ковтун Т. А., Макаркин Д. В., Волюнец Г. В., Кошкарлова Ю. А., Пенкина Н. А. Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности соко-содержащих напитков, обогащенных пребиотиком, минеральными веществами и витаминами, для питания детей раннего возраста (IV фаза) // Лечащий Врач. 2020; 9: 56-62.  
[Khavkin A. I., Kovtun T. A., Makarkin D. V., Volynets G. V., Koshkarova Yu. A., Penkina N. A. Rezul'taty prospektivnogo sravnitel'nogo otkrytogo randomizirovannogo issledovaniya po izucheniyu effektivnosti sokosoderzhashchikh napitkov, obogashchennykh prebiotikom, mineral'nymi veshchestvami i vitaminami, dlya pitaniya detey rannego vozrasta (IV faza) [Results of a prospective comparative open-label randomized study of the efficacy of juice drinks fortified with prebiotic, minerals and vitamins for the nutrition of young children (phase IV)] // The Lechaschi Vrach Journal. 2020; 9: 56-62.]

## Колики у младенцев: современные подходы к ведению пациентов

С. Б. Крутихина<sup>\*</sup>, <sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

Е. А. Яблокова<sup>\*</sup>, кандидат медицинских наук

М. А. Кудряшова<sup>\*</sup>, кандидат медицинских наук

Е. В. Борисова<sup>\*\*</sup>, кандидат медицинских наук

Е. Ю. Полотнянко<sup>\*\*</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>\*</sup> ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>\*\*</sup> УДКБ ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме.** Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта у младенцев и детей раннего возраста являются крайне распространенной проблемой, диагностика которых опирается на Римские критерии IV (четвертого пересмотра). Колики у младенца определенно повышают уровень стресса в семье, ухудшая качество жизни как родителей, так и ребенка. Под младенческими коликами понимаются повторяющиеся длительные периоды плача, беспокойство или раздражительность у младенцев до 5 месяцев. Патопизиология младенческих колик не полностью ясна. Для многих педиатров наблюдение за младенцами с коликами представляет проблему. Среди немедикаментозных техник можно использовать пеленание, убаюкивание с помощью шипящих звуков («ч-ш-ш-ш-ш...»), выкладывание ребенка на живот, укачивание, использование соски, а также применение газоотводной трубочки. В настоящее время активно исследуются возможности применения пробиотиков, например, *Lactobacillus reuteri*.

**Ключевые слова:** младенческие колики, плач, функциональные нарушения ЖКТ.

**Для цитирования:** Крутихина С. Б., Яблокова Е. А., Кудряшова М. А., Борисова Е. В., Полотнянко Е. Ю. Колики у младенцев: современные подходы к ведению пациентов // Лечащий Врач. 2021; 6 (24): 18-20. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.004

## Colic in infants: modern approaches to patient management

S. B. Krutikhina<sup>\*</sup>, <sup>1</sup>, E. A. Yablokova<sup>\*</sup>, M. A. Kudryashova<sup>\*</sup>, E. V. Borisova<sup>\*\*</sup>, E. U. Polotnyanko<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>\*\*</sup> University children's clinical hospital of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Abstract.** Functional disorders of the gastrointestinal tract in infants and young children are an extremely common problem, the diagnosis of which is based on the Rome IV criteria. Colic in an infant definitely increases family stress levels, impairing the quality of life for both the parent and the child. Infant colic refers to repeated, prolonged periods of crying, restlessness, or irritability in infants under 5 months of age. The pathophysiology of infant colic is not entirely clear. For many pediatricians, monitoring babies with colic is a challenge. Non-drug techniques include swaddling, prone positioning, rocking, as well as a gas tube. The possibilities of using probiotics, for example, *Lactobacillus reuteri*, are currently being actively explored.

**Keywords:** infant colic, crying, functional gastrointestinal disorders.

**For citation:** Krutikhina S. B., Yablokova E. A., Kudryashova M. A., Borisova E. V., Polotnyanko E. U. Colic in infants: modern approaches to patient management // Lechaschy Vrach. 2021; 6 (24): 18-20. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.004

**Ф**ункциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у младенцев и детей раннего возраста являются крайне распространенной проблемой и охватывают целый ряд нарушений, связанных с хроническими рецидивирующими симптомами со стороны ЖКТ без органических поражений [1]. Диагностика этих расстройств опирается на Римские критерии IV (четвертого пересмотра) [2].

Показатели распространенности младенческих колик широко варьируют в основном из-за использования различных определений в исследованиях. Изначально М. А. Вессель и его коллеги в 1954 г. определили младенческую колику как эпизоды плача более 3 часов в сутки более 3 дней в неделю в течение 3 недель у ребенка [3]. Причинами отказа от крите-

риев Весселя послужили слишком произвольное определение времени плача, сосредоточение внимания на количестве его эпизодов, а не на длительном, интенсивном и невыносимом для ребенка характере плача. Согласно Римским критериям IV для постановки диагноза младенческих колик должны присутствовать следующие признаки: повторяющиеся, длительные периоды плача, беспокойство или раздражительность, для которых не выявляется очевидных причин и которые невозможно устранить домашними методами; возраст младенца менее 5 месяцев на момент начала или прекращения симптомов; отсутствие признаков задержки физического развития, лихорадки и других заболеваний [4, 5].

Колики у младенца определенно повышают уровень стресса в семье, ухудшая качество жизни как родителей, так и ребенка. Также есть данные, что у младенцев с коликами

<sup>1</sup> Контактная информация: svetulkakru@gmail.com



возрастает риск абдоминальных болей в животе во взрослом возрасте [6].

Младенческие колики можно рассматривать как поведенческий феномен у детей в возрасте от 1 до 5 месяцев, который сопровождается длительными периодами безутешного плача и беспокойства. Плач возникает без видимой причины, чаще в вечернее время и связан с острыми болями в животе. Большинство исследователей отмечают отсутствие связи с видом вскармливания (грудное или искусственное) и полом [7-9]. Колики значительно чаще наблюдаются в первые 6 недель (17-25%) по сравнению с возрастом 8-9 (11%) и 10-12 (0,6%) недель [9].

Патофизиология младенческих колик не полностью ясна. Вероятно, колики провоцируются различными факторами: нарушениями регуляции нервных импульсов, непереносимостью белка коровьего молока, гастроэзофагеальным рефлюксом и другими нарушениями моторики ЖКТ, психосоциальными причинами (например, родительской тревогой) [10, 11]. В последние годы возрос интерес к роли микробиома в патофизиологии младенческих колик. Некоторые исследования показали, что измененная микробиота влияет на моторику кишечника и газообразование, приводя к коликам. В других исследованиях отмечено более низкое разнообразие микробиоты у младенцев с коликами по сравнению со здоровыми детьми [12]. В микробиоме детей с коликами выявлен более низкий уровень бифидобактерий и лактобактерий, в том числе видов, обладающих противовоспалительным действием. Напротив, в фекалиях детей с коликами выявлялось большее количество *Escherichia coli*, протеобактерий, способствующих газообразованию и воспалению [12, 13]. У мышей-реципиентов отмечалась висцеральная гипералгезия при введении ректальных клизм с фекальной микробиотой, взятых у детей с коликами [13]. Висцеральная гиперчувствительность может быть важным этиологическим фактором, аналогичные механизмы развития абдоминальных болей наблюдаются при синдроме раздраженного кишечника. Также необходимо учитывать тот факт, что в течение первых нескольких месяцев жизни у детей отмечается повышенная проницаемость слизистой оболочки (СО) кишечника, что позволяет большим молекулам поступать в кровь и способствовать развитию аллергических реакций (например, к белкам коровьего молока). Развитие барьерной функции СО ЖКТ происходит внутриутробно и постнатально, при этом на формирование кишечного барьера оказывает влияние множество факторов, включая гормоны, факторы роста, питательные вещества и микробиоту [7, 14].

### Ведение младенцев с коликами

Для многих педиатров наблюдение за младенцами с коликами представляет проблему, так как до сих пор не существует научно обоснованного подхода к лечению. Учитывая, что младенческие колики ослабевают начиная с трехмесячного возраста и исчезают в возрасте от 4 до 6 месяцев, очевидно, что любое лечебное воздействие должно иметь минимальный риск побочных эффектов [15].

В большинстве случаев педиатру необходимо успокоить родителей плачущего младенца, но некоторые родители переносят плач младенца хуже, чем другие. Поэтому профилактические мероприятия направлены на уменьшение плача и укрепление отношений между ребенком и семьей [5].

Среди немедикаментозных техник можно использовать пеленание, убаюкивание с помощью шипящих звуков («ч-ш-ш-ш-ш...»), выкладывание ребенка на живот, укачивание,

использование соски, а также применение газоотводной трубки [9, 16]. Матерям детей, находящихся на грудном вскармливании, следует рекомендовать низкоаллергенную диету, исключающую коровье молоко в течение двух недель. Если улучшения не наблюдается, элиминационную диету не продолжают. Однако младенческие колики не повод прекращать грудное вскармливание [17]. Детям, находящимся на искусственном вскармливании и без непереносимости белка коровьего молока, в качестве первой линии диетотерапии рекомендуют смеси с частичным гидролизом сывороточного белка, а также с пониженным содержанием лактозы, с пребиотическими олигосахаридами и пробиотиками [18].

На следующем этапе лечения младенцев с коликами можно рассматривать назначение препаратов симетикона, хотя в настоящее время недостаточно доказательств эффективности его использования при младенческих коликах [19].

При неэффективности вышеописанных методов рекомендуется стимуляция пассажа газов и дефекации с помощью газоотводной трубочки. Очень важно проводить данную процедуру аккуратно, чтобы не травмировать СО прямой кишки младенца. Перед началом процедуры младенцу проводят массаж живота поглаживающими движениями от боков к центру живота по часовой стрелке. Газоотводная трубочка Windi® имеет закругленный кончик и ограничитель, что позволяет ввести ее на нужную глубину до сфинктера, спазм которого препятствует самостоятельному выведению газов из кишечника, и при этом избежать слишком глубокого введения и травматизации СО [20]. Трубочка используется однократно, что высокогигиенично, а также не содержит латекса и пластика бисфенола А (BPA), что исключает аллергические реакции. Рекомендуется применять стимуляцию газоотводной трубочкой по необходимости, это не приводит к привыканию и нарушению акта дефекации. Эффективность и безопасность применения газоотводной трубочки Windi® была подтверждена в исследованиях [21].

В качестве дополнительных методов воздействия на младенческие колики рассматриваются пробиотики. *Lactobacillus reuteri* (штамм DSM 17938) в некоторых исследованиях показал хорошую эффективность и безопасность у детей, находящихся на грудном вскармливании: отмечалось снижение времени плача/беспокойства на 50% или более по сравнению с контрольной группой. Однако в других исследованиях у младенцев, получавших искусственное вскармливание, не был получен какой-либо ответ на терапию *L. reuteri* (DSM 17938) [22]. В исследованиях с применением пробиотика *Lactobacillus rhamnosus* GG положительных результатов не получено [23]. Ингибиторы протонной помпы, по данным исследований, не приносят никакого облегчения состояния у детей с коликами [24].

Таким образом, младенческие колики представляют собой полиэтиологическое функциональное нарушение деятельности ЖКТ у детей первых месяцев жизни. Задачи педиатра при ведении этой группы пациентов состоят прежде всего во внимательном отношении к состоянию ребенка, исключению возможной органической патологии, психологической поддержке родителей. В зависимости от интенсивности проявления колик у младенца нужны ухаживающие процедуры, правильная организация вскармливания, при необходимости — медикаментозная терапия. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Zeevenhooven J., Koppen I., Benninga M. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers // *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017; 20 (1): 1-13.
2. Benninga M. A., Faure C., Hyman P. E. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler // *Gastroenterology*. 2016; 150: 1443-1455.
3. Wessel M. A., Cobb J. C., Jackson E. B., et al. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic // *Pediatrics*. 1954; 14 (5): 421-435.
4. Пиманов С. И., Силивончик Н. Н. Римские IV рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств. М., 2016. [Pimanov S. I., Silivonchik N. N. Rimskie IV rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu funktsional'nykh gastroenterologicheskikh rasstroistv. [Rome IV Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Functional Gastroenterological Disorders] М., 2016. [In Russ.]]
5. Мелешкина А. В., Кудряшова М. А., Чебышева С. Н. Что важно знать о кишечных коликах у детей первых месяцев жизни // *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2018; 2: 38-42. DOI: 10.26442/2413-8460\_2018.2.38-42. [Meleshkina A. V., Kudryashova M. A., Chebysheva S. N. Chto vazhno znat' o kishhechnykh kolikakh u detey pervykh mesyatshev zhizni [What is important to know about intestinal colic in children of the first months of life] *Pediatriya (Pril. k zhurn. Consilium Medicum)*. 2018; 2: 38-42]. DOI: 10.26442/2413-8460\_2018.2.38-42.
6. Savino F., Castagno E., Bretto R., et al. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic // *Acta Paediatr Suppl*. 2005; 94 (449): 129-132.
7. Старостина Л. С., Яблокова Е. А. Особенности функционирования пищеварительной системы у детей раннего возраста: коррекция наиболее частых расстройств. РМЖ. 2017; 25 (19): 1335-40. [Starostina L. S., Iablokova E. A. Osobennosti funktsionirovaniia pishchevaritel'noi sistemy u detei rannego vozrasta: korrektsiia naibolee chastykh rasstroistv [Features of the functioning of the digestive system in young children: correction of the most common disorders] *RMZh*. 2017; 25 (19): 1335-40. (In Russi.)]
8. Johnson J. D., Cocker K., Chang E: Infantile Colic: Recognition and Treatment // *Am Fam Physician*. 2015; 92 (7): 577-582.
9. Daelemans S., Peeters L., Hauser B., Vandenplas Y. Recent advances in understanding and managing infantile colic. *F1000Research* 2018, 7 (F1000 Faculty Rev): 1426.
10. Milidou I., Søndergaard C., Jensen M. S., Olsen J., Henriksen T. B. Gestational age, small for gestational age, and infantile colic // *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2014; 28: 138-145.
11. Indrio F., Riezzo G., Raimondi F., Di Mauro A., Francavilla R. Gut motility alterations in neonates and young infants // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 57: S9-S11.
12. De Weerth C., Fuentes S., Puylaert P., de Vos W. M. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures // *Pediatrics*. 2013; 131: 550-558.
13. Pärtty A., Kalliomäki M., Endo A., et al. Compositional development of Bifidobacterium and Lactobacillus microbiota is linked with crying and fussing in early infancy // *PLoS One*. 2012; 7 (3): e32495.
14. Vandenplas Y., Benninga M., Broekaert I. et al. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies // *Acta Paediatr*. 2016; 105 (3): 244-252.
15. Zeifman D. M., St James-Roberts I. Parenting the Crying Infant // *Curr Opin Psychol*. 2017; 15: 149-154.
16. Тумова О. Н., Таран Н. Н. Кишечные колики у детей первых месяцев жизни: комплексное решение проблемы // *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2018; 1: 90-93. DOI: 10.26442/2413-8460\_2018.1.90-93. [Titova O. N., Taran N. N. Kishhechnyye koliki u detey pervykh mesyatshev zhizni: kompleksnoye resheniye problemy [Intestinal colic in children of the first months of life: a comprehensive solution to the problem] *Pediatriya (Pril. k zhurn. Consilium Medicum)*. 2018; 1: 90-93]. DOI: 10.26442/2413-8460\_2018.1.90-93.
17. Harb T., Matsuyama M., David M., et al. Infant Colic-What works: A Systematic Review of Interventions for Breast-fed Infants // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62 (5): 668-86.
18. Iacovou M., Ralston R. A., Muir J., et al. Dietary management of infantile colic: a systematic review // *Matern Child Health J*. 2012; 16 (6): 1319-1331.
19. Goldman M., Beaumont T. A real world evaluation of a treatment for infant colic based on the experience and perceptions of 4004 parents // *Br J Nurs*. 2017; 26 (5 Suppl 1): S3-S10.
20. Бокова Т. А. Уход за новорожденным: советы педиатра // *Лечащий Врач*. 2018; 6: 40-43. [Bokova T. A. Ukhod za novorozhdennym: soveti pediatria [Care of a newborn: advice from a pediatrician] *The Lechaschi Vrach Journal*. 2018; 6: 40-43.]
21. Pilot study Windi performed by Astra Tech AB – Report PDPS103.1.
22. Fatheree N. Y., Liu Y., Taylor C. M., et al. Lactobacillus reuteri for Infants with Colic: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial // *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016; 7 (1): 160-170.
23. Pärtty A., Lehtonen L., Kalliomäki M., et al. Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG therapy and microbiological programming in infantile colic: a randomized, controlled trial // *Pediatr Res*. 2015; 78 (4): 470-475.
24. Gieruszczak-Białek D., Konarska Z., Skórka A, et al. No effect of proton pump inhibitors on crying and irritability in infants: systematic review of controlled trials // *J Pediatr*. 2015; 166 (3): 767-770.



# Windi®

## ГАЗООТВОДНАЯ ТРУБОЧКА ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

### ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ ПРИ КОЛИКАХ

- **ЭФФЕКТИВНОСТЬ\***

при введении катетера газы выходят сразу, малыш успокаивается и лучше спит

- **ВЫСОКАЯ ГИГИЕНИЧНОСТЬ**

трубочка предназначена для одноразового использования

- **ШВЕДСКОЕ КАЧЕСТВО**

разработано и запатентовано в Швеции

- **СКРУГЛЕННЫЙ КОНЧИК**

исключает травмирование слизистой оболочки кишечника

- **ОГРАНИЧИТЕЛЬ ВВЕДЕНИЯ**

позволяет ввести трубочку до сфинктера, спазм которого мешает малышу самостоятельно вывести газы из кишечника



\*Pilot study Windi performed by Astra Tech AB – Report PDPS103.1  
Реклама. ИМН. Зарегистрировано в Росздравнадзоре.

[apteчка4kids.com](http://apteчка4kids.com)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ! НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



## Роль пробиотиков в коррекции нарушений желудочно-кишечного тракта у детей

Д. А. Хавкина

П. В. Чухляев

Т. А. Руженцова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук

ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Резюме.** В статье представлен обзор исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности пробиотиков в комплексной терапии нарушений желудочно-кишечного тракта у детей различного возраста. Отмечено, что ежедневное применение препаратов, содержащих *Lactobacillus reuteri protectis* в виде капель, растворенных в грудном молоке или смеси, существенно снижает длительность плача, увеличивает количество и качество дефекаций, снижает количество регургитаций. Кроме того, *L. reuteri protectis* обладают противовоспалительным, противомикробным и противовирусным действием, участвуют в цитомукопротекции за счет образования специфических биопленок на слизистой кишечника, а также продуцируют гамма-аминомасляную кислоту — основной нейрорегулятор моторной функции кишечника. Эти свойства обуславливают эффективность штамма в лечении и профилактике синдрома раздраженного кишечника, функциональной абдоминальной боли, а также гастрита и язвенной болезни, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. В большинстве исследований отмечена важная роль пробиотического штамма *L. reuteri* DSM 17938 (*protectis*) в коррекции функциональной дисфункции желудочно-кишечного тракта у детей различного возраста.

**Ключевые слова:** младенческие колики, пробиотики, регургитация, функциональные запоры, функциональные нарушения, *Lactobacillus reuteri protectis*, *L. reuteri* DSM 17938.

**Для цитирования:** Хавкина Д. А., Чухляев П. В., Руженцова Т. А. Роль пробиотиков в коррекции нарушений желудочно-кишечного тракта у детей // Лечащий Врач. 2021; 6 (24): 22-26. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.005

## The role of probiotics in the correction of the gastrointestinal disorders in children

D. A. Khavkina, P. V. Chukhlaev, T. A. Ruzhentsova<sup>1</sup>

Gabrichovsky research institute for epidemiology and microbiology, Moscow, Russia

**Abstract.** The article presents a review of studies devoted to the study of the effectiveness and safety of probiotics in the complex therapy of gastrointestinal disorders in children of various ages. It is noted that the daily use of drugs containing *Lactobacillus reuteri protectis* in the form of drops dissolved in breast milk, or a mixture, significantly reduces the duration of crying, increases the number and quality of defecation, reduces the number of regurgitations. In addition, *L. reuteri protectis* has anti-inflammatory, antimicrobial and antiviral effects, participates in cytomucoprotection due to the formation of specific biofilms on the intestinal mucosa, and also produces gamma-amino-butyric acid — the main neuroregulator of intestinal motor function. These properties determine the effectiveness of the strain in the treatment and prevention of irritable bowel syndrome, functional abdominal pain, as well as gastritis and peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori*. Most studies have noted the important role of the probiotic strain *L. reuteri* DSM 17938 (*protectis*) in the correction of functional gastrointestinal dysfunction in children of various ages.

**Keywords:** functional constipation, functional disorders, infant colic, *Lactobacillus reuteri protectis*, *L. reuteri* DSM 17938, probiotics, regurgitation.

**For citation:** Khavkina D. A., Chukhlaev P. V., Ruzhentsova T. A. The role of probiotics in the correction of the gastrointestinal disorders in children // Lechaschy Vrach. 2021; 6 (24): 22-26. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.005

**К**оррекция нарушений функции желудочно-кишечного (ЖКТ) тракта у детей раннего возраста (от 0 до 2 лет) — одна из наиболее частых задач в практике педиатра. Это обусловлено отсутствием сформированной ферментативной системы, незрелостью

иммунного ответа, особенностями морфологии и нейрорегуляции. Для качественного расщепления белков, жиров и углеводов, синтеза биогенных аминов, стимуляции глюконеогенеза необходимо функционирование представителей нормальной микрофлоры — бифидо- и лактобактерий, что было показано по результатам проведенных исследований [1, 2]. Доказательная база по эффективности и безопас-

<sup>1</sup> Контактная информация: ruzhencova@gmail.com

ности применения пробиотических препаратов при различных вариантах дисфункции ЖКТ у детей огромна. Их применяют как в виде монотерапии, так и в составе схем комплексного лечения и профилактики антибиотик-ассоциированной диареи, синдрома раздраженного кишечника, функциональной диспепсии, регургитации, язвенной болезни и другой патологии.

Пробиотики, рекомендованные к использованию, должны соответствовать следующим критериям: 1) выживание в кишечной среде; 2) неизменность состава и жизнедеятельности микроорганизмов, входящих в препарат, в течение всего срока хранения; 3) высокая степень адгезивных свойств и антагонизм к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам; 4) невозможность угнетения нормальной микрофлоры кишечника; 5) резистентность к антибиотикам [3-5].

Несмотря на обилие современных пробиотических препаратов, разнообразие их составов и форм применения, при выборе терапии у самых маленьких пациентов необходимо ориентироваться на наиболее изученные с точки зрения безопасности и эффективности микроорганизмы. При выборе монокомпонентных препаратов снижается вероятность возникновения индивидуальных реакций непереносимости [6-7].

В современной научной литературе, основанной на анализе эффективности и безопасности различных клинических исследований, подчеркивается, что при функциональных нарушениях ЖКТ у детей, в том числе раннего возраста, наиболее предпочтительно использование препаратов, содержащих в своем составе штамм *L. reuteri* DSM 17938 (*protectis*). В отличие от других штаммов он обладает не только высокой способностью к адгезии, но и формирует биопленки на слизистой оболочке кишечника, что в значительной степени подавляет воспаление и обуславливает цитопротекцию. Кроме того, *L. reuteri* DSM 17938 продуцируют различные типы молекул, обладающих противомикробными, противовирусными и противогрибковыми свойствами, среди которых хорошо изучен реутерин [8, 9]. Важной особенностью этого штамма является способность выделять гамма-аминомасляную кислоту — ключевой нейрорегулятор моторной функции кишечника. Также *L. reuteri* продуцируют молочную кислоту и короткоцепочечные жирные кислоты [10, 11].

Установлено, что по распространенности среди форм желудочно-кишечных расстройств у детей раннего возраста преобладают регургитация — в 23% случаев, младенческая колика (21% в структуре заболеваемости) и функциональный запор (18%).

Младенческая колика — это многофакторное расстройство, включающее нарушение моторики кишечника, висцеральную гиперчувствительность, кишечное воспаление, изменения состава микробиоты. У младенцев с коликой преобладают коликоподобные палочки, в то время как популяция лактобацилл снижена. Клинически колика проявляется, как правило, в возрасте младше 5 месяцев систематическими длительными периодами плача и раздражительности.

Функциональными запорами у детей в возрасте до 4 лет следует считать дисфункцию ЖКТ, сопровождающуюся

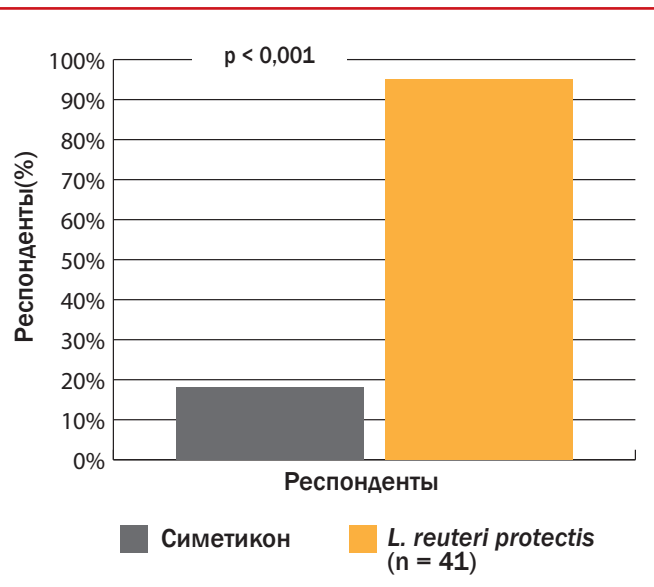


Рис. 1. Эффективность *L. reuteri protectis* по сравнению с симетиконом [12]. Представлено количество детей (%) со снижением среднего ежедневного времени плача более чем на 50% в течение 28 дней по сравнению с исходным уровнем / Efficacy of *L. reuteri protectis* in comparison with Simethicone [12]. Number of children (%) shown with more than 50% decrease in average daily crying time over 28 days from baseline

снижением количества актов дефекации до 2 в неделю, болезненные тенезмы, твердую консистенцию стула.

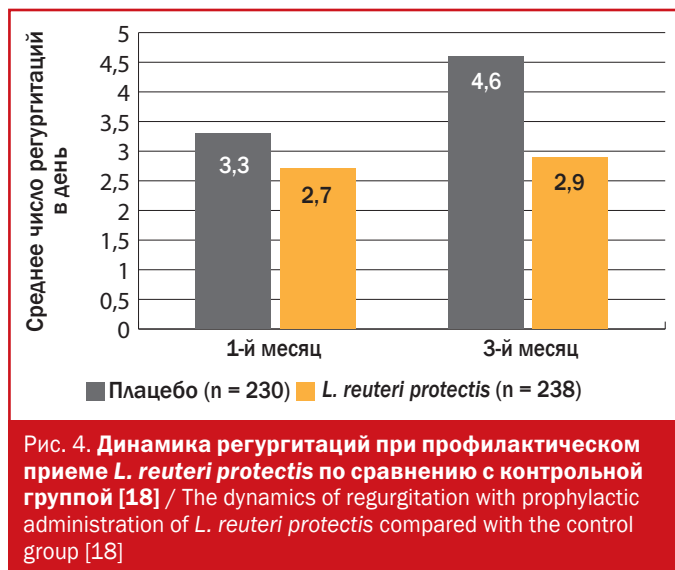
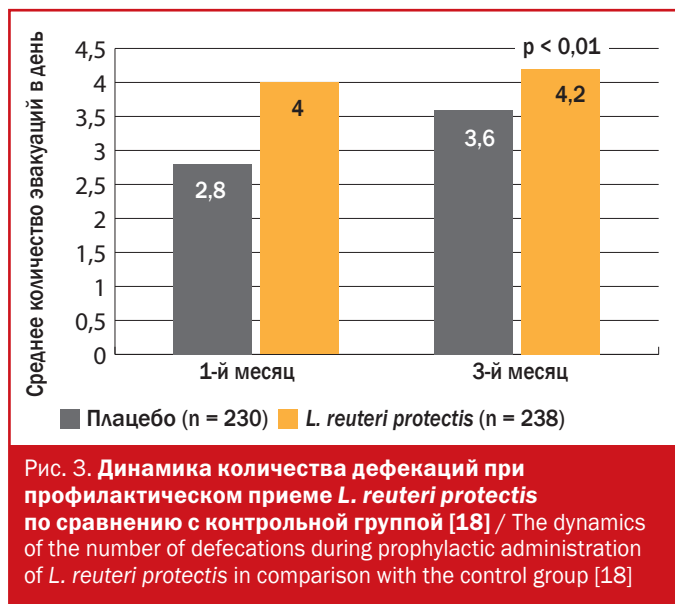
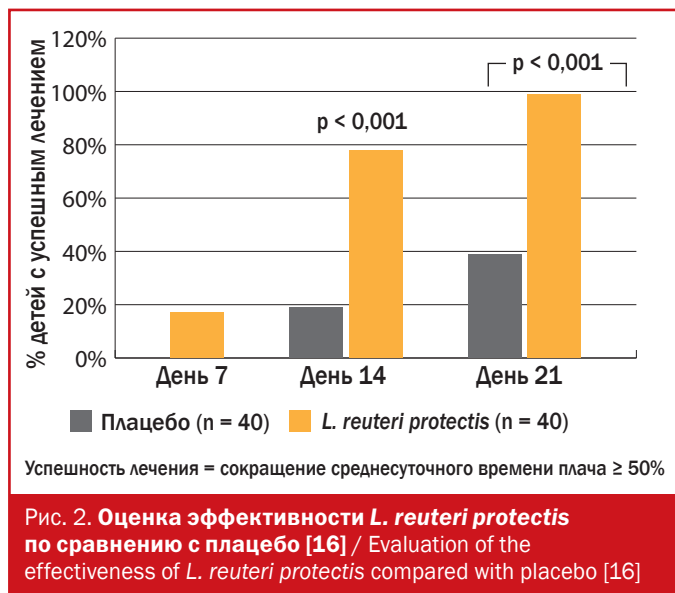
Под регургитацией понимают от двух и более срыгиваний в день у здоровых детей в возрасте от 3 до 12 месяцев, при отсутствии рвоты, затруднений в акте приема пищи, глотания или дыхания.

Пробиотический штамм *L. reuteri protectis* способен комплексно воздействовать на ЖКТ, снижая уровень кальпротектина, что обуславливает общее противовоспалительное действие, сокращая длительность и интенсивность различных симптомов: срыгиваний, плача, абдоминальных болей, нарушения стула, что способствует благоприятному психоэмоциональному фону, усвоению питательных веществ и улучшает показатели развития ребенка.

Одним из наиболее показательных было исследование F. Savino с соавт., результаты которого были представлены в 2007 г. (рис. 1) [12].

Как видно из рис. 1, число детей со снижением продолжительности плача более чем в 2 раза при терапии препаратом, содержащим *Lactobacillus reuteri protectis*, было примерно в 10 раз больше, чем при применении традиционно назначаемого симетикона. Эти результаты подтвердились и в других исследованиях, проведенных F. Savino с соавт., результаты которых были опубликованы в 2010 г., а затем (еще два исследования) — в 2015 г. [13-15].

В 2013 г. в Медицинском университете Варшавы (Польша) были проведены другие исследования с целью определения пользы применения *Lactobacillus reuteri protectis* у детей с коликами на фоне грудного вскармливания (рис. 2) [16].



Наиболее значимые результаты были представлены P. Gutiérrez-Castrellon с соавт. в систематическом обзоре [17]. Используя модель случайного эффекта, авторы проанализировали 32 исследования с участием 2242 пациентов, получавших различные виды терапии колик, включающие применение *Lactobacillus reuteri protectis*, диету, массаж, лекарственные растения, обезболивающие препараты и акупунктуру. Наибольший позитивный эффект отмечен при использовании *Lactobacillus reuteri protectis* ( $p < 0,001$ ) [17]. Indrio et al. (2014) показали, что использование всего 5 капель в день *L. reuteri protectis* по сравнению с плацебо в двойном слепом многоцентровом исследовании с участием 468 детей оказалось значительно более эффективным не только в коррекции колик, но и в уменьшении частоты регургитации и нарушений моторной функции ЖКТ (рис. 3-4) при профилактическом приеме [18].

Одной из серьезных проблем педиатрической практики остается вопрос резистентности *Helicobacter pylori* к применяемым антимикробным препаратам и, как следствие, устойчивые воспалительные изменения желудка с вероятностью развития эрозий и язв. Исследования показали, что *L. reuteri* DSM 17938 способствуют эрадикации этого возбудителя. Так, сотрудники Высшей медицинской школы Ганновера и Экспериментально-исследовательского клинического центра в Берлине провели исследование с участием 364 пациентов, в котором оценили влияние *L. reuteri* DSM 17938 на скорость элиминации *Helicobacter pylori* по сравнению с плацебо. Результат оценивали по данным уреазного теста. Действие *L. reuteri* DSM 17938 было наиболее значимо по сравнению с группой, получавшей плацебо, при высоких цифрах колонизации [19]. Позднее R. Francavilla и соавт. подтвердили это действие штамма на другой популяции [20].

Изучение этих фактов привело к выводу, что антимикробное действие *L. reuteri* DSM 17938 проявляет за счет продукции особого вещества — реутерина, подавляющего рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Открытие и исследование свойств этого вещества дало объяснение и другим свойствам, отличающим *L. reuteri protectis* от других. Было показано, что реутерин, действуя антагонистически против значительного числа неблагоприятных для здоровья ребенка патогенов, способствует формированию нормальной микробиоты, обуславливает противовоспалительное действие штамма и оказывает регулирующее действие на моторную функцию кишечника, что объясняет его действие при синдроме раздраженного кишечника. Эта патология характерна для детей более старшего возраста и взрослых [21, 22]. Диагноз, как правило, сложен для педиатра, требует выяснения причин, исключения большого спектра различных патологических состояний и последующего непростого подбора схемы терапии. В последние годы в ряде исследований была доказана как непосредственная, так и опосредованная роль нарушений микрофлоры среди факторов, участвующих в формировании синдрома раздраженного кишечника [23, 24]. В работах было показано, что различные действующие как разновидности стресса механизмы: и психоэмоциональные нагрузки, и инфекционные



Таблица

**Исследования, посвященные влиянию изучению эффективности пробиотиков в терапии функциональных абдоминальных болей у детей различного возраста / Studies focusing on the impact the effectiveness of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children of different ages**

Исследование	Пробиотический штамм	Облегчение боли при ФАБ	Продолжительность курса терапии	Количество участников исследования	Возраст
Z. Weizman et al (2014/2016) [25]	<i>L. reuteri protectis</i>	Да	4 недели	93	6-15
C. Romano et al (2014) [26]	<i>L. reuteri protectis</i>	Да	4 недели	52	6-16
R. Francavilla et al (2010) [28]	<i>L. rhamnosus GG</i>	Нет	8 недель	136	5-14
A. Gawronska et al (2007) [27]	<i>L. rhamnosus GG</i>	Нет	8 недель	104	6-16

агенты, и неправильное питание, и применение активных препаратов, в первую очередь антибиотиков, — способны приводить к нарушению микрофлоры, дефектам формирования защитного муцинового слоя, нарушениям пищеварительной и моторной функции. Это может становиться основой для синдрома раздраженного кишечника, абдоминальных болей, а при отсутствии своевременной коррекции приводить и к органической патологии.

Противовоспалительный эффект *L. reuteri* DSM 17938 был подтвержден в ряде исследований, посвященных оценке эффективности терапии функциональных абдоминальных болей у детей раннего возраста, результаты которых представлены в табл. Показательно, что применение *L. reuteri* DSM 17938 в течение 4 недель оказалось достаточно для облегчения болевого синдрома, в то время как пролонгированный восьминедельный курс применения другого варианта лактобактерий — *L. rhamnosus GG* не привел к нужному результату [20, 25-27].

## Заключение

Как видно из представленных исследований, препараты, содержащие *Lactobacillus reuteri protectis*, могут обеспечить поддержание и регуляцию физиологического равновесия микробиома в комплексной терапии нарушений ЖКТ у детей. Пробиотические компоненты необходимы для обеспечения нормальной функции кишечника и других органов. Их недостаток наиболее сильно отражается в первый год жизни ребенка, когда происходит наиболее интенсивное увеличение массы тела, рост и развитие систем организма при физиологической функциональной незрелости структур. Неблагоприятные экологические факторы, продукты питания с отсутствием достаточного количества витаминов, микроэлементов и пробиотиков, которые употребляет мать, приводят к недостатку крайне необходимых компонентов у ребенка. Очевидно, что в таких условиях следует назначать соответствующую корректирующую терапию. Необходимость применения пробиотиков в схемах терапии функциональных абдоминальных болей, синдрома раздраженного кишечника и заболеваний, ассоциированных с персистенцией *Helicobacter pylori*, у детей различного возраста сегодня уже не вызывает сомнений. В то же время исследования подтверждают наличие существенных различий в функциональной активности между имеющимися штаммами. Для практического применения, особенно при составлении схем терапии для детей, необходимо использовать только эффективные и безопасные пре-

параты с хорошо изученными особенностями. Среди большого числа пробиотических штаммов особыми свойствами, необходимыми для лечения и профилактики большого спектра функциональных нарушений и патологических состояний у детей, наряду с высокой степенью безопасности, выделяется *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, или *Lactobacillus reuteri protectis*. В России известны капли и таблетки БиоГая, содержащие именно этот штамм. Благодаря своим особенностям, этот препарат удобен для применения: небольшой объем — 5 капель или для детей старше 3 лет, — 1 жевательная таблетка содержат достаточное суточное количество действующего компонента. Нейтральный вкус капель и возможность непосредственного добавления препарата в грудное молоко или смесь для искусственного вскармливания способствуют лучшему усвоению, обеспечивают большую приверженность к терапии. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

- Евсютина Ю. В. Пробиотики в профилактике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 2 (3): 18-22. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Probiotiki\\_vprofilaktikeilechenii\\_zabolevaniygheludochno-kishechnogo\\_trakta/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Probiotiki_vprofilaktikeilechenii_zabolevaniygheludochno-kishechnogo_trakta/). [Yevsyutina Yu. V. Probiotiki v profilaktike i lechenii zabolevaniy zheludochno-kishechnogo trakta. [Probiotics in the prevention and treatment of diseases of the gastrointestinal tract.] // RMJ. Meditsinskoye obozreniye. 2018; 2 (3): 18-22. Rezhim dostupa: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Probiotiki\\_vprofilaktikeilechenii\\_zabolevaniygheludochno-kishechnogo\\_trakta/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Probiotiki_vprofilaktikeilechenii_zabolevaniygheludochno-kishechnogo_trakta/).]
- Mischke M., Plösch T. The Gut Microbiota and their Metabolites: Potential Implications for the Host Epigenome // Adv Exp Med Biol. 2016; 902: 33-44. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4\_3.
- Руженцова Т. А. Роль пробиотиков в формировании иммунитета // Лечащий Врач. 2018; 4: 27. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/04/15436940/>. [Ruzhentsova T. A. Rol' probiotikov v formirovani immuniteta. [The role of probiotics in the formation of immunity.] // The Lechaschi Vrach Journal. 2018; 4: 27. Rezhim dostupa: <https://www.lvrach.ru/2018/04/15436940/>.]
- Андреева И. В., Стецюк О. У. Место пробиотиков в практических рекомендациях по гастроэнтерологии: реальность и ближайшие перспективы // Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 67-72. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.8.67-72.5.

- [Andreyeva I. V., Stetsyuk O. U. Mesto probiotikov v prakticheskikh rekomendatsiyakh po gastroenterologii: real'nost' i blizhayshiye perspektivy. [The place of probiotics in practice guidelines for gastroenterology: reality and near-term prospects.] // Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 67-72. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.8.67-72.5.]
5. Guarner F., Sanders M. E., Eliakim R. et al. World Gastroenterology Organization practice guideline: Probiotics and prebiotics. 2017. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>.
6. Goldenberg J. Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C. K.-F., Beardsley J., Mertz D., Johnston B. C. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children // Cochrane Database Syst Rev. 2017; 12: CD006095 [Электронный ресурс]. DOI: 10.1002/14651858. CD006095.pub4.
7. Руженцова Т. А., Хавкина Д. А., Плоскирева А. А., Мешкова Н. А. Рациональные подходы к терапии нарушений функции желудочно-кишечного тракта у детей // Медицинский Совет. 2020; 1: 106-112. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-106-112. [Ruzhentsova T. A., Khavkina D. A., Ploskireva A. A., Meshkova N. A. Ratsional'nyye podkhody k terapii narusheniy funktsii zheludочно-kishechnogo trakta u detey. [Rational approaches to the treatment of disorders of the gastrointestinal tract function in children.] // Meditsinskiy Sovet. 2020; 1: 106-112. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-106-112.]
8. Dobrogosz W. J., Casas I. A., Pagano G. A., Talarico T. L., Sjöberg B.-M., Karlsson M. Lactobacillus reuteri and the enteric microbiota. In: The Regulatory and Protective Role of the Normal Microflora. Eds.: Grubb R., Midtvedt T., Norin E., Macmillan LTD. London. 1989: 283-292.
9. Cadieux P., Wind A., Sommer P., Schaefer L., Crowley K., Britton R. A., Reid G. Evaluation of reuterin production in urogenital probiotic Lactobacillus reuteri RC-14. Appl. Environ // Microbiol. 2008; 74: 4645-4649. DOI: 10.1128/AEM.00139-08.
10. Wu R. Y. Lactobacillus: A probiotic modulator of gastrointestinal motility // Meducator. 2011; 19: 16-18.
11. Casas I. A., Dobrogosz W. J. Validation of the probiotic concept: Lactobacillus reuteri confers broad-spectrum protection against disease in humans and animals // Microbial Ecol Health Dis. 2000; 12 (4): 247-285. DOI: 10.1080/08910600050216246-1.
12. Savino F., Pelle E., Palumeri E., Oggero R., Miniero R. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study // Pediatrics. 2007; 119: e124-e130. DOI: 10.1542/peds.2006-1222.
13. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Pediatrics. 2010; 126: e526-e533. DOI: 10.1542/peds.2010-0433.
14. Savino F., Ceratto S., Poggi E., Cartosio M. E., Cordero M. L., Giannattasio A. Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using Lactobacillus reuteri DSM 17938 // Benef. Microbes. 2015; 6: 245-251. DOI: 10.3920/BM2014.0090.
15. Savino F., Fornasero S., Ceratto S., De Marco A., Mandras N., Roana J. et al. Probiotics and gut health in infants: a preliminary case-control observational study about early treatment with Lactobacillus reuteri DSM 17938 // Clin. Chim. Acta. 2015; 451 (A): 82-87. DOI: 10.1016/j.cca.2015.02.027.
16. Szajewska H., Gyrcek E., Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Pediatr. 2013; 162: 257-262. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.08.004.
17. Gutierrez-Castrellon P., Lopez-Velazquez G., Diaz-Garcia L., Jimenez-Gutierrez C., Mancilla-Ramirez J., Estevez-Jimenez J. et al. Diarrhea in preschool children and Lactobacillus reuteri: a randomized controlled trial // Pediatrics. 2014; 133: e904-e909. DOI: 10.1542/peds.2013-0652.
18. Indrio F., Di Mauro A., Riezzo G., Civardi E., Intini C., Corvaglia L. et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial // JAMA Pediatr. 2014; 168: 228-233. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.4367.
19. Бусяхи А., Джордан Д., Мелинг Х., Хольц К., Ария С., Ланг К. Уменьшение количества Helicobacter pylori с помощью Lactobacillus reuteri DSMZ17648 // Лечащий Врач. 2015; 2: 52-56. [Busyakhin A., Dzhordan D., Meling Kh., Khol'ts K., Ariya S., Lang K. Umen'sheniye kolichestva Helicobacter pylori s pomoshch'yu Lactobacillus reuteri DSMZ17648. [Reducing Helicobacter pylori with Lactobacillus reuteri DSMZ17648] // The Lechaschi Vrach Journal. 2015; 2: 52-56.]
20. Francavilla R., Polimeno L., Demichina A., Maurogiovanni G., Principi B., Scaccianoce G. et al. Lactobacillus reuteri strain combination in Helicobacter pylori infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Clin. Gastroenterol. 2014; 48: 407-413. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000007.
21. Нижевич А. А., Гимазетдинова Р. Ш., Якупова Г. М., Туйгунов М. М., Валиуллина А. Я. Синдром раздраженного кишечника у детей и подростков: клиническая картина и семейные факторы риска // Практическая медицина. 2018; 2 (113): 57-61. [Nizhevich A. A., Gimazetdinova R. Sh., Yakupova G. M., Tuygunov M. M., Valiulina A. Ya. Sindrom razdrazhennogo kishechnika u detey i podrostkov: klinicheskaya kartina i semeynnye faktory riska. [Irritable bowel syndrome in children and adolescents: clinical presentation and familial risk factors.] // Prakticheskaya meditsina. 2018; 2 (113): 57-61.]
22. Хавкин А. И., Жихарева Н. С. Подходы к лечению синдрома раздраженного кишечника у детей // Вопросы современной педиатрии. 2004; 3 (2): 30-34. [Khavkin A. I., Zhikhareva N. S. Podkhody k lecheniyu sindroma razdrazhennogo kishechnika u detey. [Approaches to the treatment of irritable bowel syndrome in children.] // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2004; 3 (2): 30-34.]
23. Mentella M. C., Scaldaferrri F., Pizzoferrato M., Gasbarrini A., Miggiano G. A. D. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review // Nutrients. 2020; 12: 944. DOI: 10.3390/nu12040944.
24. Carabotti M., Scitocco, Maselli M., Severi C. The gut-brain axis: interaction between enteric microbiota, central and enteric nervous system // Annals of Gastroenterol. 2015; 28: 203-209. Электронный доступ: PMC4367209.
25. Weizman Z., Abu-Abed J., Binsztok M. Lactobacillus reuteri DSM-17938 for the management of functional abdominal pain in childhood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Pediatr. 2016; 174: 160. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.04.003.
26. Romano C., Ferrau V., Cavataio F., Iacono G., Spina M., Lionetti E. et al. Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP) // J. Paediatr. Child Health. 2014; 50: e68-e71. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01797.x.
27. Gawronska A., Dziechciarz P., Horvath A. et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children // Aliment Pharmacol Ther. 2007; 25 (2): 177-184.
28. Francavilla R., Muniella V., Magista A. M. Randomised placebo controlled study of Lactobacillus GG in infants with abdominal pain // Pediatrics. 2010; 126 (6): e1445-e1452. DOI: 10.1542/peds.2010-0467.

# Комплексный подход к тактике ведения детей с кардиоваскулярной патологией

М. А. Бабайкина\*

О. Б. Гордеева\*, \*\*, <sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

Н. В. Федорова\*

Н. Д. Вашакмадзе\*, \*\*, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Журкова\*, доктор медицинских наук, профессор

О. Я. Смирнова\*

Л. С. Намазова-Баранова\*, \*\*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

\* НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Россия

\*\* ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

**Резюме.** В последние годы регистрируется все больше случаев кардиоваскулярных заболеваний в детской популяции с длительным бессимптомным течением. При этом манифестация заболевания начинается с тромботических проявлений, которые могут привести к инвалидности и летальному исходу. В настоящее время имеется недостаточно данных о влиянии бета-адреноблокаторов на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза и контроле эффективности терапии у детей с патологией сердечно-сосудистой системы. Лишь незначительное количество публикаций о влиянии бета-адреноблокаторов на агрегацию тромбоцитов представлено в доступной литературе. Своевременная диагностика и персонализированный выбор тактики терапии пациентов с различными кардиоваскулярными заболеваниями требуют совершенствования подходов к ведению таких больных, поскольку предрасполагающие факторы — хирургические операции, постельный режим, катетеризация периферических вен и высокий риск развития осложнений основного заболевания, в том числе хроническая сердечная недостаточность, способствуют ранней инвалидизации пациента. Исследование проводилось с целью разработки технологии наблюдения за больными разного возраста с кардиоваскулярной патологией при терапии бета-адреноблокаторами и антиагрегантами для оптимизации фармакотерапевтической стратегии их лечения. В исследование были включены 50 пациентов с кардиомиопатиями, врожденными пороками сердца, клапанной патологией, нарушениями ритма и проводимости, артериальной гипертензией. Все пациенты были обследованы клинически, лабораторно и инструментально. Разработанная и модифицированная в ходе исследования технология наблюдения является пошаговой моделью персонализированного ведения детей с кардиоваскулярными нарушениями, включает углубленное исследование гемостаза, возможного потенцированного взаимодействия бета-адреноблокаторов и антиагрегантов, методику определения оптимальной индивидуальной чувствительности к препарату.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая патология, кардиомиопатия, врожденный порок сердца, нарушение ритма и проводимости сердца, бета-адреноблокаторы, антиагреганты, дети.

**Для цитирования:** Бабайкина М. А., Гордеева О. Б., Федорова Н. В., Вашакмадзе Н. Д., Журкова Н. В., Смирнова О. Я., Намазова-Баранова Л. С. Комплексный подход к тактике ведения детей с кардиоваскулярной патологией // Лечащий Врач. 2021; 6 (24): 27-33. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.006

## An integrated method of management for children with cardiovascular pathology

M. A. Babaykina\*, O. B. Gordeeva\*, \*\*, <sup>1</sup>, N. V. Fedorova\*, N. D. Vashakmadze\*, \*\*, N. V. Zhurkova\*, O. Ya. Smirnova\*, L. S. Namazova-Baranova\*, \*\*

\* Research Institute of Pediatrics and Children's Health of Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

\*\* N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Abstract.** In recent years, more and more cases of cardiovascular diseases in children have been registered, they often have a long-term asymptomatic course and start with thrombotic manifestations, which can lead to disability and death. Currently, there is insufficient data on the effect of beta-blockers on the vascular-platelet link of hemostasis and monitoring of the effectiveness of therapy in children with cardiovascular diseases. The aim of our study was to develop a technology for monitoring patients with cardiovascular pathology who receive beta-blockers and antiplatelet agents to optimize the pharmacotherapeutic strategy for their treatment. A complete clinical, laboratory and instrumental examination was performed in 50 patients with such nosological forms of cardiovascular pathology, as cardiomyopathy, congenital heart disease, valvular pathology, rhythm and conduction disorders, arterial hypertension. The assessment of the platelet aggregation function was emphasized, which revealed changes in aggregation during therapy in 80% of cases. According to the results of the study, platelet aggregation intervals were established, which allow to prescribe appropriate doses of drugs, a model of personalized management of children with cardiovascular disorders was developed, including an in-depth study of hemostasis, a possible potentiated interaction of beta-blockers and antiplatelet agents, and a method for determining the optimal individual sensitivity to the drug.

<sup>1</sup> Контактная информация: obr@yandex.ru



**Keywords:** cardiovascular pathology, cardiomyopathy, congenital heart disease, heart rhythm and conduction disturbances, beta-blockers, antiplatelet agents, children.

**For citation:** Babaykina M. A., Gordeeva O. B., Fedorova N. V., Vashakmadze N. D., Zhurkova N. V., Smirnova O. Ya., Namazova-Baranova L. S. An integrated method of management for children with cardiovascular pathology // *Lechaschy Vrach*. 2021; 6 (24): 27-33. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.006

**К**ардиоваскулярные заболевания (КВЗ) у детей представлены гетерогенной группой, включающей врожденные пороки сердца (ВПС), кардиомиопатии (КМП), артериальную гипертензию (АГ), нарушения ритма и проводимости сердца. Повышенный интерес к данной проблеме связан с увеличением в последние годы зарегистрированных случаев болезней сердца и сосудов у детей. Критически важно, что в течение длительного времени данная патология может протекать бессимптомно, причем именно тромботические осложнения часто становятся первыми симптомами заболевания и могут привести к инвалидности и летальному исходу. В некоторых случаях тяжесть основного заболевания осложняется хронической сердечной недостаточностью (ХСН), тромбофилией [1, 2]. При этом сведения о распространенности и проявлениях тромботических осложнений у детей немногочисленны. По данным отечественных авторов, тромбозы в педиатрической популяции составляют 0,7 случая на 100 000 детского населения или 5,3 на 10 000 обращений в лечебное учреждение [2]. Распространенность нарушений гемостаза как среди взрослых пациентов, так и детей с патологией сердца неизвестна. В литературе встречаются единичные публикации, посвященные исследованию системы гемостаза у детей при АГ, ВПС, КМП [1, 2].

Выбор тактики адекватного фармакотерапевтического сопровождения ребенка с кардиоваскулярной патологией крайне затруднителен, что обусловлено как гетерогенностью ее проявлений, так и исторически сложившейся проблемой ограниченного числа зарегистрированных и доступных к применению в детских формах и дозировках кардиологических лекарственных средств (ЛС). Следует учитывать индивидуальные фармакогенетические особенности ответа пациента на лекарственный препарат или комбинацию фармацевтических субстанций.

Целую группу хронических инвалидизирующих заболеваний с прогрессирующим течением представляют КМП. Они проявляются структурными и/или функциональными нарушениями миокарда в отсутствие изменений коронар-

ных артерий, гипертензии любой этиологии, клапанных пороков и врожденных заболеваний сердца, которые могут вызывать аналогичные изменения миокарда [3]. В настоящее время наиболее актуальной является классификация, предложенная Европейским обществом кардиологов (ЕОК) в 2008 г., основу которой составили морфологические и функциональные изменения миокарда. В соответствии с ней выделяют следующие формы КМП: гипертрофическая, дилатационная, аритмогенная правожелудочковая, рестриктивная и неклассифицируемая [4, 5].

Характерными особенностями гипертрофической КМП (ГКМП) являются очаговая или диффузная гипертрофия миокарда левого и/или правого желудочка, чаще асимметричная, с вовлечением в гипертрофический процесс межжелудочковой перегородки, нормальный или уменьшенный объем левого желудочка, сопровождающийся нормальной или увеличенной контрактильностью миокарда при значительном нарушении диастолической функции [6, 7]. В терапии ГКМП бета-адреноблокаторы используются с целью урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС), что способствует улучшению диастолической функции и наполнению полости левого желудочка.

Основными проявлениями дилатационной КМП (ДКМП) является дилатация полости левого желудочка с нарушением его систолической функции при отсутствии факторов, способствующих гемодинамической перегрузке (АГ и клапанная патология) [8].

Неклассифицируемая КМП (НКМП) характеризуется повышенной трабекулярностью или некомпактным миокардом левого желудочка.

Некомпактный миокард характеризуется двуслойным строением мышцы левого желудочка, где один из слоев представлен компактным миокардом, а другой утолщен в 2 и более раза относительно компактного и представляет собой губчатую структуру с множественными трабекулами и межтрабекулярными пространствами. НКМП сопровождается постепенным снижением сократительной способности миокарда [9, 10].

Наследственно обусловленную группу заболеваний представляют ВПС, проявляющиеся дефектом структуры сердца или магистральных сосудов, сопровождающиеся нарушением гемодинамики в зависимости от типа и тяжести порока и в большинстве случаев требующие оперативного лечения [10, 11].

Основной целью фармакотерапии КВЗ является купирование признаков сердечной недостаточности. Важнейший компонент комплекса назначаемых ЛС — группа бета-адреноблокаторов: благодаря своим фармакологическим свойствам они значительно улучшают диастолическую функцию миокарда [9].

Еще одну группу заболеваний, приводящих к поражению сердечно-сосудистой системы (ССС), представляют нарушения ритма и проводимости сердца. Наиболее часто они обусловлены органическими поражениями сердца и врожденными аномалиями проводящих путей миокарда. Также причинами аритмий могут выступать экстракардиальные изменения вследствие вегетативных, метаболических, электролитных и других нарушений [12].

На протяжении многих лет жизнеугрожающими осложнениями при КВЗ считали тромбозы и тромбоэмболии. С внедрением в клиническую практику новых технологий по выявлению приобретенных и наследственных тромбофилий появилась возможность своевременной диагностики и профилактики тромботических осложнений [13-15].

Идентификация факторов риска, изучение клинико-патологических особенностей формирования предтромботических нарушений при кардиоваскулярной патологии у детей актуальны и перспективны [1, 16]. Диагностика, прогнозирование и оптимизация способов коррекции таких изменений гемостаза имеют важное теоретическое и практическое значение. Между тем работ, посвященных изучению проблем нарушений системы гемостаза у детей, а также взаимосвязи системы гемокоагуляции и патологии сердца, крайне мало. При этом повышенной агрегации тромбоцитов отводится ведущая роль в развитии и прогрессировании целого ряда КВЗ, в том числе КМП. Таким образом,

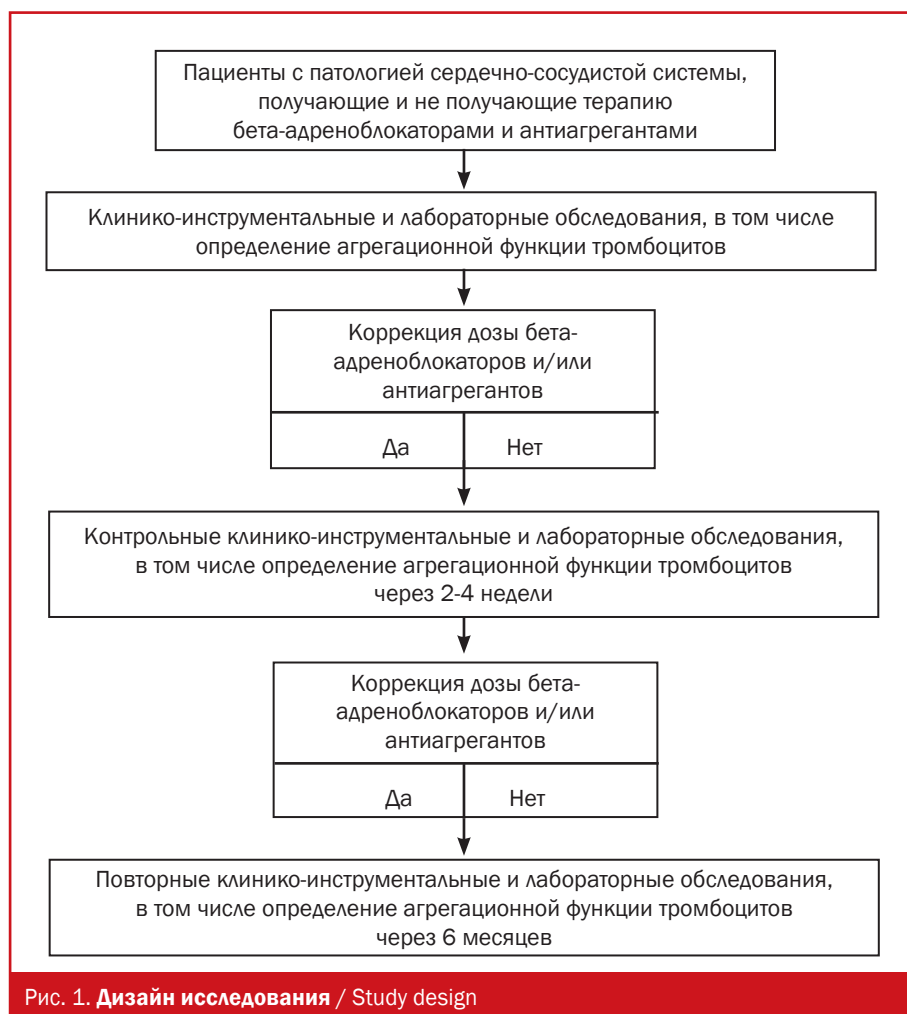
клинические исходы указанных форм кардиоваскулярной патологии можно модифицировать, осуществив адекватный подбор фармакотерапевтической поддержки с включением ЛС из группы антиагрегантов.

Учитывая особенности проявлений и характер течения КВЗ, а также высокий риск развития осложнений у педиатрических пациентов, актуальными задачами являются научное обоснование выбора правильной тактики лечения, использование современных методов терапии с применением бета-адреноблокаторов и антиагрегантов, постоянный динамический контроль показателей состояния больного ребенка и его ответ на терапию с учетом индивидуальных фармакогенетических особенностей и непосредственного влияния препарата на тромбоцитарное звено гемостаза пациента.

В настоящее время недостаточно данных о влиянии бета-адреноблокаторов на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза и контроля эффективности терапии у детей с патологией ССС. Имеется незначительное количество публикаций о влиянии бета-адреноблокаторов на агрегацию тромбоцитов. Своевременная диагностика и персонализированный выбор тактики терапии пациентов с различными КВЗ требуют совершенствования подходов к их ведению, поскольку предрасполагающие факторы — хирургические операции, постельный режим, катетеризация периферических вен — и высокий риск развития осложнений основного заболевания, в том числе ХСН, способствуют ранней инвалидизации пациента.

Крайне важной задачей становится научно обоснованное назначение антикоагулянтной или антиагрегантной терапии согласно алгоритму оценки факторов развития тромбозов у пациентов с данной патологией [17–19]. В настоящее время в клинических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков предлагается использование в терапии антиагрегантов, но при этом не указаны методики контроля такого лечения [2].

У пациентов с эссенциальной АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) изменения в системе гемостаза характеризуются усилением агрегационной активности тромбоцитов, наличием стойкой тромбинемии, стабильно низкой активностью физиологических антикоагулянтов, сниженным содержанием плазминогена, значительным увеличением содержания фактора Виллебранда (ФВ), что свидетельствует о наличии



длительно проявляющегося гиперкоагуляционного сдвига [19, 20].

Бета-адреноблокаторы в детской кардиологии имеют широкое применение при АГ, нарушениях ритма сердца, КМП, при лечении сердечной недостаточности. Комплексный анализ антитромбоцитарного и реологического эффектов применения бета-адреноблокаторов с целью оптимизации терапии детей с кардиологической патологией является актуальной задачей для педиатрической практики [21, 22]. В настоящее время не разработана методология контроля и нормативные показатели терапии бета-адреноблокаторами у детей с заболеваниями сердца и сосудов.

Учитывая, что в настоящее время повышенному риску развития тромбозов на фоне гиперагрегации тромбоцитов отводится ведущая роль в развитии и прогрессировании ряда КВЗ, создание новых подходов к терапии играет важную роль в педиатрии [23]. Приоритетным направлением является разработка методов контроля эффективности терапии хронических заболеваний ССС для

предотвращения таких осложнений, как тромбозы и тромбоэмболии [24].

В небольшом количестве публикаций описан эффект ингибирования агрегации тромбоцитов бета-адреноблокаторами. Назначение данной группы препаратов позволяет ограничить применение антиагрегантов, снизив их побочный эффект в виде повышенной кровоточивости при терапии большинства заболеваний ССС у детей [25, 26].

Препараты данной фармакотерапевтической группы помимо основного действия развивают дополнительные терапевтические эффекты — антиоксидантный, антипролиферативный, ингибирующий — на агрегационную функцию тромбоцитов [27, 28].

В соответствии с данными литературы, применение бета-адреноблокаторов в комбинированной терапии может снизить среднюю терапевтическую дозу антиагрегантов. Особенно это может быть актуально для пациентов, имеющих противопоказания или генетически обусловленную низкую чувствительность к антиагрегантам.

## Цель, методы и дизайн исследования

Целью исследования была разработка технологии наблюдения за пациентами разного возраста с кардиоваскулярной патологией при терапии бета-адреноблокаторами и антиагрегантами для оптимизации фармакотерапевтической стратегии их лечения.

Для разработки персонализированной технологии ведения детей с КВЗ, а также для подтверждения роли предикторов ответа на конкретную стратегию лечения был разработан дизайн исследования (рис. 1).

## Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст — от 1 месяца до 18 лет;
- 2) подтвержденный диагноз (один из КМП, ВПС, клапанная патология, нарушение ритма сердца, нарушение проводимости сердца, АГ, требующие терапии бета-адреноблокаторами;
- 3) подписанное родителем/законным представителем и пациентом старше 15 лет информированное согласие.

Критерии исключения:

- 1) диагноз, отличный от пункта номер 2 критериев включения;
- 2) отсутствие подписанного родителем/законным представителем и пациентом старше 15 лет информированного согласия.

Всем пациентам проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза жизни и болезни, жалобы пациента, общий осмотр с использованием пальпации, перкуссии, аускультации, измерения артериального давления (АД), а также определение сатурации с использованием пульсоксиметра.

Инструментальные методы обследования включали проведение электрокар-

диографии, эхокардиографии, холтеровского мониторирования ЭКГ и суточного мониторирования АД, ультразвукового исследования органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, по показаниям осуществлялась рентгенография органов грудной полости. Пациентам старше 5 лет, с учетом отсутствия трудностей контакта с ребенком, проводился тест 6-минутной ходьбы.

Лабораторные методы обследования включали: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, а именно — общий белок, альбумин, С-реактивный белок, глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), общий, свободный и связанный билирубин, холестерин, креатинин, мочевины, натрий, калий, общий кальций, общий магний, железо сыворотки, антистрептолизин-О, креатинфосфокиназа (КФК), изоферменты креатинфосфокиназы (КФК-МВ) с определением уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови с помощью автоматического биохимического анализатора.

Для изучения тромбоцитарного звена гемостаза проводили исследование агрегационной функции тромбоцитов в цельной крови по авторской методике на полуавтоматическом агрегометре [29]. Стандартизованный метод измерения агрегации тромбоцитов позволяет определять их функцию при добавлении различных индукторов: пептида, активирующего рецептор тромбина (TRAP) — для определения функции рецепторов тромбоцитов PAR-1; аденозиндифосфорную кислоту (АДФ) — для обнаружения ингибирования тромбоцитарных рецепторов P2Y<sub>12</sub>; а также арахидоновую кислоту — для обнаружения ингибирования циклооксигеназы

тромбоцитов и рецепторов Gp IIb/IIIa на их мембране.

Активаторы индукции тромбоцитов использовали в концентрациях согласно стандартизированной методике: TRAP-реагент — 0,02 мМ, АДФ — 2 мкг/мл, арахидоновую кислоту — 15 мМ. Данные активаторы тромбоцитов были выбраны в связи с тем, что методика позволяет определить чувствительность рецепторов тромбоцитов к бета-адреноблокаторам, исходя из их ингибирующего эффекта на агрегацию тромбоцитов. С целью контроля чувствительности тромбоцитов к антиагрегантам в качестве индуктора агрегации тромбоцитов была выбрана арахидоновая кислота. В процессе исследования тромбоцитарной способности к агрегации определяли ее скорость по кривой агрегации и площади под кривой (U), которая рассчитывается автоматически. По значению площади под кривой (U) определяли состояние агрегационной функции тромбоцитов, используя референсные интервалы здоровых детей: АДФ — 62–75 U; тромбин — 71–96 U, арахидоновая кислота — 77–90 U [30]. Полученное значение выше референсного расценивали как гиперагрегацию тромбоцитов, а ниже референсного — свидетельствовало о гипоагрегации тромбоцитов (с соответствующим индуктором).

В исследование были включены 50 пациентов с КВЗ (табл.). Как видно из табл., большую часть пациентов составили дети с КМП (58%), в структуре КМП преобладала гипертрофическая форма (24%). Дети с ВПС составили 20% от общего числа участников исследования. ВПС были представлены двойным отхождением сосудов от правого желудочка (40%), синдромом гипоплазии левого сердца, общим артериальным стволом I-го типа, транспозицией магистральных сосудов, аномалией Эбштейна, стенозом легочной артерии, коронарно-легочной фистулой, составив по 10% соответственно.

Возраст пациентов варьировал от 1 года 2 мес до 17 лет 8 мес, медиана возраста составила 73 месяца (6 лет и 1 месяц), межквартильный интервал — 32–133 месяца (2 года 8 мес — 11 лет 1 мес). Соотношение мальчиков и девочек было одинаковым. По гендерным, возрастным и основным клинико-лабораторным показателям до лечения группы были сравнимы.

Далее в исследовании отдельно были проанализированы данные пациентов, получавших в комплексе лечения бета-

Таблица Клиническая характеристика пациентов / Clinical characteristics of patients				
Нозология	%	Число N	Мальчики	Девочки
ВПС	20	10	4	6
КМП	58	29	16	13
• ГКМП	24	12	7	5
• ДКМП	16	8	4	4
• Некомпактный миокард	10	5	3	2
• Неклассифицируемая КМП	8	4	3	1
Нарушение ритма и проводимости	10	5	2	3
Клапанная патология	8	4	1	3
АГ	4	2	2	0



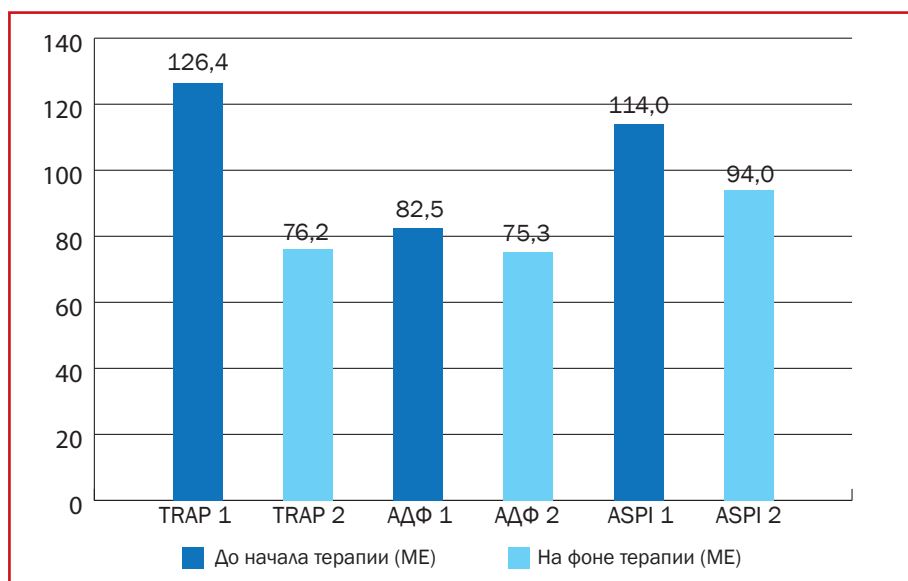


Рис. 2. Динамика значений агрегации тромбоцитов в группе пациентов, получающих терапию бета-адреноблокаторами / Dynamics of platelet aggregation values in the group of patients receiving beta-blocker therapy

адреноблокаторы (20 детей), комбинированную терапию (17 детей получали и бета-адреноблокаторы, и антиагреганты) и не получавших терапию ни бета-адреноблокаторами, ни антиагрегантами (13 детей). Один пациент (не получавший ни бета-адреноблокаторы, ни антиагреганты) в дальнейшем выбыл из исследования в связи с плановым оперативным вмешательством.

## Результаты

При клиническом обследовании у 14% пациентов из всей группы обследованных детей с различными нозологическими формами КВЗ выявлено повышение ЧСС.

При инструментальном обследовании у 14% пациентов из всей группы также была отмечена тахикардия по данным электрокардиографии, холтеровского мониторинга ЭКГ. По данным эхокардиографии изменения соответствовали течению основного заболевания. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и щитовидной железы значимых отклонений не выявило. По результатам суточного мониторинга АД значимых отклонений не выявлено.

При лабораторном исследовании в клинических анализах крови, мочи, биохимических показателях значимых нарушений не установлено.

При исследовании агрегационной функции тромбоцитов у наблюдаемых пациентов в 80% случаев выявлены ее изменения на фоне проводимой терапии. Было установлено, что у пациен-

тов, получающих бета-адреноблокаторы, показатели агрегации с тромбином значительно снизились. У получающих комбинированную терапию бета-адреноблокатором и антиагрегантом наблюдалось снижение показателей агрегации как с тромбином, так и с АДФ, причем снижение агрегации с АДФ было более выражено. У пациентов, не получающих бета-адреноблокаторы и антиагреганты, параметры агрегации тромбоцитов с TRAP и АДФ были выше, чем у пациентов, получающих терапию ( $p < 0,05$ ).

На основании результатов клинико-инструментального обследования и данных агрегации тромбоцитов, по показаниям, включающим тахикардию и прибавку массы тела по возрасту, пациентам была проведена коррекция терапии — повышение дозы уже применяемых бета-адреноблокаторов и/или антиагрегантов; первичное назначение бета-адреноблокаторов; смена препарата внутри группы бета-адреноблокаторов в связи с недостаточной эффективностью ранее применяемого препарата.

После коррекции терапии всем пациентам было осуществлено контрольное клинико-инструментальное обследование с исследованием агрегации тромбоцитов через 2–4 недели.

При исследовании в динамике показатели агрегации тромбоцитов с тромбином и с АДФ в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, достоверно снизились ( $p < 0,0001$  в обоих случаях) по сравнению с груп-

пой пациентов, получавших терапию бета-адреноблокаторами. Параметры агрегации с тромбином и АДФ до коррекции терапии составили соответственно: Ме тромбина — 101,6 U; межквартильный интервал составил (84,0–146,0 U) и Ме АДФ 76,9 U (50,0–95,0 U). Показатели агрегатограмм с тромбином и АДФ после коррекции терапии в данной группе составили: Ме тромбина — 54,0U (42,5–61,0 U) и Ме АДФ — 27,0 U (16,5–36,0 U) соответственно. У пациентов, получающих комбинированную терапию, гипоагрегация тромбоцитов с АДФ была более выражена, чем у больных, получавших бета-адреноблокаторы ( $p < 0,05$ ). Доза антиагрегантов корректировалась по результатам исследования агрегации с арахидоновой кислотой. В результате исследования были установлены интервалы агрегации тромбоцитов, по которым можно было судить о назначении адекватных доз лекарственных препаратов. Для TRAP-теста интервал пороговых значений U составил 62,0–86,0 U, для АДФ — 20,0–40,0 U, для арахидоновой кислоты — 5–30 U. Если у пациента было выявлено повышение пороговой величины агрегации с TRAP и АДФ, то проводилась коррекция терапии. Если значение агрегации тромбоцитов с TRAP и АДФ было ниже пороговых величин, то коррекция терапии не требовалась. При терапии антиагрегантами учитывался диапазон значений для арахидоновой кислоты. При выраженной гипоагрегации доза антиагреганта уменьшалась.

На рис. 2 представлена динамика показателей агрегации тромбоцитов в группе пациентов, получающих терапию бета-адреноблокаторами. Как видно из рисунка, в данной группе пациентов отмечалось значимое снижение агрегации с тромбином на фоне терапии бета-адреноблокаторами по сравнению со значениями до начала терапии. Показатели агрегации с АДФ и арахидоновой кислотой у больных в данной группе наблюдения снизились незначительно на фоне терапии бета-адреноблокаторами.

На рис. 3 представлена динамика показателей агрегации тромбоцитов с различными индукторами у пациентов, получавших комбинированную терапию бета-адреноблокаторами и антиагрегантами. Как видно из рис. 3, у пациентов, получающих комбинированную терапию бета-адреноблокаторами и антиагрегантами, наиболее значимое снижение агрегации тромбоцитов наблюдалось с тромбином и АДФ, причем

с АДФ более выражено, чем до начала терапии.

## Обсуждение

Полученные результаты показали, что коррекция терапии потребовалась 17 пациентам. При этом в группе получавших бета-адреноблокаторы примерно 30% пациентов потребовалась дополнительная терапия антиагрегантами. Таким образом, коррекция дозы, назначение или смена бета-адреноблокаторов потребовались в 35%, а антиагрегантов — в 29% случаев. При этом одномоментная коррекция дозы бета-адреноблокатора и антиагреганта была проведена в 6% случаев наблюдения среди всех, кому потребовалась коррекция терапии.

В дальнейшем всем пациентам проводилось контрольное клиничко-инструментальное и лабораторное исследование с анализом агрегационной функции тромбоцитов через 6 месяцев. Коррекция терапии потребовалась примерно трети пациентов.

Учитывая полученные данные, можно сделать вывод, что бета-адреноблокаторы оказывают ингибирующее влияние на агрегационную функцию тромбоцитов в виде снижения способности к агрегации с тромбином и АДФ, что преимущественно наблюдалось у пациентов с КМП и ВПС. Данное свойство бета-адреноблокаторов позволяет исключить излишнее назначение антиагрегантов у пациентов и контролировать адекватный подбор дозы базисного препарата.

Установленные изменения (повышение значений агрегации с АДФ и тромбином на фоне терапии бета-адреноблокаторами в динамике) свидетельствуют о необходимости коррекции терапии (повышения дозы бета-адреноблокаторов) для снижения агрегационной функции как дополнительного желаемого эффекта. При отсутствии показаний или наличии противопоказаний к повышению дозы бета-адреноблокаторов к терапии добавляли антиагреганты. При пониженных значениях агрегации с АДФ и тромбином коррекция дозы бета-адреноблокаторов не требовалась. При присоединении антиагрегантов к базисной терапии проводилось исследование агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой.

Полученные результаты позволили усовершенствовать алгоритм выбора тактики ведения пациентов с болезнями ССС на основании динамического контроля клинических данных и результатов агрегационной функции тромбоцитов.

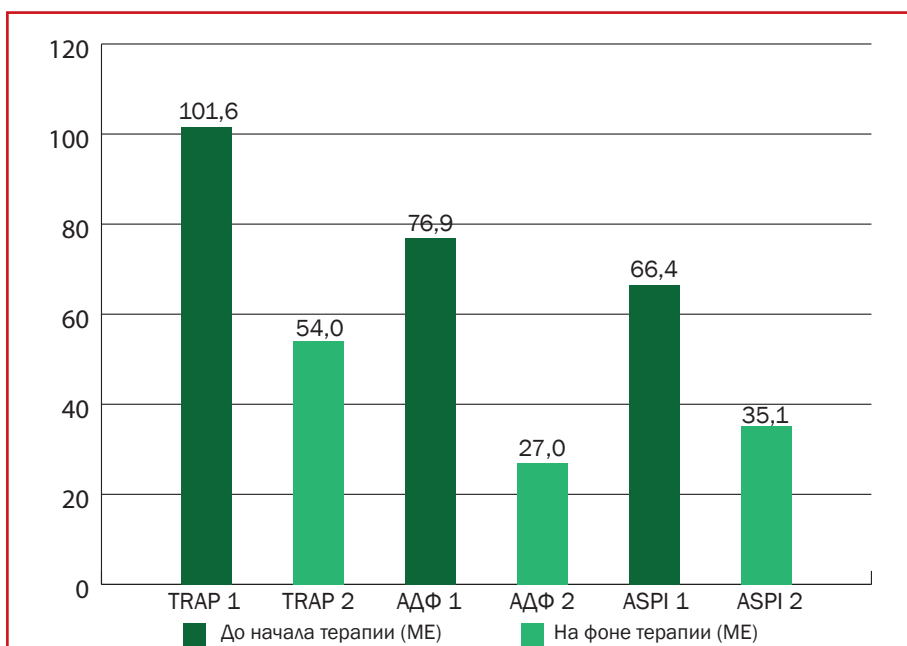


Рис. 3. Динамика значений агрегации тромбоцитов в группе пациентов, получавших комбинированную терапию / Dynamics of platelet aggregation values in the group of patients receiving combination therapy

Таким образом, разработанная технология ведения педиатрических пациентов с кардиоваскулярной патологией включает комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование и осуществление коррекции дозы применяемых бета-адреноблокаторов на основании полученных динамических результатов, в том числе показателей агрегационной функции тромбоцитов.

При назначении и коррекции дозы бета-адреноблокаторов анализируют степень клиничко-функциональных нарушений, при этом в случае гипoaгрегации с тромбином и АДФ дозу бета-адреноблокатора снижают при отсутствии противопоказаний. Если пациент получает комбинированную терапию, рассматривают возможность снижения дозы антиагреганта. Данная технология ведения пациентов позволяет использовать бета-адреноблокаторы в качестве ингибитора агрегации тромбоцитов в детской кардиологии. При этом в некоторых случаях снижается необходимость назначения антиагрегантов, что позволяет предотвратить их побочные эффекты.

Разработанная персонафицированная технология ведения пациента с хронической кардиоваскулярной патологией с инструментом подбора терапии бета-адреноблокаторами включает целый ряд индивидуализированных условий: повышение значений агрегатограммы выше установленного интервала требует

коррекции дозы лекарственного препарата. В случае сохраняющейся тенденции к гиперагрегации рассматривается возможность дополнительного применения в базисной терапии препарата из группы антиагрегантов под динамическим наблюдением пациента для устранения нарушений в микроциркуляторном русле до стадии выраженных клинических симптомов. Если результат агрегатограммы находится в пределах установленного интервала, коррекция дозы бета-адреноблокатора не требуется, однако при риске развития тромботических осложнений к терапии добавляется препарат из группы антиагрегантов.

Разработанная методология ведения пациентов при патологии ССС позволяет повысить эффективность и безопасность проводимой терапии, предотвратить развитие тромботических осложнений.

## Заключение

Результаты работы подтвердили ключевую роль предикторов индивидуального ответа и изменений свертывающей системы крови, особенно агрегационной функции тромбоцитов в достижении оптимальной эффективности и безопасности персонафицированной терапии бета-адреноблокаторами различных классов у пациентов с АГ, ВПС, нарушением ритма сердца, КМП, сердечной недостаточностью.

Полученные данные подтверждают, что применение бета-адреноблокаторов

в комбинированной терапии позволяет снизить среднюю терапевтическую дозу антиагрегантов. Особенно это актуально для пациентов, имеющих противопоказания или генетически обусловленную низкую чувствительность к антиагрегантам. Таким образом, терапия бета-адреноблокаторами у пациентов с кардиоваскулярной патологией должна предусматривать коррекцию лечения на основании динамического клинико-инструментального и лабораторного обследования с учетом агрегационной функции тромбоцитов на начальном этапе обследования для оптимизации алгоритма наблюдения за больным. На основании проведенного анализа исследования групп пациентов с различными формами сердечно-сосудистых заболеваний, получающих бета-адреноблокаторы в комплексе с антиагрегантами, а также не получающих терапию бета-адреноблокаторами, разработана персонализированная технология ведения и подтверждена роль ключевых предикторов ответа при выборе конкретной стратегии лечения.

В ходе данной научной работы разработан персонализированный алгоритм исследования агрегационной функции тромбоцитов на фоне лечения бета-адреноблокаторами у пациентов с хронической кардиоваскулярной патологией. Научно обоснована методика подбора стратегии терапии детей с заболеваниями ССС при наличии факторов тромбогенного риска.

Результаты исследования методики определения эффективной индивидуальной терапии бета-адреноблокаторами для данных пациентов, включающей многофакторный контроль агрегационной функции тромбоцитов, свидетельствуют о том, что индивидуальная коррекция агрегационных параметров тромбоцитов на фоне терапии бета-адреноблокаторами и/или антиагрегантами способствует снижению риска развития тромботических осложнений.

Таким образом, разработанная и модифицированная технология является пошаговой моделью персонализированного ведения детей с кардиоваскулярными нарушениями, включает углубленное исследование гемостаза, возможное потенцированное взаимодействие бета-адреноблокаторов и антиагрегантов, методику определения оптимальной индивидуальной чувствительности к препарату.

Пациенты с кардиоваскулярной патологией, получающие бета-адреноблокаторы, требуют динамического контроля

агрегационной функции тромбоцитов с учетом влияния данных препаратов на тромбоцитарные рецепторы. Исходя из результатов исследования функции тромбоцитов, у пациентов проводится оценка возможности коррекции дозы бета-адреноблокаторов и добавления к базисной терапии препаратов из группы антиагрегантов.

Внедрение технологии позволит повысить эффективность и безопасность проводимого лечения, предотвратить развитие тромбоэмболии, венозных и артериальных тромбозов, улучшить качество жизни и прогноз для данной категории пациентов. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

# Литература/References

1. Nowak-Göttl U., van Ommen H., Kenet G. Thrombophilia testing in children: What and when should be tested? // *Thromb Res.* 2018; 164: 75-78. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.02.136. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29518638.
2. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Жарков П. А., Свириц П. В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. М., 2015. 113 с.  
[Rumyantsev A. G., Maschan A. A., Zharkov P. A., Svirin P. V. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike, profilaktike i lecheniyu trombozov u detey i podrostkov. [Federal clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of thrombosis in children and adolescents] M., 2015. 113 p.]
3. Park's Pediatric Cardiology for Practitioners, 6th Edition, By Myung K. Park, MD, FAAP, FACC, 2014. 688 p.
4. McCartan C., Mason R., Jayasinghe S. R., Griffiths L. R. Cardiomyopathy classification: ongoing debate in the genomics era // *Biochemistry research international.* 2012, 796926. <https://doi.org/10.1155/2012/796926>.
5. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P., Dubourg O., Kühn U., Maisch B., McKenna W. J., Monserrat L., Pankuweit S., Rapezzi C., Seferovic P., Tavazzi L., Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases // *European Heart Journal.* 2008; 29 (2): 270–276. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm585.
6. Jefferies J. L., Ryan T. D., Maron M. S. Hypertrophic cardiomyopathy in children: Clinical manifestations and diagnosis. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Literature review current through: Apr 2020.
7. Geske J. B., Ommen S. R., Gersh B. J. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. *Journal of the American college of cardiology* // *Heart failure.* 2018; 6 (5). ISSN 2213-1779. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.02.010>.
8. Japp A. G., Gulati A., Cook S. A., Cowie M. R., Prasad S. K. The Diagnosis and Evaluation of

Dilated Cardiomyopathy // *Journal of the American college of cardiology.* 2016; 67 (25). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.590>.

9. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграббекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А., Гендлин Г. Е., Глезер М. Г., Готье С. В., Довженко Т. В., Кобалава Ж. Д., Козилова Н. А., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г., Перегич Н. Б., Тарловская Е. И., Чесникова А. И., Шевченко А. О., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Галевич А. С., Гиляревский С. Р., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Лопатин Ю. М., Ситникова М. Ю., Скибицкий В. В., Шляхто Е. В. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // *Кардиология.* 2018; 58 (6S): 8-158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.  
[Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Begrabbekova Yu. L., Vasyuk Yu. A., Garganeeva A. A., Gendlin G. E., Glezer M. G., Gautier S. V., Dovzhenko T. V., Kobalava Z. D., Koziovala N. A., Koroteev A. V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G., Perepech N. B., Tarlovskaya E. I., Chesnikova A. I., Shevchenko A. O., Arutyunov G. P., Belenkov Yu. N., Galyavich A. S., Gilyarevsky S. R., Drapkina O. M., Duplyakov D. V., Lopatin Yu. M., Sitnikova M. Yu., Skibitsky V. V., Shlyakhto E. V. Klinicheskiiye rekomendatsii OOSN – RKO – RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost: khronicheskaya (KhSN) i ostraya dekompensovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie [Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment] // *Kardiologiya.* 2018; 58 (6S): 8-158. (In Russ.)]
10. Куликова О. В., Мясников Р. П., Мешков А. Н., Харлап М. С., Корецкий С. Н., Мершина Е. А., Синицын В. Е., Драпкина О. М. Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка – клиническая и генетическая характеристика // *Кардиологический вестник.* 2018, № 2, XIII, с. 26-31.  
[Kulikova O. V., Myasnikov R. P., Meshkov A. N., Kharlap M. S., Koretskiy S. N., Merschina E. A., Sinitsyn V. E., Drapkina O. M. Nekompaktnaya kardiomiopatiya levogo zheludochka – klinicheskaya i geneticheskaya kharakteristika [Non-compaction cardiomyopathy of the left ventricular is a clinical and genetic characteristic] // *Russian Cardiology Bulletin.* 2018, № 2, Vol. XIII, 26-31. (In Russ.)]
11. Van Waning J. I., Caliskan K., Hoedemaekers Y. M., van Spaendonck-Zwarts K. Y., Baas A. F., Boekholdt S. M., van Melle J. P., Teske A. J., Asselbergs F. W., Ad P. C. M. Backx, du Marchie Sarvaas G. J., Dalinghaus M., Breur. M. P. J. J., Linschoten M. P. M., Verlooi L. A., Kardys I., Dooijes D., Deprez R. H. L., Jpma A. S. I., van den Berg M. P., Hofstra R. M. W., van Slegtenhorst M. A., Jongbloed J. D. H., Majoor-Krakauer D. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy // *Journal of The American College Of Cardiology.* 2018; 71 (7): 711-722.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>



## Спящий Амур Караваджо болен?

Т. Кирсанова, нефролог

**В**сем известная картина Караваджо, выставленная в Палаццо Питти во Флоренции, изображает мальчика неопределенного возраста, который лежит на своих крыльях с луком и стрелами. Крылья и лук позволяют предположить, что мальчик — Амур, однако то, как он изображен, заставляет сомневаться в этом, несмотря на столь явную атрибутику, — не столько потому, что купидоны обычно изображались привлекательными пухлыми румяными младенцами, пышущими здоровьем, а этот мальчик непривлекателен и спит в какой-то неестественной позе. А еще и тем, что ощущение от работы усиливается черным фоном: купидон, кажется, тонет в темноте, хотя должен приносить свет.

Было ли «зашифровано» какое-то сообщение Караваджо? И, в конце концов, чем болен мальчик?

В 1986 г. было выполнено рентгенологическое исследование, обнаружившее, что картина несколько раз переписывалась художником, который менял и положение левой руки, и контур левого крыла, да и фон был не черным: присутствовали различные парные предметы и животные, которые позднее были погружены в черный: до затемнения на картине были представлены символы взаимной любви (например, пара воркующих голубей). Так почему художник решил сосредоточиться на обнаженной фигуре маленького бога?

Веками ученые и искусствоведы предлагают различные теории, пытающиеся объяснить это изображение: от аллегии уродства эротической любви без духовной до «автопортретирования» больной и темной личности самого Караваджо.



Раз уж анамнез мальчика узнать невозможно, то давайте выполним хотя бы физикальный осмотр.

Кожа мальчика кажется желтушной, румянец носит явно «нездоровый» характер, губы и уши несколько цианотичны. Его голова наклонена над грудью под углом 45° (так спать неудобно). Грудная клетка деформирована, втянута, можно заподозрить «рахитические четки». Его живот непропорционально велик, суставы выглядят отеками (Караваджо использовал оттенки красного), а мышцы кажутся гипотрофичными. Еще у мальчика «шишка» на левом запястье.

В 1994 г. в журнале *Lancet* была опубликована статья С. Н. Espinel, а за ней статья D. A. Person [1, 2], в которых авторы диагностировали у Амура ревматоидный артрит, причем Person настаивал на болезни Стилла — ювенильном ревматоидном артрите с системными проявлениями.

Итак, система доказательств Espinel и Person.

Отечность лица мальчика может говорить об артрите височно-нижнечелюстного сустава. Недоразвитая

### Справка

Эту картину Караваджо написал на Мальте, куда прибыл 14 июля 1607 г. и где провел около года. На ней ребенок глубоко спит. Во времена Караваджо сон считался символом целомудрия: скромный спящий купидон.

нижняя челюсть — микрогнатия. Левый локоть мальчика кажется увеличенным, его рука наклонена и неестественно отведена, что может говорить о контрактуре. Явно отекающие «опухшие» второй, третий и четвертый пястно-фаланговые суставы говорят об артрите. Пальцы правой руки мальчика как будто сужаются к концу (возможно, брахидактилия). Шишка на левом запястье напоминает внешний вид синовиальной кисты. Его колени сильно увеличены, а вынужденное положение головы на колчане указывает на вовлечение шейного отдела позвоночника.

Авторы заявляют, что у мальчика бесспорный ювенильный рев-

матоидный артрит, хотя и проводят дифференциальный диагноз полиартрита, который может быть и при ревматизме, и при системной красной волчанке, и при серповидноклеточной анемии.

Действительно, при наличии контрактуры, мышечной атрофии и микрогнатии и в отсутствие стигм других заболеваний необходимо прежде всего подумать про ревматоидный артрит.

Ювенильный ревматоидный артрит может иметь серьезные системные проявления: цианотичный нос и губы купидона, а также втянутая грудь могут быть признаком сердечной недостаточности, опухшее лицо и веки — нефротического синдрома, раздутый живот с вывернутым пупком «намекает» на увеличение печени и селезенки, кстати, про поражение печени еще говорит и желтушность кожи. Нефротический синдром, естественно, связан со вторичным амилоидозом: автор указывает на непропорционально большие гениталии, несовместимые с размером тела: мошонка нередко отекает у таких больных. И, наконец, прогноз: на ухе есть какой-то кожный дефект с ободком, указывающий на язвенное поражение — системный некротизирующий васкулит, признак фатального осложнения ювенильного ревматоидного артрита, признанного таковым в середине 1990-х (далее стратегии в ревматологии немного изменились).

Espinel также предположил, что Караваджо рисовал мертвого ребенка — эта теория объясняет цвет кожи. Действительно, спящий Амур кажется безжизненным. Тем более что прогноз ювенильного ревматоидного артрита во времена Караваджо был пессимистичен.

Но как ни странно, в этих двух статьях никаких предположений о рахите или генетических нарушениях не рассматривалось, в то время как в 1600-х годах рахит

был эндемичным заболеванием, и почти все дети страдали им.

Так, в 1995 г. в *Lancet* было опубликовано письмо-опровержение S. Frenk с соавт. [3] с говорящим названием «Рахит, а не артрит у спящего ребенка Караваджо», убедительно доказывающее наличие именно рахита у купидона, т. к. все описанные признаки могут быть выявлены и при тяжелом рахите: рахитические четки с воронкообразной деформацией грудной клетки, шишка на кисти, а также деформация левой лодыжки соответствуют проявлениям рахитических метафизов. Форма головы говорит о типичной фронтальной деформации черепа, а большой живот с вывернутым пупком возникает вследствие гипотонии мышц брюшной стенки и также часто встречается при рахите, как и увеличение печени и селезенки. Согнутое правое бедро указывает на изменения осанки (для уменьшения боли).

Завершающее исследование докторов Pozzilli и Cappa [4] было опубликовано в 2017 г. Эти авторы решили провести опрос среди эндокринологов, практикующих в Италии, и спросили их, смогут ли они определить конкретное заболевание, предоставив заранее составленный список из предположительных диагнозов с их обоснованием: отечность лица и деформация носа у мальчика наводят на мысль про гипопитуитаризм. К симптомам, напоминающим задержку роста вследствие дефекта SHOX (ген низкорослости, содержащий гомеобокс — специфическую последовательность ДНК), можно отнести увеличение левого локтя, угол локтевого отклонения и плеча и явный отек второго, третьего и четвертого пястно-фаланговых суставов. Между тем шишка на левом запястье, деформация грудной клетки, большой живот и увеличенные колени могут говорить о запущенном рахите.

В общей сложности было опрошено 86 эндокринологов — 67 взрослых, 19 детских: 21 (24,4%) эндокринолог посчитал, что купидон страдал гипопитуитаризмом, 30 (34,9%) диагностировали рахит, 15 (17,4%) заподозрили SHOX-дефект, 16 (18,6%) не согласились с каким-либо из предложенных диагнозов, а 4 (4,6%) эндокринолога не смогли выявить какого-либо заболевания.

Кстати, педиатры-эндокринологи (которые видят в своей практике исключительно детей и подростков) диагностировали чаще рахит, тогда как большинство взрослых эндокринологов предполагали гипопитуитаризм.

Вместо заключения: «Добиться чистоты взгляда не сложно, это просто невозможно». Наш внутренний «объектив», лепестки диафрагмы которого состоят из профессионального и личного опыта, образования, вкуса, цветочувствительности и других составляющих, может сильно менять наш взгляд на мир и способ, которым мы анализируем реальность. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Espinel C. H. Caravaggio's «Il Amore Dormiente» a sleeping cupid with juvenile rheumatoid arthritis // *Lancet*, 1994; 24-31, 344: 1750-1752.
2. Person D. A. Systemic juvenile rheumatoid arthritis (Still's disease) // *Lancet* 1995, 1: 346: 62.
3. Frenk S., Faure-Fontenla M. A. Rachitis, not arthritis, in Caravaggio's sleeping child // *Lancet*. 1995 25; 345 (8952): 801.
4. Pozzilli P., Cappa M. Sleeping cupid by Caravaggio: what diagnosis? // *Endocrine Practice* 2017, Vol. 23, No. 7, pp. 881-884.



## В России запустили производство первых в мире комбинированных тестов

Компания «Биопалитра» запустила в Санкт-Петербурге серийное производство тест-системы 4 в 1 «МультиСКРИН» для диагностики ВИЧ, гепатитов В и С, сифилиса. Тест одновременно выявляет сразу четыре заболевания!

**З**апатентованная планшетная тест-система «МультиСКРИН» за один анализ позволяет выявить наличие маркеров ВИЧ-инфекции, гепатита В и С, сифилиса. Так называемая «госпитальная четверка» — один из самых востребованных в мире комплексов анализов.

По данным компании, сейчас в мире нет подобных тест-систем, которые на молекулярном уровне могут диагностировать четыре инфекции в одном анализе. Это полностью отечественная разработка. Реализация проекта стала возможной при поддержке Фонда развития промышленности (Группа ВЭБ.РФ).

Одна планшетная система «МультиСКРИН» включает компоненты на 96 или 576 тестов. Первую опытную партию продукции компания направила в федеральную сеть клиничко-диагностических лабораторий «Ситилаб». Среди будущих клиентов — крупные государственные и частные клиники, станции переливания крови, диагностические центры.

Работа новой тест-системы основана на знакомой лабораториям методике иммуноферментного анализа (ИФА). Применение комбинированной системы в три раза снижает расходы на реагенты и трудозатраты лаборатории. При этом результат исследования становится известен через 1 час 55 минут, что в три раза быстрее, чем отдельная диагностика по каждой инфекции. Снижение времени ожидания результата играет критически важное значение при госпитализации пациентов.

«МультиСКРИН» прошел клинические испытания на базе новосибирского НИИ «Вектор» Роспотребнадзора и уже получил регистрационное удостоверение. Кроме того, разработка прошла дополнительные постклинические испытания на базе московского НИИ скорой помощи им. Склифосовского.

Появление дополнительных возможностей быстрого выявления социально значимых заболеваний и повышение их доступности соответствуют национальным проектам и целям в области здравоохранения. ■



### Справка

Биотехнологическая компания «Биопалитра» основана в 2011 году группой ученых и предпринимателей из Новосибирска. С 2013 года предприятие производит наборы реагентов для диагностики ВИЧ-инфекции, гепатита В и С, сифилиса. Штаб-квартира и основное производство компании располагаются в особой экономической зоне «Санкт-Петербург».



Фонд развития промышленности (Группа ВЭБ.РФ) создан для модернизации российской промышленности, организации новых производств и обеспечения импортозамещения.



## Питание как фактор программирования здоровья (обзор литературы)

А. А. Вялкова, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Плотникова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

Л. С. Зыкова, доктор медицинских наук, профессор

О. К. Любимова, кандидат медицинских наук

Л. М. Гордиенко, кандидат медицинских наук

И. В. Зорин, доктор медицинских наук, профессор

А. И. Мещерякова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, Оренбург, Россия

**Резюме.** В обзоре литературы представлены современные данные о влиянии некоторых нутриентов на профилактику неинфекционных заболеваний (метаболических заболеваний, фоновых состояний, аллергической патологии) у детей. Для детей грудного возраста эталоном вскармливания является грудное молоко, обеспечивающее рост и развитие ребенка. Представлены данные о влиянии пребиотических свойств олигосахаридов грудного молока и микробиоты кишечника на рост, развитие и состояния здоровья ребенка. Освещены вопросы «программирования» метаболизма при рациональном адаптированном питании в период грудного и раннего возраста, а также недоношенных детей, влияния питательных веществ на иммунитет, пищеварительную систему, костную ткань, развитие мозга и когнитивные функции. Оценены факторы, влияющие на развитие пищевой аллергии в детском возрасте. Для организации полноценного питания важен правильный выбор продукта специального состава, отвечающего особенностям детей конкретного возраста и характеру нарушенных обменных процессов.

**Ключевые слова:** грудное молоко, вскармливание, программирование, здоровье.

**Для цитирования:** Вялкова А. А., Плотникова С. В., Зыкова Л. С., Любимова О. К., Гордиенко Л. М., Зорин И. В., Мещерякова А. И. Питание как фактор программирования здоровья (обзор литературы) // Лечащий Врач. 2021; 6 (24): 37-40. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.007

## Nutrition as a factor of health programming (literature review)

A. A. Vyalkova, S. V. Plotnikova<sup>1</sup>, L. S. Zyкова, O. K. Lyubimova, L. M. Gordienko, I. V. Zorin, A. I. Meshcheryakova  
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

**Abstract.** The literature review presents current data on the effect of certain nutrients on the prevention of non-infectious diseases (metabolic diseases, background conditions, allergic pathology) in children. For infants, the standard of feeding is breast milk, which ensures the growth and development of the baby. The data on the influence of the prebiotic properties of breast milk oligosaccharides and intestinal microbiota on the growth, development and health of the child are presented. The issues of «programming» metabolism with rational adapted nutrition during infancy and early age, as well as premature infants, the effect of nutrients on immunity, the digestive system, bone tissue, brain development and cognitive functions are highlighted. The factors influencing the development of food allergy in childhood were evaluated. For the organization of good nutrition, it is important to choose the right product of a special composition that meets the characteristics of children of a particular age and the nature of disturbed metabolic processes. This literature review discusses the current understanding of the effect of certain nutrients in children on the prevention of a number of noncommunicable diseases. It is emphasized that the standard of feeding for young children is breast milk, which provides the child with everything necessary for his growth and development.

**Keywords:** breast milk, nursing, programming, health.

**For citation:** Vyalkova A. A., Plotnikova S. V., Zyкова L. S., Lyubimova O. K., Gordienko L. M., Zorin I. V., Meshcheryakova A. I. Nutrition as a factor of health programming (literature review) // Lechaschy Vrach. 2021; 6 (24): 37-40. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.007

**П**итание ребенка оказывает влияние не только на его рост, развитие и состояние здоровья. Характер и рацион питания в грудном и раннем возрасте программируют метаболизм таким образом, что те или иные нарушения питания могут увеличить риск развития целого ряда заболеваний, таких как аллергические болезни, ожирение, метаболический синдром, остеопороз и другие, в том числе во взрослом возрасте.

Современная концепция пищевого программирования предопределяет (программирует) характер питания ребенка

в первые годы жизни, особенности его метаболизма на протяжении всей последующей жизни и, как следствие, предрасположенность к определенным заболеваниям и особенностям их течения [1].

Согласно метаболическому программированию, первые два года жизни ребенка особенно важны, так как оптимальное питание в течение этого периода способствует уменьшению заболеваемости и смертности, снижению риска хронических заболеваний и общему гармоничному развитию.

Организация вскармливания детей грудного и раннего возраста заключается в адекватном их обеспечении пищевыми веществами и энергией, начиная с первых дней жизни. Рекомендации

<sup>1</sup> Контактная информация: PlotnikovaSV2017@yandex.ru

ВОЗ и ЮНИСЕФ по оптимальному кормлению детей грудного и раннего возраста заключаются в следующем: раннее начало грудного вскармливания (ГВ) — в течение часа после рождения ребенка; исключительное ГВ в течение первых 6 месяцев жизни; введение надлежащего питательного и безопасного прикорма в возрасте 6 месяцев наряду с продолжением ГВ до достижения ребенком двух лет и больше [2]. Использование смесей с высоким содержанием казеиновой фракции белка, а также на основе козьего молока и не обогащенных пробиотиками, недостаточная осведомленность и убежденность родителей в вопросах организации рационального питания детей требуют совершенствования как просветительской работы среди населения, так и образования участковых педиатров. Своевременно начатое и сбалансированное питание позволяет облегчить течение адаптационного периода и в дальнейшем снизить риск развития ряда заболеваний и осложнений.

Доказано, что риск большинства неинфекционных заболеваний (ожирения, сахарного диабета, гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений мозгового кровообращения) определяется не только генетическими факторами риска и образом жизни во взрослом возрасте, но и в большой степени перинатальным программированием метаболизма [3].

Раннее программирование метаболизма лишнего веса и связанных с ним метаболических нарушений сосредоточено на трех гипотезах [3, 4] — избыточного внутриутробного питания, несоответствия и ускоренного постнатального роста.

Гипотеза раннего избыточного потребления белка соотносится с концепцией первых 1000 дней, так как период излишнего потребления белков во время чувствительного «окна» в раннем развитии является ключевым для ранней модификации функций организма и их влияния на здоровье в течение всей жизни.

Механизмы раннего программирования обмена веществ включают эпигенетические изменения, вызванные факторами окружающей среды, которые могут привести к стойкой модификации экспрессии генов, одним из которых является метилирование ДНК. Метилирование ДНК — общий эпигенетический сигнальный инструмент, который используют клетки для «включения» или «выключения» генов. В ДНК содержится комбинация четырех нуклеотидов, в том числе цитозина. Метилирование ДНК — это процесс присоединения метильной ( $\text{CH}_3$ ) группы к цитозину ДНК, что изменяет ее различимость без изменения базовой последовательности ДНК. В недавних исследованиях изучалось влияние ГВ на метилирование ДНК лептинового гена (*LEP*), участвующего в регуляции аппетита и метаболизме жиров. Измерения метилирования ДНК *LEP* во всем составе крови в возрасте 17 месяцев показали, что чем дольше ребенок получал грудное молоко (ГМ), тем ниже метилирование *LEP* и выше связь с концентрацией лептина в сыворотке. Современные научные исследования помогут понять, является ли ГВ и связанное с ним снижение метилирования *LEP* эпигенетическим механизмом, который участвует в защитном эффекте ГВ против ожирения [4].

В последние годы большое внимание ученых привлекают данные о наличии в ГМ и детских молочных смесях важного фактора программирования — микроРНК, представляющих собой малые некодирующие молекулы РНК длиной 18–25 нуклеотидов (в среднем 22). МикроРНК участвуют в подавлении активности генов (комплементарно спариваясь с участками мРНК, они ингибируют их трансляцию) и регулируют экспрессию до 50% всех генов человека [5]. МикроРНК регулируют работу многих физиологических процессов в организме — это репрограммирование соматических клеток в стволовые клетки, регуляция состояния и работы иммунной системы, включая

развитие Т- и В-лимфоцитов, пролиферацию нейтрофилов, высвобождение медиаторов воспаления, дифференциацию дендритных клеток, и многое другое [6].

ГМ способно влиять на процессы программирования, так как содержит целый ряд макро- и микронутриентов (фолиевая кислота, цинк, холин, витамины  $\text{B}_6$  и  $\text{B}_{12}$ ). Эти нутриенты прямо связаны с процессами метилирования ДНК и изменением функции гена [7].

В последние годы появились данные о новом действии аминокислот и их особом влиянии на метаболизм и иммунитет, что осуществляется посредством активации комплекса mTOR. Комплекс mTOR — это группа серин-треонин киназ (сигнальные молекулы), который обеспечивает рост и развитие в зависимости от доступности нутриентов. Комплекс mTOR регулирует функциональное состояние и метаболизм почти всех клеток иммунной системы. Активность mTOR влияет на характер иммунного ответа. Высокий уровень аминокислот (АК) с разветвленной цепью (АРЦ) — лейцина, валина и изолейцина, а также некоторых других эссенциальных АК снижает продукцию Т-регуляторных клеток и больше связан с процессами воспаления. Комплекс mTOR — это связующее звено между метаболизмом и иммунитетом, а уровень эссенциальных АК в младенчестве формирует иммунологический баланс в организме человека [8, 9].

Наряду с важностью адекватного количества, состава и соотношения нутриентов в рационе ребенка, большое значение имеет и взаимодействие в системе кишечная микробиота (КМ) — мозг. Очевидно, что нарушения состава КМ способны оказывать долгосрочное негативное влияние на развитие центральной нервной системы (ЦНС), в связи с чем в отдаленные сроки увеличивается риск неблагоприятных последствий (синдром дефицита внимания, снижение способности к обучению, памяти и нарушения в эмоциональной сфере), что указывает на преимущества ГВ не только по нутриентному составу ГМ, но и его способности формировать оптимальный состав КМ младенцев. При смешанном или искусственном вскармливании актуально обогащение смесей комплексами нутриентов с доказанными положительными эффектами в отношении развития ЦНС, а также пробиотиками, обладающими доказанной способностью улучшать состав КМ и предупреждать формирование функциональных расстройств пищеварения. Такая стратегия в питании детей имеет в том числе и социальное значение, поскольку направлена на оптимизацию развития ребенка и в конечном итоге — на укрепление здоровья взрослого населения [10].

При нарушении КМ создаются условия для появления избыточного веса и ожирения. Механизмы действия КМ на риск развития ожирения разнообразны: она влияет на продукцию гормонов кишечника, регулирующих аппетит и чувство насыщения, а также на продукцию инсулина и метаболизм глюкозы, стимулирует процесс подострого хронического воспаления и увеличивает количество энергии, ферментируемой из неперевариваемых компонентов рациона. Доказано, что КМ людей с ожирением содержит большее количество ферментов, метаболизирующих непереваренные пищевые волокна [11]. Фактор изменения экспрессии белка Fiaf (Fasting-Induced Adipose Factor) — мощный регулятор липидного обмена, снижающий накопление жира в организме, стимулирует липолиз и выработку фермента АМРК (клеточная протеинкиназа, контролирующая энергетический баланс клетки). Данные механизмы формируют направленность липидного обмена и активность процессов воспаления, связанных с накоплением жировой массы тела [12].

Доказано, что ГМ содержит в своем составе олигосахариды (олигосахариды грудного молока, ОГМ). В организме женщины

есть ферменты, с помощью которых ОГМ синтезируются в молочной железе, но в желудочно-кишечном тракте ребенка нет ни одного фермента, способного их расщеплять, поэтому ОГМ могут достигать толстой кишки в интактном виде. Многочисленные ферменты, способные расщеплять ОГМ, есть у представителей КМ, в связи с чем именно ОГМ могут рассматриваться в качестве главного пребиотика. Разные бактерии различаются набором ферментов и стратегиями для расщепления и усвоения ОГМ, благодаря чему разнообразие олигосахаридов формирует различия состава КМ. С точки зрения стратегии усвоения ОГМ кишечными бактериями существуют два основных пути: бактерии экспрессируют ферменты для расщепления олигосахаридов внеклеточно, а затем транспортируют внутрь клетки продукты расщепления; бактерии транспортируют внутрь клетки интактные олигосахариды, а затем ферменты начинают расщеплять их внутри клетки. Разные ОГМ стимулируют рост определенных групп бактерий, что обусловлено наличием несхожих наборов ферментов у микроорганизмов [13].

Известно, что у детей, находящихся на ГВ, в КМ доминируют бифидобактерии (БФ). Доминирование БФ в кишечнике младенца, получающего ГМ, устанавливается в течение первых дней/недель после рождения, и важную роль в этом процессе играют ОГМ, которые способствуют росту БФ [14]. БФ обладают ферментами гликозид-гидролазами для наиболее полной утилизации ОГМ: это  $\alpha$ -фукозидазы,  $\alpha$ -сиалидазы,  $\beta$ -галактозидазы,  $\beta$ -N-гексозаминидазы. Прямое действие ОГМ включает несколько направлений, обеспечивающих максимальную защиту новорожденного:

- антиадгезивные и антимикробные свойства в отношении целого ряда патогенов;
- сохранение целостности кишечного барьера;
- снижение продукции провоспалительных цитокинов;
- прямое иммуномодулирующее влияние;
- действие на иммунные клетки посредством лигандов;
- влияние на экспрессию генов [15].

БФ влияют на иммунные функции несколькими способами: способствуют продукции противовоспалительных цитокинов, сохраняют целостность кишечной стенки, продуцируют бактериоцины и метаболиты, снижающие pH и влияющие на экспрессию генов [16]. В отличие от патогенов и других комменсальных бактерий именно БФ наиболее активны в переключении поляризации Th-клеток из направления Th2, характерного для внутриутробного периода, в направление Th1, обеспечивающее сбалансированность иммунного ответа [17].

После рождения ребенка вид вскармливания становится ведущим фактором, влияющим на риск развития пищевой аллергии. Доказано, что исключительно ГВ как минимум в первые 4 месяца жизни оказывает защитный эффект в отношении развития аллергии, а именно атопического дерматита и рецидивирующих эпизодов бронхиальной обструкции [18]. Протективный эффект ГМ в отношении риска развития аллергии у ребенка связан, по-видимому, с многочисленными факторами, входящими в его состав, в том числе с иммунокомпетентными клетками, цитокинами, иммуноглобулинами и др.

У 50% кормящих женщин в ГМ обнаруживаются основные пищевые аллергены, такие как белки коровьего молока и яичного белка, аллергены злаковых и др., причем появляются они в ГМ уже через 1–6 часов после употребления кормящей женщиной этих продуктов [19]. Подтверждением возможности участия следовых количеств аллергенов в ГМ в формировании толерантности к ним служат результаты исследования с полным исключением молочных продуктов из рациона кормящих женщин. Это не только не приводило к снижению частоты аллергии

у детей, а напротив, риск развития молочной аллергии в более старшем возрасте у них только увеличивался. Установлено, что в ГМ матерей, получавших безмолочную диету, наблюдались статистически значимо более низкие уровни иммуноглобулина А, специфичного к  $\beta$ -лактоглобулину и казеинам, по сравнению с матерями, в рационе которых молочные продукты были сохранены. Схожие низкие уровни антител класса G в отношении  $\beta$ -лактоглобулина и казеинов отмечались и в сыворотке крови их детей, и эти низкие показатели имели положительную корреляцию с частотой развития аллергии к белкам коровьего молока [20]. Эти данные подтверждают рекомендации о целесообразности назначения строгих ограничительных гипоаллергенных диет как здоровым беременным, так и здоровым кормящим женщинам. В то же время наличие аллергических заболеваний (не только пищевой аллергии) у матери требует эффективной терапии для установления контроля над симптомами заболевания, поскольку в этих ситуациях направленность иммунных реакций значимо сдвигается в сторону преобладания Th2-ответа [21].

Характер вскармливания и физическая активность являются наиболее значимыми факторами, влияющими на качество кости (минерализация и линейный рост младенца). Дети исключительно на ГВ получают около 200 мг кальция в сутки (от 187 до 263 мг/сут) и имеют физиологические прибавки длины тела и минерализации скелета. Одним из достоинств состава ГМ с точки зрения положительного влияния на качество костей и рост ребенка является низкое содержание в нем фосфора.

Проведен анализ состояния организации питания детей грудного возраста в Оренбургской области. По отчетам районных педиатров, доля детей первого года жизни, находящихся на искусственном вскармливании, составила 56%: от 0 до 5 месяцев — 30%, от 5 месяцев до 1 года — 26%.

Эталон питания для младенца — ГМ признано важнейшим послеродовым элементом в метаболическом и иммунологическом программировании здоровья новорожденных (R. Cabregra-Rubio, 2012). Уникальность ГМ определяется изменением его состава в соответствии с потребностями растущего организма. Эта особенность предопределяет формирование многих аспектов физиологии ребенка, включая аппетит, ритмы сна/бодрствования и поведения [22]. Информация о роли ГМ в развитии ребенка и формировании его здоровья на всю оставшуюся жизнь позволяет обосновать важность ГВ детей первых лет жизни.

Таким образом, полноценное питание является мощным терапевтическим фактором, при котором правильно составленная диета становится ключевым механизмом, позволяющим воздействовать на нарушенные звенья метаболизма, нормализовать функции пищеварительной системы, активизировать защитные силы организма, что во многом определяет появление, течение и исход болезни.

Особое значение питание имеет в профилактике фоновых состояний, росте и развитии недоношенных детей. Именно вскармливание недоношенных приобрело первостепенное значение. Питание недоношенных не является вспомогательным элементом для их выхаживания. Питание — это терапия, обеспечивающая максимальный рост и созревание органов и тканей. Гарантированное сбалансированное питание, адаптированное к потребностям пациента, обеспечивает профилактику дефицита нутриентов (в том числе макро- и микроэлементов, витаминов) и развития дефицитных анемий (белок, микронутриенты, витамины) и др.

Для организации полноценного питания важен правильный выбор продукта со специально заданным составом, отвечающим



особенностям детей конкретного региона и характеру нарушений при этом обменных процессов.

Постановлением Правительства Оренбургской области от 25.04.2013 № 344-п «Об обеспечении полноценным питанием беременных женщин, кормящих матерей, а также детей в возрасте до трех лет в Оренбургской области по заключению врачей» определены перечень медицинских показаний, при которых осуществляется бесплатное обеспечение полноценным питанием, нормы и порядок обеспечения.

Вместе с тем детям первого года жизни при отсутствии показаний назначаются профилактические или лечебные (гипоаллергенные, кисломолочные и другие) смеси, что негативно сказывается на функционировании пищеварительного тракта и влечет за собой нарушения в здоровье детей.

На современном этапе отмечается увеличение количества детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела. При этом беспокоит не сам по себе медленный рост (малые прибавки массы тела) этих детей, а медленный рост детей как маркер неадекватного питания. Известно, что недостаточное питание приводит к серьезным нарушениям нейроразвития недоношенных детей в последующем.

## Заключение

Питание обеспечивает рост, развитие ребенка, интеллект и его когнитивные функции, формирование его поведения. Нутритивный статус ребенка, дефицит микронутриентов (железа, цинка, йода и др.) и ассоциированные с этим заболевания неразрывно связаны как с количественным, так и с качественным составом получаемой ребенком пищи и рассматриваются с позиций алиментарно-зависимых состояний, последствия которых могут иметь отсроченный характер и проявляться снижением интеллектуального потенциала, нервно-психического и физического развития, соматического здоровья, качества жизни и изменением экспрессии генов. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

- Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Суркова Е. Н. Программирующее влияние питания на состояние здоровья ребенка // Вестник АГИУВ. 2013; 2: 31-36. [Zakharova I. N., Dmitriyeva Yu. A., Surkova Ye. N. Programmiruyushcheye vliyaniye pitaniya na sostoyaniye zdorov'ya rebenka [The predetermining effect of nutrition on a child's health] Vestnik AGIUV. 2013; 2: 31-36.]
- Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М., 2019. 112 с. [Programma optimizatsii vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy Federatsii: metodicheskiye rekomendatsii [Optimization program for feeding children of the first year of life in the Russian Federation: methodological recommendations] FGAU «NMITS zdorov'ya detey» Minzdrava Rossii. M., 2019. 112 p.]
- Brands B., Demmelmair H., Koletzko B. et al. How growth due to infant nutrition influences obesity and later disease risk // Acta Paediatr. 2014.
- Koletzko B., Chourdakis M., Grote V. et al. Regulation of early human growth: impact on long-term health // Ann Nutr Metab. 2014.
- Alaweed M., Hartmann P., Geldes D., Kakulas F. MicroRNAs in breastmilk and the lactating breast: Potential immunoprotectors and developmental regulators for the infant and mother // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2015; 12: 13981-14020.
- Melnik B. C., Kakulas F., Geddes D. T., Hartmann P. E., John S. M., Carrera-Bastos P., Cordain L., Schmitz G. Milk miRNA: simple nutrients or systemic functional regulators? // Nutrition & Metabolism. 2016; 13: 42-47.
- Нетребенко О. К., Украинцев С. Е. Что может грудное молоко и чего не могут смеси: от ингредиентов к пониманию долгосрочных эффектов // Педиатрия. 2017; 96 (3): 151-158. [Netrebenko O. K., Ukraintsev S. Ye. Chto mozhet grudnoye moloko i chego ne mogut smesi: ot ingridiyentov k ponimaniyu dolgosrochnykh effektiv [What breast milk can do and what milk formulas cannot: from ingredients to understanding long-term effects] Pediatriya. 2017; 96 (3): 151-158.]
- Mansfeld J., Urban N., Priebe S., et al. Branched-chain amino acids catabolism is a conserved regulator of physiological ageing // Nature Communication. 2015; 6: 10034-10046.
- Нетребенко О. К. Питание в младенчестве: дорога к долгой жизни или к ранней болезненной старости? // Педиатрия. 2017; 96 (1): 67-74. [Netrebenko O. K. Pitaniye v mladenchestve: doroga k dolgoy zhizni ili k ranney boleznennoy starosti? [Nutrition in infancy: the road to a long life or to early painful old age?] Pediatriya. 2017; 96 (1): 67-74.]
- Скрипченко Н. В., Федорова Л. А., Скрипченко Е. Ю., Макарова Е. Г., Клепикова Т. В., Украинцев С. Е. Питание и развитие мозга: вклад в будущее или упущенные возможности? // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2020; 99 (3): 134-142. [Skripchenko N. V., Fedorova L. A., Skripchenko Ye. Yu., Makarova Ye. G., Klepikova T. V., Ukraintsev S. Ye. Pitaniye i razvitiye mozga: vklad v budushcheye ili upushchennyye vozmozhnosti? [Nutrition and brain development: a contribution to the future or missed opportunities?] Pediatriya im. G. N. Speranskogo. 2020; 99 (3): 134-142.]
- Sanmiguel C., Gupta A., Mayer E. Gut microbiome and besity: a plausible explanation for obesity // Curr. Obes. Rep. 2015; 4 (2): 250-261.
- Нетребенко О. К., Щеплягина Л. А. Кишечная микробиота и антибиотики: польза, вред и возможные последствия (обзор литературы) // Лечение и профилактика. 2019; 9 (1): 5-10. [Netrebenko O. K., Shcheplyagina L. A. Kischechnaya mikrobiota i antibiotiki: pol'za, vred i vozmozhnyye posledstviya (obzor literatury) [Intestinal microbiota and antibiotics: benefits, harms and possible consequences (literature review)] Lecheniye i profilaktika. 2019; 9 (1): 5-10.]
- Украинцев С. Е., Парамонова Н. С., Малеванная И. А. Грудное молоко: возможные механизмы формирования поведения и когнитивных функций ребенка // Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (5): 394-398. [Ukraintsev S. Ye., Paramonova N. S., Malevannaya I. A. Grudnoye moloko: vozmozhnyye mekhanizmy formirovaniya povedeniya i kognitivnykh funktsiy rebenka [Breast milk: possible mechanisms of the formation of behavior and cognitive functions of the child] Voprosy sovremennoy pediatrii. 2018; 17 (5): 394-398.]
- Sjogren Y., Tomicic S., Lundber A., Bottcher M., Bjorksten B., Sverremark-Ekstrom E., Jenmalm M. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses // Clinical and Experimental Allergy. 2009; 39: 1842-1851.
- Макарова Е. Г., Нетребенко О. К., Украинцев С. Е. Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные свойства // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2018; 97 (4): 152-160. [Makarova Ye. G., Netrebenko O. K., Ukraintsev S. Ye. Oligosakharidy grudnogo moloka: istoriya otkrytiya, struktura i zashchitnyye svoystva [Breast milk oligosaccharides: history of discovery, structure and protective properties] Pediatriya im. G. N. Speranskogo. 2018; 97 (4): 152-160.]
- Sarkar A., Mandal S. Bifidobacteria – insight into clinical outcomes and mechanisms of its probiotic action // Microbiological. Res. 2016; 192: 159-171.
- Martin R., Nauta A. J., Ben Amor K., Knippels L. M., Knol J., Garssen. Early life: gut microbiota and immune development in infancy // Beneficial. Microbes. 2010; 1 (4): 367-382.
- Ziegler R. S., Friedman N. J. The relationship of breastfeeding to the development of atopic disorders // Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2006; 57: 93-105.
- Vadas P., Wai Y., Burks W., Perelman B. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women // JAMA. 2001; 285 (13): 1746-1748.
- Jarvinen K. M., Westfall J. E., Seppo M. S., et al. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants // Clin Exp Allergy. 2014; 44 (1): 69-78.
- Blackburn H. K., Allington D. R., Procacci K. A., Rivey M. P. Asthma in pregnancy // World J Pharmacol. 2014; 3 (4): 56-71.
- Украинцев С. Е., Самаль Т. Н. Грудное молоко, каким мы его не знали: хронобиология грудного молока // Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (2): 148-151. [Ukraintsev S. Ye., Samal' T. N. Grudnoye moloko, kakim my yego ne znali: khronobiologiya grudnogo moloka [Breast milk as we did not know it: chronobiology of breast milk] Voprosy sovremennoy pediatrii. 2018; 17 (2): 148-151.]

## Гиперхолестеринемия как маркер изучения пищевого поведения взрослого населения

Р. Э. Чобанов<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

Я. Г. Гаджиева, кандидат медицинских наук

К. А. Бабаев, кандидат медицинских наук

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

**Резюме.** Исследование пищевого поведения (ПП) взрослого населения и оценка роли гиперхолестеринемии (ГХС) как маркера в выявлении его изъянов проведены в городе Баку на базе 3 городских поликлиник (пациенты), сопряженных с ними 3 средних школ и 5 детских садов (родители детей), а также 12 торговых объектов и офисов (работники). Состояние ПП определяли при помощи опросника DEBQ, в который включили блоки вопросов относительно количества и объема употребленных продуктов питания. Данные по их калорийности были взяты из «Большого справочника пищевых продуктов и блюд» (Москва, 2020). Обработано 1386 полностью заполненных анкет, у всех анкетированных исследовали портативной тест-системой «Accutrend Plus» кровь на ГХС. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью критерия Стьюдента. Выявлена коррелятивная связь между калорийностью пищи и содержанием холестерина в крови ( $r = 0,82 \pm 0,01$ ) у 76,4  $\pm$  2,4% анкетированных с нормальным уровнем холестерина в крови. Калорийность пищи не превышала 2250 ккал/сутки. При калорийности свыше 2500 ккал/сутки содержание холестерина в крови у анкетированных превышало 7,8 ммоль/л. Оказалось, что ПП у многих анкетированных характеризуется высококалорийным питанием и сопровождается ГХС. Норма калорийности пищи местной популяции населения не должна превышать 2250 ккал/сутки. ГХС может быть использована как маркер при выявлении изъянов в ПП населения.

**Ключевые слова:** пищевое поведение, калорийность пищи, гиперхолестеринемия, маркер.

**Для цитирования:** Чобанов Р. Э., Гаджиева Я. Г., Бабаев К. А. Гиперхолестеринемия как маркер изучения пищевого поведения взрослого населения // *Лечащий Врач*. 2021; 6 (24): 41-43. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.008

## Hypercholesterolemia — as a marker of the study of nutritional behaviour in the elderly population

R. E. Chobanov<sup>1</sup>, Ya. G. Hajiyeva, K. A. Babayev

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

**Abstract.** The study of the status of nutritional behaviour in the elderly population and assess the role of hypercholesterolemia as a marker in identifying its defects. The research was conducted in 3 city polyclinics, 3 secondary schools and 5 kindergartens, as well as 12 shopping centers and offices in Baku. The state of nutritional behavior was determined through DEBQ questionnaire. This questionnaire included questions about the amount and quantity of consumed food. 1386 fully completed questionnaires were formed, blood was taken from all participants in the questionnaire using «Accutrend Plus» portable device and checked for cholesterol. It was found that there is a correlation between the caloric content of food and the amount of cholesterol in the blood ( $r = 0,82 \pm 0,01$ ). In 76,2  $\pm$  2,4% of the participants, in normal level of cholesterol in blood ( $< 5,0$  mmol/l) caloric content of food did not exceed 2250 kcal/day. Cholesterol levels were higher than 7,8 mmol/l at levels above 2500 kcal/day. In the majority of the participants nutritional behavior is characterized by high calorie and is accompanied by an increase in blood cholesterol. The norm of food calories in the local population should not exceed 2250 kcal/day. Hypercholesterolemia can be used as a marker in the study of nutritional behavior defects.

**Keywords:** nutritional behaviour, caloric content of food, hypercholesterolemia, marker.

**For citation:** Chobanov R. E., Hajiyeva Ya. G., Babayev K. A. Hypercholesterolemia — as a marker of the study of nutritional behaviour in the elderly population // *Lechaschy Vrach*. 2021; 6 (24): 41-43. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.008

**Р**аспространение гиперхолестеринемии (ГХС) среди населения мира приобрело широкие масштабы. ГХС является ведущим фактором риска формирования сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ), артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) и прочих социально значимых заболеваний [1-3]. ГХС — одна из основных причин эпидемической распространенности избыточной массы тела (ИМТ) и ожирения, а в сочетании друг с другом они значительно усиливают риск формирования вышеуказанной заболеваемости [4-6]. В основе развития ГХС лежат изъяны пищевого поведения (ПП) трех типов: эмоциогенный, огра-

ничительный и экстернальный. В основном к изъянам ПП приводит переизбыток, использование высококалорийных продуктов питания. Накопленная в организме энергия не высвобождается, чему способствует и малоподвижный образ жизни, что приводит к увеличению концентрации холестерина (ХС), который откладывается в организме в виде жира и тем самым запускает механизм увеличения массы тела [7-10]. Хотя для анализа состояния ПП предложен удобный и объективный опросник (DEBQ) [11], однако он не может оценить состояние пищевой корзины человека, частоту, количество и энергоценность повседневно употребляемых продуктов питания и суточную калорийность пищи. На основании этих данных можно судить о норме калорийности пищи, не приводящей

<sup>1</sup> Контактная информация: mic\_amu@mail.ru

к увеличению концентрации ХС в организме. Результаты наших исследований в этом направлении отражены в данной статье.

## Материал и методы исследования

Работу провели в городе Баку на базе 3 городских поликлиник (пациенты) и сопряженных с ними 3 средних школ и 5 детских садов (родители детей), а также 12 торговых объектов и офисов (работники). Составили азербайджанскую версию международного опросника DEBQ [11], куда включили блоки вопросов относительно социально-гигиенических аспектов ГХС, ИМТ и ожирения, содержания пищевой корзины, количества и объема употребленных продуктов питания. Каждому участнику исследования рассчитывали ИМТ Кетле ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Данные о калорийности продуктов питания брали из «Большого справочника пищевых продуктов и блюд» (Москва, 2020). Участникам исследования раздали 4000 кодированных анкет, что облегчило и ускорило их компьютерную обработку. После соответствующих разъяснений и на добровольной основе у анкетированных брали кровь из пальца для исследования уровня ХС. Исследование крови проводилось на месте при помощи портативного прибора «Accutrend Plus» (тест-система). Результат обследуемому сообщали уже через 1-2 минуты. В работе принимали участие врачи поликлиник, учителя и воспитатели детских учреждений. Отклик составил 2013 анкет ( $50,3 \pm 0,8\%$ ), однако в связи с выбраковкой 627 из них по причине неполной информации дальнейший анализ проводился по 1386 анкетам. Возраст анкетированных варьировал от 19 лет до 71 года. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью критерия Стьюдента, коэффициента корреляции и средней арифметической взвешенной [12].

## Результаты и обсуждение

Согласно опроснику DEBQ 417 из 1386 анкетированных были отнесены к ограничительному ( $30,1 \pm 1,2\%$ ), 458 — эмоциональному ( $33,0 \pm 1,3\%$ ;  $p > 0,05$ ) и 511 — экстерналистскому типу ПП ( $36,9 \pm 1,3\%$ ;  $p < 0,05$ ). Как видно, разные типы ПП среди анкетированных оказались распространены примерно одинаково, также среди них не выявлено существенных различий и в содержании пищевой корзины. Поэтому мы приводим эти примерные данные для всей группы анкетированных. Виды и количество употребляемых продуктов питания варьируют в широких пределах и зависят от пищевых предпочтений людей, их этнических особенностей, социального и культурно-образовательного уровня, материального благополучия, отношения к своему здоровью и прочих факторов. Поэтому определение наиболее часто употребляемых видов продуктов, характерных для отдельных популяционно-этнических групп населения, в частности, населения Баку, имеет важное значение. В зависимости от частоты употребления продуктов выделены 4 пищевые корзины, а именно — продукты, употребляемые:

- 1) ежедневно — через каждые 1-2 дня;
- 2) 2-3 раза в неделю;
- 3) 1 раз в неделю и реже.

Перечень продуктов питания приведен в табл. 1. Хотя не все ответы в анкетах были безошибочными и объективными, репрезентативность численности анкетированных и случайный характер их отбора позволили получить развернутую картину ПП взрослого населения Баку. Представленные в таблице данные весьма информативны, поэтому необходимости в их подробных комментариях не требуется. Корзина ежедневно употребляемых пищевых продуктов у большинства городских жителей довольно скудная и в материальном отношении доступная многим из них. Почти каждый раз на обед используются куры из-за их относи-

Таблица 1

**Наименование продуктов питания и частота их употребления / Name of food products and frequency of their use**

Частота употребления разных продуктов			
Ежедневно	Через каждые 1-2 дня	2-3 раза в неделю	1 раз в неделю и реже
Хлеб Яйцо Маргарин Масло растительное Молочные продукты Картофель Овощи (лук) Фасоль Соль Сахар Чай Конфеты Макароны	Масло растительное и животное Хлеб Куры Яйцо Свежие овощи Пряности Соления Крупы Говядина Вареные колбасы Сосиски Консервы Макароны Фасоль	Масло животное Курятина Говядина или баранина Рис Макаронные и кондитерские изделия Рыба разная Зелень Вареные и копченые колбасы Пряности Соки	Рыба морская Деликатесы Копчения Индейка Орехи Твердокопченые колбасы Сироп Алкоголь Кофе Торты Шоколад

тельной дешевизны, удобства кулинарной обработки и быстроты приготовления. Несколько реже используется говядина или баранина, еще реже рыба. Ежедневное применение растительных масел полезно для профилактики ряда заболеваний, но, как стало известно, по энергетической ценности они превосходят животные масла и маргарины. В то же время молоко и молочные продукты, зелень, фрукты и крупы, относящиеся к здоровой пище, не входят в повседневную пищевую корзину. Результаты анкетирования позволили оценить пищевые предпочтения городских жителей. Большинство из них на обед предпочитают вторые блюда — в основном котлеты с картофелем, реже с макаронными изделиями — 813 из 1396 анкетированных ( $58,7 \pm 1,3\%$ ). Как известно, частое употребление только вторых блюд негативно отражается на функционировании желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ведет к плохой усвояемости пищи и излишнему энергонакоплению. Первым блюдам отдают предпочтение 412 участников исследования —  $29,7 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,001$ ), а сочетание первых и вторых блюд — всего 161 анкетированный —  $11,6 \pm 0,9\%$  ( $p < 0,001$ ). В формировании пищевой корзины играют роль индивидуальные предпочтения анкетированных — вкус и качество пищи, материальная доступность продуктов, разнообразие компонентов пищи, ее эстетичность и т. д. В то же время в нормальном энергообеспечении организма большое значение имеет не набор тех или иных продуктов, частота и количество их использования для приготовления пищи, а энергетическая ценность каждого из них, которая варьирует в довольно широком диапазоне. Произведенные расчеты калорийности продуктов питания разных групп городских жителей в сопоставлении с уровнями ХС приведены в табл. 2. В настоящее время уровень ХС в крови подразделяется следующим образом: норма —  $< 5$  ммоль/л, повышенный уровень —  $5,0-6,4$  ммоль/л, умеренно высокий —  $6,5-7,8$  ммоль/л и очень высокий —  $> 7,8$  ммоль/л. По результатам ХС-метрии нормальный уровень ХС выявлен у  $21,4 \pm 0,9\%$  городских жителей, повышенный — у  $28,3 \pm 1,0\%$  ( $t = 5,04$ ;  $p < 0,001$ ), умеренно высокий — у  $30,6 \pm 1,0\%$  ( $t = 1,63$ ;  $p > 0,05$ ) и очень высокий — у  $19,7 \pm 0,9\%$  анкетированных ( $t = 8,07$ ;  $p < 0,001$ ). Уровень ХС  $> 6,2$  ммоль/л ассоциирован с очень высоким потенциальным риском развития атеросклероза



Таблица 2

Сопоставление показателей суточной калорийности продуктов питания с уровнями ХС в организме / Comparison of daily caloric intake of food with cholesterol level in the body

Градации энергоценно- сти продуктов, ккал/сутки	Число анкети- рован- ных	Частота уровней ГХС								
		< 5 ммоль/л	5,0-6,4 ммоль/л	6,5-7,8 ммоль/л	7,8 ммоль/л					
	общ.	%	Обс.	%	Обс.	%	Обс.	%	Обс.	%
< 1750	103	7,4 ± 0,7	34	33,0 ± 4,7	69	67,0 ± 4,7	–	–	–	–
1750-2000	172	12,4 ± 0,9	93	54,1 ± 3,8	72	41,9 ± 3,8	7	4,1 ± 1,5	–	–
2000-2250	352	25,4 ± 1,2	110	31,3 ± 2,5	118	33,5 ± 2,5	124	35,2 ± 2,5	–	–
2250-2500	262	18,9 ± 1,1	46	17,6 ± 2,4	94	35,9 ± 3,0	122	46,6 ± 3,1	–	–
2500-2750	224	16,2 ± 1,0	22	9,8 ± 2,0	43	19,2 ± 2,6	86	38,4 ± 3,3	73	32,6 ± 3,1
2750-3000	160	11,5 ± 0,9	–	–	17	10,6 ± 2,4	24	15,0 ± 2,8	119	74,4 ± 3,5
3000	113	8,2 ± 0,7	–	–	–	–	18	15,9 ± 3,5	95	84,1 ± 3,5
Всего	1386	100,0 ± 0,0	305	22,0 ± 1,1	413	23,8 ± 1,2	381	27,5 ± 1,2	287	20,7 ± 1,1
Суммарная энергоценность продуктов	630 375	882 875	317 375	830 625						
Средняя энергоценность продуктов на 1 анкетированного, ккал/сутки			2066,8 ± 74,6		2137,7 ± 68,2		2407,8 ± 71,3		2894,2 ± 86,3	

и его осложнений. В наших наблюдениях у 1013 из 2013 жителей уровень ХС превышал 6,5 ммоль/л ( $48,2 \pm 1,3\%$ ), а желательный верхний предел данного показателя для стран с высоким уровнем смертности от ССЗ составляет < 5 ммоль/л [13]. Всех анкетированных сгруппировали в соответствии с энергоценностью ежедневно употребляемых продуктов питания, которая варьировала от 1756 и менее до 3000 и более ккал/сутки. У 233 из 305 анкетированных с нормальным содержанием ХС ( $76,4 \pm 2,4\%$ ) энергоценность пищи не превышала 2250 ккал/сутки. При более высоких значениях калорийности пищи последовательно возрастают показатели содержания ХС, т. е. между показателями калорийности и ГХС отмечается только положительная коррелятивная связь ( $r = +0,82 \pm 0,11$ ). В частности, при средней калорийности пищи  $2066,8 \pm 74,6$  ккал/сутки выявлены  $22,0 \pm 1,1\%$  анкетированных с нормальным содержанием ХС. При калорийности пищи в среднем  $2137,7 \pm 68,2$  ккал/сутки ( $p > 0,05$ ) выявлены  $29,8 \pm 1,2\%$  анкетированных с ГХС в пределах 5,0–6,4 ммоль/л. При калорийности пищи в среднем  $2407,8$  ккал/сутки ( $p < 0,01$ ) выявлено  $27,5 \pm 1,2\%$  анкетированных с ГХС в пределах 6,5–7,8 ммоль/л ( $p > 0,04$ ). Все случаи анкетированных с ГХС в пределах более 7,8 ммоль/л составляют  $20,7 \pm 1,1\%$  ( $p < 0,001$ ), калорийность их пищи наиболее высокая и равна  $2894,2 \pm 86,3\%$  ккал/сутки. Как видно, излишняя, сверхнормативная энергоценность употребляемых продуктов питания приводит к накоплению энергии в организме. На фоне низкой физической активности населения это вызывает ГХС, которая является ведущим фактором повышения ИМТ и развития ожирения, сердечно-сосудистой и прочей социально значимой заболеваемости. В связи с этим модификация ПП приобретает важное значение. Контакты с анкетированными показывают, что восприятие рекомендаций по ограничению пищи, соблюдение разных диет и т. д. трудноосуществимы и носят кратковременный характер. В то же время доступная информация о калорийности основных продуктов позволяет каждому формировать повседневное питание с рациональной суммарной энергоценностью, которая для разных этнических групп населения может различаться. Например, для населения г. Баку она оставляет примерно 2500 ккал/сутки. Поэтому на каждом продукте питания должна содержаться информация о его калорийности. Таким образом, нерациональное ПП населения приводит к энергонакоплению

в организме, что создает реальные стартовые условия для формирования различной заболеваемости. Недостаточная осведомленность населения об энергоценности отдельных видов продуктов питания, использование в повседневном питании продуктов с высокой энергоемкостью (разные виды масел и мяса, картофель, хлеб, сахар) приводят к тому, что суммарная энергоценность рациона превышает 2000 ккал/сутки. В целях укрепления здоровья и профилактики АГ необходима широкая разъяснительная работа среди населения по модификации его ПП. Оценка калорийности продуктов питания населения на популяционном уровне — весьма трудоемкая работа, отнимающая много времени, поэтому эффективным оценочным маркером в выявлении изъянов в ПП населения может служить ГХС. Наличие портативных диагностических тест-систем позволяет в течение нескольких минут во внелабораторных условиях определить концентрацию ХС в крови и более доступным путем судить о состоянии ПП населения. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

#### Литература/References

1. Catapano A. L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias // Eur Heart J. 2016; 37 (39): 2999-3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw 272.
2. Chobanov R. E., Hajiyeva Y. G. Hypercholesterolemia as the modern global medico-social problem of health care // The modern achievement of medicine. 2017; 3: 144-150.
3. Aurora B., Triana W. Association of BMI and Waist to Hip Ratio with the Ratio of LDL to HDL and Total Cholesterol to HDL in Urban Adolescents without Cardiovascular Risk Factor in Jambi City, Indonesia // J. Med — Clin Res and Rev. 2018; 2 (1): 1-5.
4. Ng M., Fleming T., Robinson M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // Lancet, 2014; 384 (9945): 766-781.
5. Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Deev A. D., et al. Obesity in Russian population—prevalences and association the non-communicable diseases risk factors // Russ J Cardiol. 2018; 23 (6): 123-130. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

## Роль питания в патогенезе акне

З. Ш. Гараева, кандидат медицинских наук

Л. А. Юсупова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

Е. И. Юнусова, кандидат медицинских наук

Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук

Л. Г. Ибрагимова

КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

**Резюме.** В статье освещены сведения об акне – хроническом воспалительном заболевании кожи со сложным патогенезом. Известно, что высокая распространенность акне связана с такими факторами воздействия, как питание, медикаменты, профессиональные факторы, загрязнители, а также климатическими и психосоциальными факторами и факторами образа жизни. В настоящее время проведены многочисленные исследования механизмов, участвующих в патогенезе акне, которые предоставили существенные сведения о конкретных клетках, путях, хемокинах и ферментах, являющихся частью патогенеза этого заболевания. В статье раскрываются данные о влиянии пищевых продуктов на течение акне. В результате определено, что помимо медикаментозной терапии диета без гипергликемических углеводов, молока и молочных продуктов полезна для лечения пациентов с акне.

**Ключевые слова:** акне, западная диета, диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Гараева З. Ш., Юсупова Л. А., Юнусова Е. И., Мавлютова Г. И., Ибрагимова Л. Г. Роль питания в патогенезе акне // *Лечащий Врач*. 2021; 6 (24): 44-47. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.009

## The role of nutrition in the pathogenesis of acne

Z. Sh. Garaeva, L. A. Yusupova<sup>1</sup>, E. I. Yunusova, G. I. Mavlyutova, L. G. Ibragimova

Kazan state medical Academy, Kazan, Russia

**Abstract.** The article covers information about acne, a chronic inflammatory skin disease with a complex pathogenesis. The high prevalence of acne is known to be associated with exposure factors such as nutrition, medication, occupational factors, pollutants, climate factors, as well as psychosocial and lifestyle factors. Currently, numerous studies have been done to identify the mechanisms involved in the pathogenesis of acne, which have provided substantial evidence about specific cells, pathways, chemokines, and enzymes that are part of the pathogenesis of this disease, triggered by certain foods. The article reveals data on the effect of food products on the course of acne. As a result, it was determined that in addition to drug therapy, a diet without hyperglycemic carbohydrates, without milk and dairy products is useful for the treatment of acne patients.

**Keywords:** acne, western diet, diagnosis, treatment.

**For citation:** Garaeva Z. Sh., Yusupova L. A., Yunusova E. I., Mavlyutova G. I., Ibragimova L. G. The role of nutrition in the pathogenesis of acne // *Lechaschy Vrach*. 2021; 6 (24): 44-47. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.009

Акне (*acne vulgaris*) является распространенным хроническим рецидивирующим воспалительным заболеванием, в патогенезе которого большую роль играют генетически обусловленная гиперандрогения и генетически детерминированный тип секреции сальных желез. Акне различной степени тяжести в 80-85% случаев страдают подростки и молодежь в возрасте 12-25 лет и до 11% – люди старше 25 лет [1]. Эта проблема встречается у представителей обоих полов. В подростковом возрасте мальчики и девочки болеют примерно в равных соотношениях, при поздних акне существенно преобладают женщины. Акне сопровождается серьезными психологическими переживаниями, отрицательно влияя на качество жизни пациентов [2]. Нередко заболевание приводит к значительным психоэмоциональным расстройствам, депрессивным состояниям (особенно в пубертатном периоде), затрудняет адаптацию в обществе, вызывает межличностные и производственные трудности [3]. Продолжительное торпидное течение заболевания и иррациональное лечение являются

причиной проявлений постакне: рубцовых изменений и остаточной гиперпигментации. Кожное заболевание, вызывающее косметический дефект, может сопровождаться снижением социального статуса пациента, особенно часто это наблюдается у женщин. Тяжелые формы акне сопряжены с высоким риском успешных суицидальных попыток, что только доказывает актуальность и медико-социальную значимость данного кожного заболевания [4]. Важным направлением в дерматовенерологии является изучение патогенетических механизмов возникновения акне. Согласно клиническим рекомендациям, выделяют четыре ключевых звена патогенеза акне: увеличение продукции кожного сала; избыточный фолликулярный гиперкератоз; размножение *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*); воспаление.

О возможном влиянии питания на развитие акне было известно еще в начале прошлого века. В настоящее время роль алиментарных факторов в патогенезе и течении акне по-прежнему обсуждается. По мнению многих авторов, рост заболеваемости акне в последние годы как среди подростков, так и среди взрослых тесно связан с западной диетой, которой присущи высокое потребление углеводов, насыщенных

<sup>1</sup> Контактная информация: yuluizadoc@hotmail.com

жиров, молочных продуктов, продуктов с высоким гликемическим индексом, высокая калорийность рациона [5]. В последнее время данной тематике посвящено много научных работ, однако результаты исследований разных авторов носят противоречивый характер.

На сегодняшний день акне взрослых все чаще связывают с западной диетой, которую, как уже было сказано выше, отличают высокое потребление углеводов, насыщенных жиров, трансжиров, молока и молочных продуктов, высокий гликемический индекс и высококалорийный рацион. Такая особенность питания вызывает значительное увеличение в сыворотке крови инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), что ведет к усилению размножения кератиноцитов, липогенеза и образования себума, что в свою очередь приводит к появлению или обострению акне. Что касается деталей патогенеза, ИФР-1 активирует выработку тестостерона половыми железами и дегидроэпиандростерона (ДГЭА) — надпочечниками, способствует трансдермальному превращению тестостерона в ДГЭА путем повышения активности 5- $\alpha$ -редуктазы. Также ИФР-1 усиливает биологическую активность андрогенов за счет повышения содержания дигидротестостерона в коже, увеличивает стимуляцию андрогензависимых рецепторов с участием фактора транскрипции FoxO1 [5]. В ядре клетки FoxO1 действует как ко-супрессор андрогеновых рецепторов. Уровень FoxO1 в клеточном ядре регулируется инсулином и ИФР-1, которые активируют фосфорилирование FoxO1, что способствует его транслокации в цитоплазму. FoxO1 подавляет активацию андрогеновых рецепторов путем взаимодействия с блоком активации транскрипции 5 (TAU5), который также регулируется инсулином [8].

Как было сказано ранее, одну из основных ролей в развитии акне играет склонность населения к употреблению пищевых продуктов с высоким гликемическим индексом с последующим риском развития метаболического синдрома с инсулинорезистентностью и, как итог, манифестацией гиперандрогении. Это можно объяснить тем, что структура инсулинового рецептора и цитохрома P450c17a в надпочечниках и половых железах имеет похожее строение за счет аминокислоты серина. При фосфорилировании серина снижается чувствительность инсулиновых рецепторов с развитием инсулинорезистентности (НОМА-IR) и последующим формированием метаболического синдрома с одновременной манифестацией адено-овариальной гиперандрогении. При гиперинсулинемии увеличивается содержание ИФР. Количество глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), снижается, а уровень белков, связывающих ИФР-1 (IGFBP-1 и IGFBP-3), в свою очередь значительно возрастает. Следствием всего этого является гиперандрогенемия. Биологическая активность половых гормонов увеличивается, что приводит к гиперпролиферации кератиноцитов и усилению секреции сальных желез. Помимо всего, сказанного выше, ИФР-1 обладает комедоногенным действием за счет активации андрогенов, гормона роста и глюкокортикоидов [5].

В одном из рандомизированных контролируемых исследований была оценена связь риска развития акне с низкоуглеводной диетой. В результате исследования при соблюдении данной диеты наблюдалось уменьшение воспалительных явлений на коже. У исследуемых снижался вес; повышалась чувствительность к инсулину, содержание ГСПГ возрастало, а андрогенов, соответственно, снижалось и имело прямую корреляцию с количеством элементов акне. Малоподвижный

и напряженный образ жизни, поступление с пищей токсических веществ, приводящих к изменениям слизистой кишечника, разрушение термочувствительных витаминов в процессе приготовления еды, потребление фастфуда и следование современным требованиям моды и красоты могут приводить к развитию множественного дефицита витаминов, Р-каротина, кальция, магния и железа [6]. Авторы сделали вывод, что питание с низким содержанием углеводов влияет на уровень андрогенов, улучшает чувствительность к инсулину и снижает риск возникновения акне. Однако другие авторы констатируют, что употребление большого количества клетчатки более благоприятно влияет на течение акне, нежели диета с низким содержанием углеводов в пищевом рационе [7].

Итак, появилось объяснение тому, как особенности питания и погрешности в диете способствуют развитию угревой болезни. В условиях увеличения уровня ИФР-1 в периферической крови, при гиперинсулинемии и инсулинорезистентности происходит дополнительная активация андрогеновых рецепторов, что способствует появлению акне у лиц с генетически обусловленной повышенной чувствительностью рецепторов к стимуляции инсулином и ИФР-1 [7].

Эти явления свойственны подросткам с начала пубертата и приверженцам западной диеты, употребляющим пищевые продукты с высоким гликемическим индексом и относительно много молока и молочных продуктов.

Подтверждение роли ИФР-1 и FoxO1 в развитии гипертрофии сальных желез и угревой болезни было получено в таком исследовании: длительная экспозиция ИФР-1 в культуре себоцитов приводила к транслокации FoxO1 из клеточного ядра в цитоплазму. Интересно, что самая высокая ядерная активность FoxO1 наблюдалась при ограничении количества принимаемой пищи, тогда как профицит питательных веществ сопровождался снижением уровня FoxO1 в клеточном ядре. Кроме того, в течение клинических испытаний было определено, что у пациентов, которые связывали обострение акне с приемом определенной пищи, наблюдался более высокий уровень ИФР-1 в сыворотке крови (543,9 нг/мл) по сравнению с теми, у кого обострение заболевания не зависело от изменения диеты (ИФР-1 = 391,3 нг/мл). Увеличение выработки ДГЭА надпочечниками, которая начинается еще до начала пубертатного периода, подавляет активность FoxO1, повышая активность андрогеновых рецепторов. ДГЭА-индуцированная инактивация FoxO1 может также объяснить неонатальную гиперсеборею и акне, развивающиеся на фоне чрезмерного фетального производства ДГЭА [7].

Проведено множество научных исследований, выявляющих зависимость вероятности появления и тяжести течения акне от употребления молока (жирного, обезжиренного и обычного) и молочных продуктов. Молоко является особой функциональной пищей, появившейся в ходе эволюции для обеспечения роста и развития новорожденных млекопитающих. Но повышение уровня ИФР-1 в периферической крови происходит не за счет прямого поступления в организм этого фактора роста с пищей. Молоко способствует выработке ИФР-1 в печени *de novo*, что важно для роста и развития новорожденных, но отрицательно влияет на состояние кожи у взрослых, имеющих склонность к развитию угревой сыпи. Таким образом осуществляется комедогенный эффект гормонов и гормонально-активных компонентов, которые содержатся в коровьем молоке. Данные вещества стимулируют инсулин, который активирует ИФР-1,



способный повышать количество тестостерона и уменьшать уровень глобулина, связывающего половые гормоны в крови. А в итоге увеличивается продукция секрета сальных желез.

Согласно публикациям других авторов, в пастеризованном коровьем молоке содержится около 245 микроРНК, которые влияют на экспрессию более чем 11 000 генов. В частности, микроРНК21 подавляет ядерный FoxO1 и снижает биодоступность инсулиноподобного фактора-1, что является звеном патологического влияния молочных продуктов на течение акне [5].

Важную роль играет то, что почти в 90% случаев для производства молока и молочной продукции используется сырье от беременных коров. Известно, что сырое молоко беременных коров содержит в 3,4 раза больше андростендиона, в 1,2 раза больше ДГЭА и в 1,3 раза больше тестостерона, чем молоко небеременных коров. Это еще раз подтверждает связь приема в пищу молочной продукции с риском возникновения/тяжелого течения вульгарных угрей [5].

Ряд авторов приводят данные о низком соотношении омега-3 к омега-6 жирных кислот в рационе питания приверженцев западной диеты. Общеизвестно, что омега-6 жирные кислоты являются провоспалительными медиаторами, а значит, могут повышать риск возникновения акне. В противоположность этому, омега-3 жирные кислоты имеют противовоспалительный эффект, тем самым снижая риск развития акне посредством снижения уровня ИФР-1 [5]. При изучении литературы можно встретить информацию о том, что ингибция лейкотриена В4 вызывает уменьшение выработки кожного сала и воспалительной реакции кожи. Поэтому авторы рекомендуют употреблять в пищу рыбий жир, богатый омега-3 жирными кислотами, так как это блокирует выработку лейкотриена В4 [8].

Известно, что насыщенная пальмитиновая кислота активирует белок, киназную субъединицу внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов — механистических мишеней рапамицинового комплекса 1 (mTORC1), который регулирует клеточный рост и выживание клеток, а омега-3 жирные кислоты, напротив, подавляют ее.

mTORC1 признан одним из главных факторов появления акне, связанных с алиментарными погрешностями, так как он способствует гиперпролиферации себоцитов, а также кератиноцитов в устьях выводных протоков сальных желез [5]. Трансжиры, все больше применяющиеся при изготовлении продуктов питания в настоящее время, в частности фаст-фуда, по своему строению напоминают пальмитат и также усугубляют течение акне. Многие авторы связывают это с их mTORC1-активирующим эффектом, однако этот вопрос остается открытым и заслуживает дальнейшего изучения [5].

Институт питания Российской академии медицинских наук выделяет следующие алиментарные погрешности, которые могут привести к возникновению акне: нерегулярный прием пищи, избыток в рационе крахмала, йодированной соли, мороженого, мучного, сладкого, жирного, перца, уксуса. Кроме того, не рекомендуют при акне злоупотреблять чаем, кофе, газированными напитками. Советуют исключить курение и алкоголь [7].

Все чаще можно столкнуться с теорией о влиянии на возникновение акне употребления в пищу шоколада, пряных и копченых продуктов. Важен момент, что такие выводы считаются показательными лишь при употреблении натуральных сортов горького черного шоколада, без добавления усилителей вкуса [8].

В последнее время проявляется активный интерес к изучению обмена цинка в организме человека. Известно, что цинк *in vitro* имеет антиандрогенный эффект, а также снижает выработку секрета сальными железами при локальном применении за счет ингибирования 5 $\alpha$ -редуктазы. Поэтому некоторые авторы уверены, что недостаток пищевых продуктов, содержащих цинк, является важным звеном в патогенезе акне. Этим объясняется заместительный и фармакологический эффект препаратов цинка при комплексном лечении акне [4].

Лицам с повышенной массой тела многие авторы рекомендуют питание с пониженной калорийностью. Немаловажную роль играет и регулярность приема пищи. Однако важно учитывать, что необходимо грамотно подобрать диету: неправильная диета вкупе с другими экзокринными и эндогенными факторами (профессиональные вредности, климат, хронические заболевания органов пищеварения) может лишь усугубить ситуацию с акне [9].

Согласно исследованию Н. А. Цой (2013), у 100% людей с акне есть той или иной выраженности отклонения от нормального питания. У преобладающего большинства исследуемых наблюдалось нарушение баланса всех основных компонентов пищи — белков, жиров, углеводов, а также витаминов группы А, D, фолатов и минерального состава пищи. Гораздо реже превышений нормального потребления компонентов пищи не отмечалось, но присутствовал дисбаланс витаминов и минералов. В редких случаях последний характеризовался неполноценным макро- и микроэлементным составом пищи или же нехваткой витаминов в сочетании с нарушением баланса микроэлементов. Авторы указывают, что дефицит йода в рационе наблюдался почти у 100% исследуемых пациентов с акне. Избыток марганца в продуктах отмечался у 97,8% людей. Около 80% исследуемых имели дефицит в продуктах витамина А (ретинола), избыток фосфора и недостаточное количество кальция. Для более 70% обследуемых с акне характерно повышенное употребление углеводов, недостаток в пище каротина, цинка и, наоборот, избыточное содержание железа. У более 50% наблюдался дефицит витамина D, калия, селена в рационе [9].

По данным Е. В. Дворянковой (2017), погрешности в диете приводят не только к изменению качественного и количественного состава себума, но и к процессу гиперкератинизации выводных протоков сальных желез и, как следствие, развитию воспалительных явлений на коже. Автор констатирует, что воздействие так называемой «вредной» пищи осуществляется не только на молекулярном уровне, но и посредством влияния на геном клетки [7].

Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что имеющиеся данные литературы являются противоречивыми. Эту мысль подтверждает высказывание V. Treolar (2007): «эффективность диетотерапии при лечении акне не доказана, но и не опровергнута». В исследованиях не было убедительно подтверждено влияние ни одного продукта на течение заболевания и вероятность обострения акне. Однако часть больных отмечают субъективно положительную динамику вследствие ограничения некоторых продуктов питания (молочные продукты, углеводы). Если для пациента это значимо, возможно по его желанию и убеждению исключение какого-либо продукта. Приверженность к определенной диете лишь смягчает клинические проявления акне [5, 10, 11].

Резюмируя имеющиеся данные, пациентам с акне в дополнение к основной терапии можно порекомендовать следующие требования к диете:

- не превышать индивидуальную суточную потребность в калориях;
- не допускать избытка жиров и углеводов в рационе;
- употреблять достаточное количество витаминов (в частности, группы А, D<sub>2</sub>);
- употреблять пищу, богатую фолатами и цинком;
- ограничить молоко и молочные продукты;
- исключение из пищи продуктов с высоким содержанием йода и брома, галогенизированных лекарственных средств, так как могут усиливаться воспалительные явления на коже;
- употреблять в пищу больше овощей, питание должно быть регулярным и правильным;
- ограничить мучное, крахмал, уксус, острое, соленое, чай, кофе, газированные напитки, исключить алкоголь и курение;
- в случае наличия у пациентов, страдающих акне, патологий желудочно-кишечного тракта требуется соответствующее лечебное питание.

## Заключение

Таким образом, сбалансированный пищевой рацион может иметь положительный эффект при лечении пациентов с акне в сочетании с медикаментозным, физиотерапевтическим воздействием и правильным уходом за кожей. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Анисимова М. Ю. Акне (acne vulgaris) с позиции доказательной медицины // Вестник репродуктивного здоровья. 2010; 3-4: 14-23.  
[Anisimova M. Yu. Akne (acne vulgaris) s pozitsii dokazatel'noi meditsiny [Acne (acne vulgaris) from the perspective of evidence-based medicine] Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya. 2010; 3-4: 14-23.]
2. Желтышева А. С. Новые терапевтические подходы к лечению акне // Вестник новых медицинских технологий. 2011; 2: 384-386.  
[Zheltysheva A. S. Novye terapevticheskoe podkhody k lecheniyu akne [New therapeutic approaches to acne treatment] Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. 2011; 2: 384-386.]
3. Бронфман С. А., Шерина Т. Ф., Иванова Л. П., Кудяева Л. М. Угревая болезнь: современные представления о патогенезе и возможности комплексной коррекции аллопатическими и нелекарственными методами // Вестник новых медицинских технологий. 2016; 1: 235-240.  
[Bronfman S. A., Sherina T. F., Ivanova L. P., Kudayeva L. M. Ugrevaya bolezni': sovremennyye predstavleniya o patogeneze i vozmozhnosti kompleksnoy korrektsii allopaticheskimi i nelekarstvennymi metodami [Acne disease: modern concepts of pathogenesis and the possibility of complex correction by allopathic and non-drug methods] Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. 2016; 1: 235-240.]
4. Кривонозова П. Л., Биткина О. А., Мартусевич А. К. Патогенетическое обоснование методов лечения акне: обзор современных представлений и собственные данные // Медицинский альманах. 2017; 2: 122-126.  
[Krivonogova P. L., Bitkina O. A., Martusevich A. K. Patogeneticheskoe obosnovanie metodov lecheniya akne: obzor sovremennykh predstavlenii i sobstvennyye dannye [Pathogenetic rationale for acne treatment methods: a review of current concepts and our own data] Meditsinskii al'manakh. 2017; 2: 122-126.]
5. Дворянкова Е. В. Диета, андрогены и акне: в чем связь? // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017; 4: 10-12.  
[Dvoryankova E. V. Dieta, androgeny i akne: v chem svyaz'? [Diet, androgens and acne: what's the connection?] Dermatologiya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum. 2017; 4: 10-12.]
6. Юсупова Л. А. Современный взгляд на проблему старения кожи // Лечащий Врач. 2017; 6: 75.  
[Yusupova L. A. Sovremennyyi vzglyad na problemu stareniya kozhi [A modern look at the problem of skin aging] Lechashchii Vrach. 2017; 6: 75.]
7. Дворянкова Е. В. Роль диеты в патогенезе акне у взрослых // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017; 3: 12-15.  
[Dvoryankova E. V. Rol' diety v patogeneze akne u vzroslykh [The role of diet in the pathogenesis of acne in adults] Dermatologiya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum. 2017; 3: 12-15.]
8. Демина О. М., Картелишев А. В., Карпова Е. И. Патогенетическое значение инсулиноподобного фактора роста при акне // Дерматология в России. 2018; S1: 37.  
[Demina O. M., Kartelishev A. V., Karpova E. I. Patogeneticheskoe znachenie insulinopodobnogo faktora rosta pri akne [The pathogenetic significance of insulin-like growth factor in acne] Dermatologiya v Rossii. 2018; S1: 37.]
9. Охлопков В. А., Лялюкова Е. А., Чернышева Е. Н. Диета, дерматологические заболевания и коморбидность: аспекты профилактики и лечения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 11: 140-146.  
[Okhlopov V. A., Lyalyukova E. A., Chernysheva E. N. Dieta, dermatologicheskie zabolevaniya i komorbidnost': aspekty profilaktiki i lecheniya [Diet, dermatological diseases and comorbidity: aspects of prevention and treatment] Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; 11: 140-146.]
10. Альбанова В. И. Новое в диете и медикаментозном лечении акне // Дерматология в России. 2018; S1: 13.  
[Al'banova V. I. Novoe v diete i medikamentoznom lechenii akne [New in diet and medication for acne] Dermatologiya v Rossii. 2018; S1: 13.]
11. Баринаева А. Л., Плавинский С. Л. Связь пищевых, внешних и ряда других факторов с акне // Дерматовенерология. Косметология. 2020; 3: 234-242.  
[Barinova A. L., Plavinskii S. L. Svyaz' pishchevykh, vneshnikh i ryada drugikh faktorov s akne [The relationship of food, external and several other factors with acne] Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. 2020; 3: 234-242.]

## Состояние цитокиновой системы у больных с тяжелой формой COVID-19

А. А. Гришаева\*

Ж. Б. Понежева\*,<sup>1</sup>, доктор медицинских наук

М. Д. Чанышев\*\*, кандидат биологических наук

А. А. Плоскирева\*, доктор медицинских наук, профессор

И. А. Маннанова\*, кандидат медицинских наук

Н. И. Алешина\*\*\*, кандидат медицинских наук

В. Б. Ченцов\*\*\*, кандидат медицинских наук

С. В. Краснова\*\*\*, кандидат медицинских наук

\* ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва, Россия

\*\* ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

\*\*\* ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва, Россия

**Резюме.** Инфекция COVID-19 является одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения. Несмотря на прогресс, достигнутый в понимании патогенеза данной инфекции, в настоящее время отсутствуют прогностические критерии утяжеления и летального исхода. Рядом авторов предложено рассматривать некоторые интерлейкины (ИЛ) в качестве маркеров прогноза тяжелого течения. Нами была проанализирована клиничко-лабораторная характеристика больных с тяжелым течением COVID-19, включая исследование уровней ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10. Под наблюдением находились 49 пациентов с тяжелой формой COVID-19 в возрасте от 18 до 90 лет, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии инфекционного стационара. У всех пациентов диагноз был подтвержден выявлением РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазках из носоглотки и ротоглотки. У 47 пациентов наблюдался отягощенный преморбидный фон. При поступлении самыми частыми жалобами являлись лихорадка, одышка и сухой кашель. У всех больных была диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелая форма (КТ-3/4) наблюдалась у 32,7% больных. Анализ исследуемых цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10) в сыворотке крови больных с тяжелым течением COVID-19 выявил, что ИЛ-6 был повышен у 75%, в то время как повышение уровня ИЛ-10 отмечено менее чем у половины больных (46,9%), а показатель ИЛ-1 выше нормы регистрировали менее чем у трети пациентов (12,2%). Проанализированы клиничко-лабораторные особенности у пациентов с COVID-19 тяжелого течения в зависимости от исхода болезни в группах сравнения: группа 1 — выжившие; умершие — группа 2. В группе 1 повышение концентрации ИЛ-6 регистрировали у 73,9% исследуемых, ИЛ-1 — только у 4,3% случаев, а ИЛ-10 — у 21,7% больных. При этом в группе 2 (с летальным исходом) выявлены повышенные концентрации ИЛ-6 у 96,2% больных, ИЛ-10 и ИЛ-1 — в 69,2% и 21,7% случаев соответственно. Одновременное повышение трех исследуемых цитокинов наблюдалось только у 12,2% пациентов — все они относились к группе 2. Таким образом, исследуемые цитокины могут рассматриваться как потенциальные прогностические маркеры летального исхода у больных с тяжелой формой COVID-19.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, тяжелое течение, интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-10, прогноз, летальность.

**Для цитирования:** Гришаева А. А., Понежева Ж. Б., Чанышев М. Д., Плоскирева А. А., Маннанова И. А., Алешина Н. И., Ченцов В. Б., Краснова С. В. Состояние цитокиновой системы у больных с тяжелой формой COVID-19 // *Лечащий Врач*. 2021; 6 (24): 48-51. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.010

## The state of the cytokine system in patients with severe COVID-19

A. A. Grishaeva\*, Zh. B. Ponezheva\*,<sup>1</sup>, M. D. Chanyshv\*\*, A. A. Ploskireva\*, I. A. Mannanova\*, N. I. Aleshina\*\*\*, V. B. Chentsov\*\*\*, S. V. Krasnova\*\*\*

\* The Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia

\*\* N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

\*\*\* Infectious Diseases Clinical Hospital № 2, Moscow, Russia

**Abstract.** COVID-19 infection is one of the most actual problems of modern healthcare. Despite the progress made in understanding of the pathogenesis of this infection, there are currently no prognostic criteria for aggravation and death. A number of authors propose to consider interleukins 1, 6, 10 (IL-1, IL-6, IL-10) as markers of the prognosis of a severe course. We analyzed the clinical and laboratory characteristics of patients with severe COVID-19, including the interleukin 1, 6, 10 levels. We observed 49 patients with a severe form of COVID-19 aged 18 to 90 years, hospitalized in the intensive care unit of the Infectious Hospital. The diagnosis of Covid-19 was confirmed by the detection of SARS-CoV-2 RNA by PCR in nasopharyngeal and oropharyngeal smears. 47 patients had a burdened premorbid background. The most frequent complaints on admission were fever, shortness of breath, and dry cough. Bilateral polysegmental pneumonia was diagnosed at admission in all patients, but severe form (CT-3/4) was observed only in 32,7% of patients. Analysis of the studied cytokines (IL-1, IL-6, IL-10)

<sup>1</sup> Контактная информация: doktorim@mail.ru



in the blood serum of patients with severe Covid-19 revealed that IL-6 was elevated in more than 75% cases, while an increase in the level of IL-10 was noted in less than half of the patients (46,9%), and the IL-1 index above the baseline was recorded in less than a third of patients (12,2%).) We analyzed the clinical and laboratory characteristics of patients with severe COVID-19, depending on the outcome of the disease by the comparison groups: group 1 – survivors and group 2 – lethal. An increase of the concentration of IL-6 in group 1 was observed in 73,9% of the subjects, IL-1 – only in 4,3% of cases, and IL-10 – in 21,7% of patients. Elevated concentrations of IL-6 were detected in group 2 (with a fatal outcome) in 96,2% of patients, IL-10 in 69,2% of cases and IL-1 in 21,7% of patients. A simultaneous increase in the three cytokines studied was observed only in 12,2% of patients – all of them belonged to group 2. Thus, the cytokines studied can be considered as potential lethal markers for patients with severe COVID-19.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, severe course, interleukin-1, interleukin-6, interleukin-10, prognosis, mortality.

**For citation:** Grishaeva A. A., Ponezheva Zh. B., Chanyshv M. D., Ploskireva A. A., Mannanova I. A., Aleshina N. I., Chentsov V. B., Krasnova S. V. The state of the cytokine system in patients with severe COVID-19 // *Lechaschy Vrach*. 2021; 6 (24): 48-51. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.010

О начале пандемии новой коронавирусной инфекции ВОЗ объявила 11 марта 2020 г. На сегодняшний день в мире насчитывается свыше 430 млн заболевших и произошло почти 2,8 млн летальных исходов.

COVID-19 представляет собой системное инфекционное заболевание, характеризующееся дестабилизацией процессов иммунной системы, выбросом большого числа провоспалительных цитокинов с поражением различных органов и систем. Несколько исследований, анализирующих цитокиновый профиль у пациентов с COVID-19, показали, что цитокинемия напрямую коррелирует с повреждением легких, полиорганной недостаточностью и неблагоприятным прогнозом тяжелого течения COVID-19 [1–6]. Анализ показателей цитокинов в плазме крови у пациентов с COVID-19 выявил повышение уровней интерлейкинов-1, 6, 8, 9, 10 (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10) [7]. Высокий уровень цитокинов также ассоциировался с тяжелым течением COVID-19 [5, 7, 8]. Ряд авторов рассматривают ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 как возможные маркеры прогноза тяжелого течения COVID-19 [5, 7–9].

- ИЛ-1 способствует созреванию В-лимфоцитов и оказывает провоспалительное и пирогенное действие. Он активно продуцируется тканевыми макрофагами, эндотелиоцитами. Кроме того, В- и Т-лимфоциты, НК-клетки, фибробласты, нейтрофилы обладают способностью секретировать ИЛ-1.

- ИЛ-6 вырабатывается макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, эндотелиальными и эпидермальными клетками. Он стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, активирует предшественников цитотоксических лимфоцитов, гранулоцитов и макрофагов. ИЛ-6 также активирует образование белков острой фазы и может приводить к сосудистой утечке, активации каскада свертывания

крови и комплемента, что приводит к характерным симптомам тяжелого течения COVID-19, таким как диффузное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) [10, 11]. Вероятно, что именно ИЛ-6 способствует дисфункции миокарда, вызывая кардиомиопатию, часто наблюдаемую у данных пациентов [12]. Эндотелиальная дисфункция может привести к повышению проницаемости капилляров, развитию гипотензии и коагулопатии [13].

- ИЛ-10 способен стимулировать пролиферацию В-лимфоцитов и тучных клеток, активировать НК-клетки и подавлять синтез провоспалительных цитокинов. Он синтезируется Т-регуляторными лимфоцитами (T<sub>reg</sub>), цитотоксическими Т-лимфоцитами, макрофагами и дендритными клетками.

Исследования цитокинового статуса у больных COVID-19 выявили значительное повышение уровней этих цитокинов в сыворотке крови и прямую зависимость с тяжелым течением заболевания, а ИЛ-6 и ИЛ-10 были предложены в качестве предикторов для быстрой диагностики более высокого риска ухудше-

ния состояния пациентов [14]. Учитывая имеющиеся данные, представляется интересным исследование клинических и иммунопатогенетических особенностей тяжелого течения COVID-19 у госпитализированных пациентов.

Целью данной работы было определить клинко-лабораторные особенности у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

#### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 49 пациентов с тяжелой формой COVID-19 в возрасте от 24 до 90 лет, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 2-й инфекционной клинической больницы Москвы в период с апреля по август 2020 г. Все пациенты при поступлении в стационар подписывали информированное добровольное согласие на обработку персональных данных и медицинское вмешательство.

Данная работа представляет собой простое описательное исследование, основанное на анализе клинко-лабораторных параметров больных, вклю-

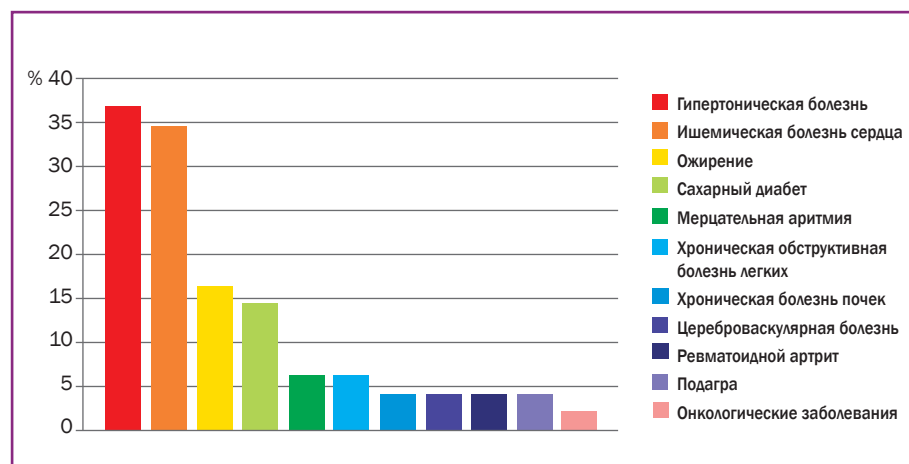


Рис. 1. Структура сопутствующих заболеваний у больных тяжелой формой COVID-19 / The structure of concomitant diseases in patients with severe form COVID-19

чающих данные стандартных лабораторных и инструментальных методов обследования в условиях стационара. Физикальное обследование, оценку жизненных показателей, пульсоксиметрию с измерением  $SpO_2$  и оценку состояния пациента проводили в динамике весь период наблюдения.

Диагноз новой коронавирусной инфекции был установлен на основании выявления РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазках из носоглотки и ротоглотки (100%). Лабораторный анализ включал, кроме стандартных анализов, исследование уровней противовоспалительных цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-10, ИЛ-6 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя наборы Bioscience, с автоматической обработкой микропланшетным ридером Anthos-2020 («Anthos Labtec Instruments GmbH», Австрия) при длине волны 450 нм с коррекцией 620 нм, с построением стандартной кривой оптической плотности и определением концентрации исследуемых цитокинов согласно инструкциям от производителя.

Критерии включения — возраст от 18 до 90 лет, подтвержденный лабораторно COVID-19 у пациента, наличие информированного согласия на обработку персональных данных.

Критерии исключения — возраст младше 18 и старше 90 лет, беременность, отсутствие лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19 у пациента и отсутствие информированного добровольного согласия больного на обработку персональных данных и медицинское вмешательство.

Для статистической обработки данных использовались программы Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft) и библиотеки Matplotlib и Numpy среды программирования Python.

## Результаты исследования и обсуждение

Под наблюдением было 49 пациентов, соответствующих критериям включения, из числа поступивших на лечение в отделение ОРИТ с диагнозом «COVID-19, тяжелое течение» (31 мужчина и 18 женщин). Возраст пациентов находился в диапазоне от 24 до 90 лет, средний возраст составил  $58,3 \pm 12,6$  года. Все пациенты поступали в среднем на  $8,4 \pm 2,3$  дня болезни (в сроки от 1 до 21 дня). Продолжительность госпитализации в стационаре составила от 1 до 67 дней, в среднем —  $19,1 \pm 10,7$  дня. У 47 пациентов (95,9%) наблюдался отягощенный преморбидный фон. Структура сопут-

ствующих заболеваний представлена на рис. 1.

При поступлении самыми частыми жалобами были лихорадка (81,6%), одышка (77,6%) и сухой кашель (73,5%), диспепсический синдром наблюдался у 2% больных. При исследовании общего анализа крови уровень лейкоцитов находился в диапазоне от  $2,3$  до  $17,6 \times 10^9/\text{л}$  (лейкопения у 6,1% пациентов, лейкоцитоз в 24,5% случаев), средний уровень лейкоцитов составил  $7,71 \pm 3,3 \times 10^9/\text{л}$ , уровень эритроцитов регистрировали от  $3,23$  до  $5,58 \times 10^{12}/\text{л}$ , в среднем —  $4,51 \pm 0,65 \times 10^{12}/\text{л}$ , показатель тромбоцитов был в среднем  $174 \pm 64,7 \times 10^9/\text{л}$ . Уровень С-реактивного белка (СРБ) находился в диапазоне от 3 до 446 мг/л, средний уровень составил  $98,4 \pm 58,3$  мг/л, а показатель ферритина определялся от 126,3 до 4649,7 мкг/л и в среднем —  $580,4 \pm 377,5$  мкг/л, уровень лактатдегидрогеназы составил от 55 до 1500 ЕД/л, его среднее значение —  $617,7 \pm 271,4$  ЕД/л.

В момент поступления у 85,7% ( $n = 42$ ) наблюдался уровень  $SpO_2$  ниже 93%, а 28,6% ( $n = 14$ ) пациентов нуждались в ИВЛ уже в первые сутки от госпитализации, в дальнейшем респираторная поддержка потребовалась еще 32,7% ( $n = 16$ ) пациентам в период с 3-х по 7-е сутки госпитализации.

У всех пациентов ( $n = 49$ ) при поступлении была диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония, однако тяжелая форма по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ-3/4) наблюдалась у 32,7% ( $n = 16$ ) больных в момент госпитализации.

Исследования показателей ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 в сыворотке крови в группе наблюдения выявили, что уровень ИЛ-6 был повышен у 2/3 больных ( $n = 42$ ), в то время как повышение концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови отмечалось менее чем в половине случаев ( $n = 22$ ), а ИЛ-1 — менее чем у трети больных ( $n = 6$ ). Статистически достоверных взаимосвязей клинико-лабораторных параметров с исследуемыми цитокинами выявлено не было.

Были проанализированы лабораторные параметры пациентов с тяжелыми формами COVID-19 в зависимости от исхода болезни. Группа 1 (выжившие) составила 23 человека, из них 14 мужчин и 9 женщин. В группе 2 (летальной) оказались 26 человек (17 мужчин и 9 женщин). Сравнительный анализ в группах не выявил статистически достоверного различия по срокам поступления ( $7,4 \pm 3,3$  дня в группе 1 против  $9,4 \pm 7,9$

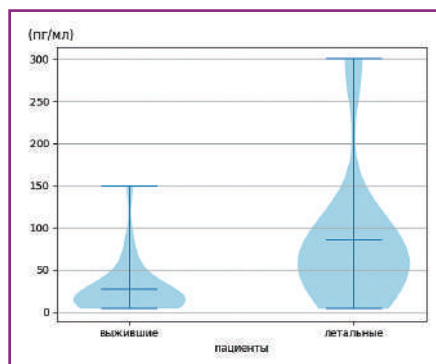


Рис. 2. Уровень ИЛ-6 в исследуемых группах / Level IL-6 in the study groups

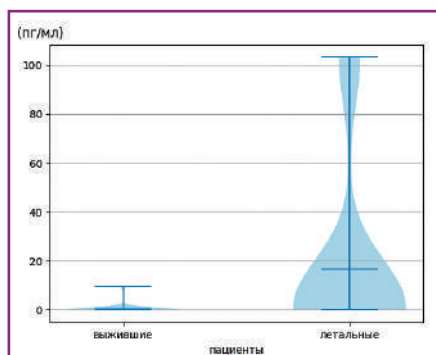


Рис. 3. Распределение ИЛ-1 в группах сравнения / Distribution IL-1 in comparison groups

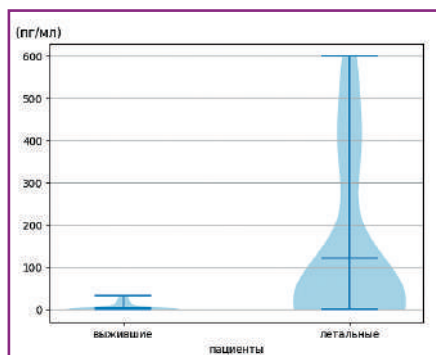


Рис. 4. Уровень ИЛ-10 в группах сравнения / Level IL-10 in comparison groups

в группе 2) и продолжительности госпитализации ( $28,04 \pm 13,9$  дня в группе 1 и  $10,4 \pm 7,3$  дня в группе 2).

Уровень ИЛ-6 ( $N > 7$  пг/мл) был повышен у 85,7% ( $n = 42$ ) исследуемых с размахом показателя от 5,32 до 300 пг/мл. При этом в группе 1 повышение концентрации данного цитокина наблюдалось у 73,9% ( $n = 17$ ) пациентов, а в группе 2 практически у всех больных — у 96,2% ( $n = 25$ ). На рис. 2 представлено распределение

концентраций ИЛ-6 в обеих исследуемых группах. Следует отметить, что уровень ИЛ-6 выше 150 пг/мл наблюдался только в летальной группе. Данный уровень может рассматриваться как критерий летальности при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции. Наши результаты частично совпадают с данными других исследований. Так, в проведенных ранее в Китае работах превышение концентрации ИЛ-6 было зарегистрировано у 97% больных с тяжелым течением COVID-19 и как прогностически неблагоприятный расценили уровень ИЛ-6 свыше 32,1 пг/мл [15], а в другом исследовании этот порог был свыше 80 пг/мл [16].

Повышение показателя ИЛ-1 (при норме  $N > 5$  пг/мл) регистрировали у 12,2% ( $n = 6$ ) пациентов с тяжелым течением. Распределение ИЛ-1 в группах сравнения представлено на рис. 3. В группе 1 уровень ИЛ-1 повышен только в 4,3% случаев и не превышал 9,6 пг/мл. В группе 2 концентрация ИЛ-1 достоверно повышена у 19,2% больных, и при этом регистрировался разброс от 10,6 до 103,2 пг/мл. Повышение концентрации ИЛ-1 выше двух норм может рассматриваться как прогностический критерий летального исхода.

У больных с тяжелым течением COVID-19 в 46,9% случаев ( $n = 23$ ) наблюдалось повышение уровня ИЛ-10 (при норме  $n > 91$  пг/мл), его показатели представлены на рис. 4. Отмечается частое увеличение его концентрации в группе 2 – в 69,2% случаев ( $n = 18$ ). При этом в группе 1 концентрация ИЛ-10 не превышала 32,8 пг/мл и регистрировалась только у 21,7% ( $n = 5$ ). В группе 2 разброс уровня ИЛ-10 составил от 14,7 до 600 пг/мл. Установлено, что у 23% больных из группы 2 наблюдалось значимое нарастание его концентрации свыше 400 пг/мл, что позволяет расценивать такой уровень ИЛ-10 как критерий летального исхода от COVID-19.

Следует отметить, что в группе наблюдения из 49 больных с тяжелым течением COVID-19 лишь у 12,2% ( $n = 6$ ) пациентов выявлено одновременное повышение уровня всех трех исследуемых цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10). Все эти пациенты относились к группе 2 – они же составили 23% всех случаев COVID-19 с летальным исходом (группа 2).

## Закключение

Таким образом, тяжелое течение новой коронавирусной инфекции сопровождается агрессивной воспалительной реакцией с выбросом большого коли-

чества провоспалительных цитокинов, которые могут рассматриваться в качестве потенциальных маркеров прогноза течения и исходов болезни. Прогностическим критерием летального исхода является значимое увеличение концентрации ИЛ-6 (свыше 150 пг/мл), ИЛ-1 (более 2 норм) и ИЛ-10 (свыше 400 пг/мл). Установлено, что достоверное превышение показателей этих цитокинов, регистрируемое одновременно, является критерием прогноза летальности при COVID-19. Дальнейшее изучение состояния цитокиновой системы необходимо для лучшего понимания патогенеза новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и определения тактики лечения COVID-19. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020; 395: 497-506. 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive Care Med*. 2020; 46: 846-848. 10.1007/s00134-020-06028-z.
3. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019 // *J Clin Invest*. 2020; 130: 2620-2699. 10.1101/2020.02.16.20023903.
4. Gao Y., Li T., Han M. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 // *J Med Virol*. 2020; 92: 791-796. 10.1002/jmv.25770.
5. Chen L., Liu H., Liu W. et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020; 43: 203-208. 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
6. Sun D., Li H., Lu X. et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study // *World J Pediatr*. 2020; 19: 1-9. 10.1007/s12519-020-00354-4.
7. Yujun Tang, Jiajia Liu, Dingyi Zhang et al. Cytokine Storm in COVID-19:

The Current Evidence and Treatment Strategies // *Front Immunol*. 2020; 11: 1708. 10.3389/fimmu.2020.01708.

8. Thompson M., Kaminski J., Kurt-Jones E. et al. Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection // *Viruses*. 2011; 3: 920-940. 10.3390/v3060920.
9. Huan Han, Qingfeng Ma, Cong Li et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors // *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9 (1): 1123-1130. DOI: 10.1080/22221751.2020.1770129.
10. Dina Ragab, Haitham Salah Eldin, Mohamed Taeimah et al. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far // *Front Immunol*. 2020; 11: 1446. 10.3389/fimmu.2020.01446.
11. Zhong-yong C., Wei-bin Y., Qiang W. et al. Clinical significance of serum hs-CRP, IL-6, and PCT in diagnosis and prognosis of patients with COVID-19 // *Drugs Clin*. 2020; 35: 417-420. 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.03.005.
12. Guohua L., Ling L., Min H. et al. Value of various inflammatory markers combined with lymphocyte subsets on clinical diagnosis of different clinical types of COVID-19 // *J Chong Med Univ*. 2020. 10.13406/j.cnki.cyx.002465.
13. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm // *Immunotherapy*. 2016; 8 (8): 959-970.
14. Huan Han, Qingfeng Ma, Cong Li et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors // *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9 (1): 1123-1130. DOI: 10.1080/22221751.2020.1770129.
15. Fang Liu, Lin Li, MengDa Xu et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 // *J Clin Virol*. 2020; 127: 104370. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
16. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19 // *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146 (1): 128-136. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.



## Оценка эффективности лечения больных острой ВИЧ-инфекцией с использованием в схеме антиретровирусной терапии элсульфавирина

Я. С. Ульянова

Д. В. Капустин

Е. И. Краснова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Проворова, кандидат медицинских наук

Н. И. Хохлова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

**Резюме.** Целью исследования явилась оценка эффективности лечения больных острой ВИЧ-инфекцией при раннем назначении антиретровирусной терапии с включением в схему элсульфавирина. В исследовании участвовали больные острой ВИЧ-инфекцией, находившиеся на лечении в инфекционных отделениях ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1». Использование данного препарата в схемах комбинированной терапии показало высокую вирусологическую и иммунологическую эффективность терапевтического режима. Раннее начало антиретровирусной терапии больным острой ВИЧ-инфекцией с выбором схемы, включающей отечественный препарат элсульфавирин, в короткие сроки купирует высокий уровень вiremии, что важно для эффективного лечения.

**Ключевые слова:** острая ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, элсульфавирин.

**Для цитирования:** Ульянова Я. С., Капустин Д. В., Краснова Е. И., Проворова В. В., Хохлова Н. И. Оценка эффективности лечения больных острой ВИЧ-инфекцией с использованием в схеме антиретровирусной терапии элсульфавирина // Лечащий Врач. 2021; 6 (24): 52-55. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.011

## Assessment of efficiency of treatment of patients with acute HIV infection with use in the scheme of antiretroviral therapy elsulfavirin

Ya. S. Ulyanova, D. V. Kapustin, E. I. Krasnova<sup>1</sup>, V. V. Provorova, N. I. Khokhlova

Novosibirsk state medical university, Novosibirsk, Russia

**Abstract.** Research objective was assessment of efficiency of treatment of patients with acute HIV infection at early purpose of antiretroviral therapy with inclusion in the scheme of an elsulfavirin. The patients with acute HIV infection who were on treatment in infectious departments of «Municipal infectious hospital No. 1» participated in a research. Use of this drug showed high virologic and immunological performance of the therapeutic mode in schemes of a combination therapy. The early beginning of antiretroviral therapy by the patient with acute HIV infection with the choice of the scheme ARVT including domestic drug elsulfavirin in short terms stops the high level of a viremia that is important for effective treatment.

**Keywords:** acute HIV infection, antiretroviral therapy, elsulfavirin.

**For citation:** Ulyanova Ya. S., Kapustin D. V., Krasnova E. I., Provorova V. V., Khokhlova N. I. Assessment of efficiency of treatment of patients with acute HIV infection with use in the scheme of antiretroviral therapy elsulfavirin // Lechaschy Vrach. 2021; 6 (24): 52-55. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.011

**В** настоящее время ВИЧ-инфекция является одной из важных проблем инфектологии во всем мире. К концу 2019 г. в РФ зарегистрированы более 1,2 млн людей, живущих с ВИЧ-инфекцией. В 2017-2018 гг. ВИЧ-инфекция стала причиной более половины (примерно 62%) летальных исходов от инфекционных болезней в РФ. В сложившихся условиях трудно пере-

оценить клиническую и эпидемиологическую значимость своевременного лечения острой ВИЧ-инфекции [1].

В 2014-2016 гг. в РФ проведено многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности элсульфавирина (ESV) – нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ) второго поколения – в комбинации с 2 нуклеотидными/нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) у взрослых с ВИЧ-инфекцией, ранее не полу-

<sup>1</sup>Контактная информация: krasnova-inf@list.ru

чавших антиретровирусной терапии (АРВТ) [2]. В 2017 г. эльсультавирин зарегистрирован для лечения больных ВИЧ-инфекцией в России и включен в «Национальные рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции, химиопрофилактике заражения ВИЧ» в качестве режима первой линии АРВТ в комбинации с 2 препаратами группы НИОТ [3]. Препарат обладает широким спектром противовирусной активности к различным вариантам и клиническим изолятам ВИЧ-1, в том числе устойчивым к другим препаратам класса ННИОТ. Последнее способствует эффективному применению эльсультавирина в лечении пациентов, ранее не получавших АРВТ, а также больных, у которых подобная терапия не увенчалась успехом [4, 5].

В доступной литературе мы не нашли данных по использованию эльсультавирина в комплексном лечении больных острой ВИЧ-инфекцией.

### Методы и принципы исследования

Больные находились на лечении в инфекционных отделениях ГБУЗ НСО ГИКБ № 1 г. Новосибирска. От каждого больного было получено информированное согласие на участие в исследовании, с соблюдением добровольности обследования в соответствии с Федеральным законом РФ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». Всем пациентам проводилось дотестовое и послетестовое консультирование по ВИЧ (согласно СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции»).

#### Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст 18 лет и старше;
- наличие острой ВИЧ-инфекции, доказанное иммуноферментным анализом (ИФА), иммуноблоттингом (ИБ) и молекулярными методами (ПЦР ДНК ВИЧ);
- подписанное больным добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

#### Критерии исключения пациентов из исследования:

- отказ от обследования;
- нерегулярное наблюдение у врача-инфекциониста в СПИД-центре;
- наличие других заболеваний, приводящих к развитию иммунодефицита (в т. ч. первичные иммунодефициты, длительный прием цитостатических препаратов, аутоиммунные заболевания).

### Результаты исследования

Пациентам с острой ВИЧ-инфекцией АРВТ назначалась в течение первой недели от момента установления диагноза «острая ВИЧ-инфекция» до получения положительного результата ИБ. Тактика срочного начала АРВТ отличалась от рутинной в стационаре, когда паци-

ент выписывался после купирования основных клинических симптомов с дальнейшей рекомендацией через 2 недели посетить Центр по профилактике и борьбе со СПИД для повторного обследования методом ИФА и ИБ. Отсутствие клинических симптомов и активных жалоб пациентов, многие из которых расценивают свое состояние перед выпиской как «удовлетворительное», приводит к формированию низкой приверженности к АРВТ и диспансерному наблюдению. При анализе данных ретроспективного анализа установлено, что только 20% пациентов, выписанных ранее из стационара ГБУЗ НСО ГИКБ № 1 с диагнозом «острая ВИЧ-инфекция», обратились за медицинской помощью в Центр по профилактике и борьбе со СПИД. Тактика срочного начала АРВТ включала в себя обязательную консультацию психолога перед началом АРВТ, целью которой было формирование высокой приверженности пациента к диспансерному наблюдению и лечению, а также снижение уровня психоэмоционального напряжения и тревожности. Для обеспечения преемственности и непрерывности лечения после выписки из стационара ГБУЗ НСО ГИКБ № 1 информация о больных по защищенному каналу передавалась в поликлинику Центра по профилактике и борьбе со СПИД с последующей сверкой явок. Данный алгоритм ведения больных с острой ВИЧ-инфекцией позволил существенно увеличить охват диспансерным наблюдением и АРВТ в данной категории пациентов.

Одним из важных факторов, влияющих на приверженность пациентов к АРВТ, является переносимость лекарственных препаратов и развитие нежелательных явлений.

В соответствии с целями и задачами исследования было сформировано 3 группы пациентов. В 1-ю группу вошли 17 человек, которые получали предпочтительную схему первой линии: тенофовир – 300 мг, ламивудин – 300 мг, эфавиренз – 600 мг (TDF + 3TC + EFV). Во 2-ю группу вошли 15 пациентов, получающих альтернативную схему первого ряда: тенофовир – 300 мг, ламивудин – 300 мг, лопинавир/ритонавир – 200 + 50 мг (TDF + 3TC + Lpv/r). В 3-й группе из 25 человек все получали схему, включавшую тенофовир – 300 мг, ламивудин – 300 мг, эльсультавирин – 20 мг (TDF + 3TC + ESV). По уровню исходной вирусной нагрузки РНК ВИЧ-пациенты трех групп были сопоставимы (табл. 1).

У всех больных через 1 месяц АРВТ отмечен вирусологический ответ в виде снижения уровня вирусной нагрузки (далее – ВН) на 1 log и более. В 1-й группе пациентов, получавших схему TDF + 3TC + EFV, неопределяемая ВН (< 100 копий/мл) отмечалась у 3 из 17 пациентов (17,6%), 1000 копий/мл зарегистрировано у 4 (23,5%), ВН от 3 log до 5 log наблюдалась в 58,9% (10).

Исходная вирусная нагрузка РНК ВИЧ перед началом АРВТ по группам пациентов / Initial «virus loading» of HIV RNA before the beginning the ART on groups of patients

Таблица 1

Схема АРВТ	Количество	ВН > 10 <sup>7</sup> коп/мл	ВН от 10 <sup>7</sup> , до 10 <sup>6</sup> коп/мл	ВН < 10 <sup>6</sup> коп/мл
TDF + 3TC + EFV	17	8 (47,1%)	7 (41,2%)	2 (11,7%)
TDF + 3TC + Lpv/r	15	7 (46,7%)	5 (33,3%)	3 (20%)
TDF + 3TC + ESV	25	12 (48%)	8 (32%)	5 (20%)

Таблица 2

**Оценка эффективности АРВТ через 1 месяц у обследованных групп пациентов / Assessment of efficiency of ARVT in 1 month at the inspected groups of patients**

Схема АРВТ	Количество	ВН < 100 коп/мл	ВН от 100 до 1000 коп/мл	ВН от 1001 до 100 000 коп/мл
TDF + 3TC + EFV	17	3 (17,6%)	4 (23,5%)	10 (58,9%)
TDF + 3TC + LpV/r	15	5 (33,3%)	5 (33,3%)	5 (33,4%)
TDF + 3TC + ESV	25	13 (52%)*	12 (48%)	0 (0%)

Примечание. \*  $p = 0,041$   $\chi^2$  с поправкой Йетса

Во 2-й группе больных, получавших схему TDF + 3TC + LpV/r, у 33,3% (5) пациентов вирусная нагрузка не определялась (< 100 копий/мл), у 33,3% (5) – регистрировалась менее 3 log и у 33,4% (5) – регистрировалась в диапазоне 3–5 log.

Установлено, что из 25 пациентов 3-й группы, получавших схему TDF + 3TC + ESV, снижение уровня ВН до неопределяемой (< 100 копий/мл) наблюдалось у большей доли пациентов (52%, 13 из 25 абс.) по сравнению с 1-й группой получавших схему TDF + 3TC + EFV (17,6% – 3 из 17 абс.);  $p = 0,041$   $\chi^2$  с поправкой Йетса (табл. 2).

Учитывая результаты проводимых сравнительных клинических исследований по эффективности элсультфавина в сравнении с эфавирензом, используемым в клинических исследованиях в качестве эталонного препарата в группе сравнения, доказана аналогичная эфавирензу эффективность элсультфавина. Полученные нами более эффективные результаты терапии в группе пациентов, принимающих в качестве третьего препарата в АРВТ элсультфавин, свидетельствуют о низком проценте побочных реакций и, как следствие, высокой приверженности пациентов к лечению, чего не отмечалось в двух других группах и что, возможно, влияло на эффективность терапии.

Анализируя вышесказанное, в качестве стартовой терапии для пациентов с острой ВИЧ-инфекцией мы выбрали наиболее предпочтительную схему АРВТ: тенофовир – 300 мг, ламивудин – 300 мг, элсультфавин – 20 мг. Прием препаратов – однократный в сутки. На терапию взяты 158 пациентов с острой ВИЧ-инфекцией. Перед началом лечения вирусная нагрузка у 86% (136) пациентов превышала  $10^6$  копий/мл и в 14% (22) случаев составляла менее 6 log. После выписки из стационара не дошли до центра СПИДа, т. е. были потеряны, 7 пациентов, что составило 4,4%. Продолжил лечение 151 человек. По результатам 4 недель наблюдения у всех пациентов отмечено снижение вирусной нагрузки более 2 log, при этом в 64,3% случаев (у 97 пациентов) она составила 3 log, а в 22,5% (34) – стала неопределяемой (< 100 копий/мл).

На 12-й неделе выбыли 4 пациента: 1 по причине перевода на схему, содержащую ингибитор интегразы долутегавир, в связи с развившимися нежелательными явлениями на проводимую терапию, и еще 3 пациента были сняты с учета в центре СПИД в связи с переездом в другие регионы. Таким образом, на 12-й неделе терапии обследованы 147 пациентов. Вирусологическая ремиссия, соответствующая неопределяемой вирусной нагрузке (< 100 копий/мл), была достигнута у 67,7% (100) пациентов, у 28,9% (42) – вирусная нагрузка составляла

3 log, у оставшихся 3,4% (5) пациентов вирусная нагрузка не превышала 4 log.

На 24-й неделе терапии вирусологическая ремиссия достигнута в 80,9% (119) случаях, у 13,2% (19) пациентов вирусная нагрузка составляла менее 3 log, у 4% пациентов (6) вирусная нагрузка по-прежнему составляла 4 log, троим из этих больных изменена схема терапии на ингибитор интегразы долутегавир на 24-й неделе и еще троим – в течение последующих 12 недель наблюдения. С 3 пациентами связь была потеряна.

На 36-й неделе терапии проведено обследование всем 138 продолжающим лечение пациентам. В 100% случаев достигнута вирусологическая ремиссия (< 100 коп/мл), которая сохранялась на 48-й, 72-й и 96-й неделях наблюдения. У 7 пациентов, переведенных на АРВТ, содержащую долутегавир, по причине нежелательных явлений (в 4 случаях с развитием кожного зуда и бессонницы и в 3 случаях – резистентности к элсультфавину), через 12 недель терапии долутегавиром также достигнута вирусологическая ремиссия.

Таким образом, в ходе проводимого наблюдения за эффективностью раннего начала АРВТ у пациентов с острой ВИЧ-инфекцией, в течение 36 недель терапии в 91,8% случаев достигнута вирусологическая ремиссия. Потеряны из-за прекращения посещения центра СПИД и отсутствия с ними связи 6,3% (10 пациентов), 3 человека уехали из Новосибирской области с прикреплением в Центр по профилактике и борьбе со СПИД другого региона.

## Обсуждение

При диагностике острой ВИЧ-инфекции предоставляется уникальная возможность для раннего начала АРВТ с целью уменьшения вирусной нагрузки, предотвращения развития прогрессирующего иммунодефицита, купирования клинических проявлений и ограничения дальнейшего распространения инфекции в популяции. На сегодняшний день раннее начало АРВТ – единственное и воспроизводимое влияние на размер резервуара ВИЧ у людей [6]. АРТ на самой ранней стадии острой ВИЧ-инфекции может свести к минимуму формирование латентного резервуара ВИЧ [7]. Все другие подходы оказали минимальное влияние на задержку реактивации ВИЧ, сохранение низкой вирусной нагрузки после прекращения АРТ [8-10]. Нами проведен анализ течения острой ВИЧ-инфекции у больных при различных схемах терапии. Учитывая результаты проводимых сравнительных клинических исследований по эффективности элсультфавина в сравнении с эфавирензом, используемым в клинических исследованиях в качестве эта-



лонного препарата в группе сравнения, доказана аналогичная эфавирензу эффективность элсультавирина. Получены более эффективные результаты терапии в группе пациентов, принимающих в качестве третьего препарата в АРВТ элсультавирин. Установлены низкий процент побочных реакций и, как следствие, высокая приверженность пациентов к лечению, чего не отмечалось в двух других группах и что, возможно, влияло на эффективность терапии. Наши данные по высокой вирусологической и иммунологической эффективности лечения российским препаратом элсультавирином в сочетании с двумя НИОТ согласуются с результатами исследования А. В. Кравченко и соавт. [2]: доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл через 48 недель составила 81,6%, через 96 недель – 83,9% и 91% (без учета пациентов, выбывших по не связанным с лечением причинам). А. В. Кравченко и соавт. [5] также подтверждены хорошая переносимость и безопасность лечения в течение второго года исследования.

## Заключение

Ранее начало антиретровирусной терапии больным острой ВИЧ-инфекцией с выбором схемы АРВТ, включающей отечественный препарат элсультавирин с хорошей переносимостью, формирует высокую приверженность к лечению, в короткие сроки купирует высокий уровень вирусемии, что важно для профилактики распространения заболевания и эффективного лечения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Филиппов П. Г., Огиенко О. Л., Тишкевич О. А. Острая ВИЧ-инфекция и гиперактивация иммунной системы: клинический случай развития гемофагоцитарного синдрома // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021; 10 (1): 98-104. [Filippov P. G., Ogiyenko O. L., Tishkevich O. A. Ostraya VICH-infekciya i giperaktivatsiya immunnoj sistemy: klinicheskij sluchaj razvitiya gemofagocitarnogo sindroma [Acute HIV infection and hyper activation of immune system: clinical case of development of a haemo phagocytal syndrome] // Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2021; 10 (1): 98-104. (In Russ.)] DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-1-98-104.
2. Кравченко А. В., Орлова-Морозова Е. А., Шимонова Т. Е., Козырев О. А., Нагимова Ф. И. и др. Эффективность и безопасность нового российского ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсультавирина в первой линии лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с двумя нуклеозидными/нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы – исследование 96 недель // Журнал инфектологии. 2018; 10 (2): 76-82. [Kravchenko A. V., Orlova-Morozova E. A., Shimonova T. E., Kozyrev O. A., Nagimova F. I. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' novogo rossijskogo nenukleozidnogo ingibitora obratnoj transkriptazy elsul'favirina v pervoj linii lecheniya VICH-infekcii v kombinacii s dvumya nukleozidnymi/ nukleotidnymi ingibitorami obratnoj transkriptazy – issledovanie 96 nedel' [Efficacy and safety of novel russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor elsulfavirine in combination with 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in first-line HIV treatment – 96-week study] // Zhurnal infektologii. 2018; 10 (2): 76-82. (In Russ.)] DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-76-82.
3. Покровский В. В., Юрин О. Г., Кравченко А. В. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2019; 4: 87. [Pokrovsky V. V., Yurin O. G., Kravchenko A. V. Rekomendacii po lecheniyu VICH-infekcii i svyazannyh s nei zabolevanii, himioprofilaktike zarazheniya VICH // Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktualnye voprosy. 2019; 4: 87. (In Russ.)]
4. Кириченко А. А., Киреев Д. Е., Кравченко А. В., Покровская А. В., Куимова У. А., Сизова Н. В., Майорова С. О., Гусев Д. А., Покровский В. В. Оценка лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к элсультавирину и эффективность его применения среди российских пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты // Журнал инфектологии. 2020; 12 (5): 29-39. [Kirichenko A. A., Kireev D. E., Kravchenko A. V., Pokrovskaya A. V., Kuimova U. A., Sizova N. V., Mayorova S. O., Gusev D. A., Pokrovsky V. V. Ocenka lekarstvennoj ustojchivosti VICH-1 k elsul'favirinu i effektivnost' ego primeneniya sredi rossijskih pacientov, ranee ne poluchavshih antiretrovirusnye preparaty. [Evaluation of the HIV-1 drug resistance to elsulfavirine and the effectiveness of it among Russian treatment-naïve patients.] // Zhurnal infektologii. 2020; 12 (5): 29-39. (In Russ.)] https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-5-29-39.
5. Кравченко А. В., Арсиенко П. Ю., Азарова В. Н., Покровская А. В., Куимова Ю. А. Оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и лекарственных взаимодействий применения препарата элсультавирин у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени // Инфекционные болезни. 2020; 18 (2): 40-46. [Kravchenko A. V., Arsienko P. Yu., Azarova V. N., Pokrovskaya A. V., Kuimova U. A., Yakubova E. V. Ocenka bezopasnosti, perenosimosti, farmakokinetiki i lekarstvennyh vzaimodejstvij primeneniya preparata elsul'favirin u zdorovyh dobrovol'cev i pacientov s narusheniem funkcii pecheni [Evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics, and drug interactions of elsulfavirine in healthy volunteers and patients with liver disorders] // Infekc. Bolezni. 2020; 18 (2): 40-46. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-40-46.
6. Khoury G., Fromentin R., Solomon A. et al. Human Immunodeficiency Virus Persistence and T-Cell Activation in Blood, Rectal, and Lymph Node Tissue in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals Receiving Suppressive Antiretroviral Therapy // J. Infect. Dis. 2017; 215: 911-919.
7. Colby D. J., Trautmann L., Pinyakorn S. et al. Rapid HIV RNA rebound after antiretroviral treatment interruption in persons durably suppressed in Fiebig I acute HIV infection // Nat. Med. 2018; 24 (7): 924-926. DOI: 10.1038/s41591-018-0026-6.
8. Elliott J. H., McMahon J. H., Chang C. C. et al. Short-term administration of disulfiram for reversal of latent HIV infection: a phase 2 dose-escalation study // Lancet HIV. 2015; 2: 520-529.
9. Bar K. J., Sneller M. C., Harrison L. J. Effect of HIV Antibody VRC01 on Viral Rebound after Treatment Interruption // N. Engl. J. Med. 2016; 375: 2037-2050.
10. Gay C. L., De Benedette M. A., Tcherepanova I. Y. et al. Immunogenicity of AGS-004 Dendritic Cell Therapy in Patients Treated During Acute HIV Infection // AIDS Res Hum Retroviruses. 2018; 34: 111-122.

# Нозологические особенности повреждения миокарда: обзор симпозиума

Е. О. Гируцкая

*Журнал «Лечащий Врач», Москва, Россия*

**Резюме.** Главной темой симпозиума «Нозологические особенности повреждения миокарда: как распознать и что делать?» стала кардиопротективная терапия и применение безопасных и высокоэффективных метаболически активных препаратов для энергетической поддержки миокарда.

**Ключевые слова:** кардиология, сердечно-сосудистый риск, кардиопротекция, фосфокреатинин, кардиотоксичность, COVID-19, SARS-CoV-2.

**Для цитирования:** Гируцкая Е. О. Нозологические особенности повреждения миокарда: обзор симпозиума // *Лечащий Врач*. 2021; 6 (24): 56-59. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.012

## Nosological features of myocardial injury: an overview of the symposium

Е. О. Girutskaya

*The Lechaschy Vrach Journal, Moscow, Russia*

**Abstract.** The main theme of the symposium «Nosological features of myocardial injury: how to recognize and what to do?» became cardioprotective therapy and the use of safe and highly effective metabolically active drugs for energy support of the myocardium.

**Keywords:** cardiology, cardiovascular risk, cardiac risk, cardioprotection, phosphocreatine, cardiotoxicity, COVID-19, SARS-CoV-2.

**For citation:** Girutskaya E. O. Nosological features of myocardial injury: an overview of the symposium // *Lechaschy Vrach*. 2021; 6 (24): 56-59. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.012

22 -24 апреля 2021 г. при поддержке Европейского общества кардиологов состоялся VIII Международный образовательный форум «Российские дни сердца». В рамках одного из наиболее значимых для кардиологического сообщества мероприятий ведущие специалисты России и Европы в офлайн- и онлайн-форматах обсудили наиболее актуальные проблемы кардиологии, включая трудности применения распространенных терапевтических и хирургических тактик лечения и особенности внедрения инновационных методов терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Симпозиум «Нозологические особенности повреждения миокарда: как распознать и что делать?», прошедший в первый день Форума при поддержке компании «Альфасигма», был посвящен кардиометаболическим расстройствам и возможностям фармакологической поддержки сер-

дечной мышцы в целях первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при различной коморбидной патологии.



**Сергей Анатольевич БОНДАРЕВ**, д.м.н., профессор кафедры спортивной медицины и реабилитации ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России

Первый спикер, *Сергей Анатольевич Бондарев, д.м.н., профессор кафедры спортивной медицины и реабилитации ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России*, посвятил свою лекцию теме «Излишество или необходимость? Коррекция метаболизма миокарда в кардиореабилитации после COVID-19».

Сергей Анатольевич обратил внимание коллег на то, что несмотря на то, что

в последние недели количество заболевших новой коронавирусной инфекцией снижается, проблема сохраняет свою остроту. Сегодня уже известно, что крупные оболочечные несегментированные вирусы с положительной смысловой РНК, такие как SARS-CoV-2, могут привести не только к тяжелой пневмонии, но и к дистресс-синдрому и к сердечному поражению. SARS-CoV-2 проникает в клетки человека через рецептор ангиотензинпревращающего фермента (ACE2), обуславливая обилие и разнообразие проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Повреждение миокарда при COVID-19 обуславливается непосредственно блокадой и повреждением рецепторов ACE2 в эндотелии коронарных артерий, которые приводят к ускорению возникновения и развития ССЗ. Кроме того, патологический процесс усугубляется гипоксемией, вызванной вирусной инфекцией, гипоксией, провоцирующей воспалительные реакции, а также ацидозом и образованием свободных

радикалов кислорода во время гипоксии и реперфузии.

На сегодняшний день более 2/3 пациентов с COVID-19 нуждаются в легочной, сердечно-сосудистой и психологической реабилитации. В связи с актуальностью задачи и особенностями патогенеза поражения миокарда при коронавирусной инфекции все большее внимание специалистов-кардиологов привлекает кардиопротективная терапия таких пациентов. В спектр возможностей кардиопротективной терапии входит восполнение энергетических затрат, стабилизация клеточных мембран, восстановление белковых структур клетки, оказание антиоксидантного эффекта.

Таковыми свойствами обладает целый ряд препаратов, включая мельдоний, триметазидин, витамины группы В и С. Тем не менее мельдоний и триметазидин, обладая эффектом стимуляции образования АТФ, требуют исходной затраты энергии на транспорт жирных кислот с целью блокады входа в клетку или накопления. В связи с этим особый интерес представляет применение в комплексной терапии миокардитов и/или повреждения миокарда, ассоциированного с вирусной инфекцией, натриевой соли фосфокреатинина (Неотон). Отечественные методические рекомендации 2020 г. по анестезиолого-реанимационному обеспечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, а также зарубежные руководства предписывают назначение фосфокреатинина из расчета 1 г дважды в сутки в течение 7–10 дней. Фосфокреатинина натриевая соль улучшает микроциркуляцию в зоне ишемии, стабилизирует мембрану кардиомиоцитов, участвует в энергетической транспортной системе, поддерживая уровень АТФ в ишемизированном миокарде.

Метаанализ возможности применения фосфокреатинина, объединивший данные 41 исследования и почти 3,5 тыс. наблюдений, показал, что у пациентов с поражением миокарда применение препарата позволяет добиться снижения летальности более чем в 3 раза.

Профессор Бондарев поделился и собственными наблюдениями по данному вопросу. Было выполнено обследование 25 пациентов, перенесших вирусную пневмонию. Всей группе,

согласно Временным рекомендациям, была назначена аэробная дыхательная гимнастика. Помимо этого, 15 пациентов получали медикаментозную поддержку в виде препарата Неотон в дозе 4 г на 100 мл физиологического раствора в течение 7 суток. Результаты терапии оценивались с помощью теста с 6-минутной ходьбой. Если до реабилитации пациенты проходили за 6 минут в среднем 200 м, то у пациентов после ЛФК этот показатель улучшился до 270 м, а в группе с дополнительным применением Неотона — до 300 м. Пациенты обеих групп отметили улучшение по показателям подвижности, уменьшение одышки, тревоги. Однако улучшение повседневной активности и уменьшение одышки в группе Неотона было выражено более значимо.

В заключение Сергей Анатольевич подчеркнул, что лечение коморбидных пациентов с SARS-CoV-2 требует максимального напряжения и усилий мультидисциплинарной бригады. Крайне важным представляется подбор безопасных и высокоэффективных препаратов для восстановления энергообмена в миокарде, а также мотивация пациента и комплаентность выполнения медикаментозных назначений.



**Юрий Александрович ВАСЮК**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики ФПДО, ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России

Тему необходимости кардиометаболической поддержки продолжил **Юрий Александрович Васюк, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики ФПДО, ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России**, в своем выступлении «Прервать или продолжить? Кардиологические осложнения химиотерапии».

Юрий Александрович с сожалением констатировал, что количество онкологических пациентов неуклонно

растет. Если в 2018 г. онкологическая заболеваемость во всем мире составила 17 млн человек и 10 млн нуждались в химиотерапии, то, по оценкам экспертов, к 2040 г. заболеваемость составит 26 млн человек и 15 млн будут нуждаться в химиотерапии. Так, относительное увеличение потребности в лечении рака составит 53%.

Химиотерапия, таргетная терапия и лучевая терапия обеспечили существенное улучшение выживаемости при сохраненной социальной адаптации на многие годы. Но, к сожалению, эти средства имеют ряд серьезных кардио- и вазотоксических побочных эффектов, развитие которых существенно повышает смертность больных. Даже если пациенты достигают выздоровления от основного заболевания, первой причиной смертности в отдаленном периоде становятся ССЗ: хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, миокардиты, перикардиты, клапанные поражения, тромбоэмболии, нарушения проводимости и т. д.

Исследование причин смертности онкологических больных, проводившееся по данным 7-летнего наблюдения за 1807 пациентами, показало, что причиной смерти в 51% является рак, а в 33% — ССЗ. В более отдаленном периоде доля летальности по сердечно-сосудистым причинам увеличивается до 50%. В большинстве случаев причиной смерти становится ХСН, развивающаяся на фоне кардиотоксичности, которой в той или иной степени обладают все 9 типов противоопухолевых агентов. На сегодняшний день в мире разрабатываются около 1500 новых препаратов для химиотерапии, но практически все из них также обладают кардиотоксичностью.

Риск кардиотоксичности зависит от противоопухолевого лечения (типа, дозы, режима и способа введения) и от пациента (возраст старше 65 или моложе 15, наличие факторов сердечно-сосудистого риска или сопутствующей сердечно-сосудистой или другой патологии, особенностей самой опухоли). Профессор Васюк подчеркнул, что этот риск необходимо внимательно оценивать и контролировать, регулярно мониторировать больных. Достаточно эффективными инструментами мониторинга являются ЭхоКГ, двух- и особенно трехмерная новая методика оценки



деформации миокарда (в частности, глобальной продольной), а также МРТ и оценка целого ряда лабораторных показателей, включая натрийуретические пептиды и высокочувствительный тропонин.

Сегодня существует много алгоритмов ведения больных с выявленной кардиотоксичностью и даже ведения больных на фоне химиотерапии с целью первичной профилактики кардиотоксичности. Они предусматривают ограничение дозы или длительности инфузии антрациклинов, использование дексразоксана, кардиопротекторов, бета-блокаторов, ингибиторов РААС, статинов. В последние годы широко назначаются миокардиальные цитопротекторы, поскольку механизм их действия позволяет скорректировать неблагоприятное влияние антрациклинов: если противоопухолевые препараты нарушают синтез АТФ, то миокардиальные цитопротекторы нормализуют синтез и транспорт энергии.

Так, один из наиболее перспективных кардиопротекторных препаратов — фосфокреатинин поддерживает структурную целостность мембраны кардиомиоцитов, обеспечивает ресинтез АТФ в митохондриях, транспорт энергии к местам потребления и поддерживает работу ионных каналов и сократительную функцию сердца в условиях ишемии, токсического и инфекционного повреждения миокарда. Использование фосфокреатинина при токсическом воздействии на миокард за счет мембранопротекции в 2 раза уменьшает число погибших кардиомиоцитов.

Исследования показывают, что фосфокреатинин улучшает сократимость миокарда у пациентов с его повреждением на фоне лечения эпирубицином и доцетакселом, на 5% повышая фракцию выброса. Другая работа продемонстрировала, что использование фосфокреатинина на протяжении всех 6 циклов полихимиотерапии больных раком молочной железы уменьшает повреждение миокарда, что проявляется более низким уровнем сердечного тропонина Т и С-реактивного белка. Как следствие, фосфокреатинин улучшает качество жизни и переносимость терапии антрациклинами за счет уменьшения их кардиотоксического эффекта. Профессор Васюк подчеркнул, что раннее начало кардиопротекторной терапии

у пациентов на фоне лечения химиопрепаратами повышает ее эффективность и уменьшает риск осложнений.



**Игорь Александрович КОЗЛОВ**, д.м.н.,

профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

В следующем выступлении «Оперировать или отложить? Выявляем и снижаем периоперационные кардиологические риски» *Игорь Александрович Козлов, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского*, привлек внимание коллег к одной из наиболее актуальных проблем — высоким сердечно-сосудистым рискам некардиальных операций. По словам спикера, вопрос, оперировать или нет, все острее встает в последние годы в связи с увеличением количества пациентов пожилого и старческого возраста, среди которых много больных с высоким кардиальным риском.

Среди 100 млн пациентов старше 45 лет, которым во всем мире ежегодно выполняют обширные некардиальные операции, 3 млн переносят периоперационный инфаркт миокарда. Целенаправленное исследование по выявлению и прогнозированию рисков кардиальных осложнений у больных пожилого и старческого возраста, проведенное в российском Институте общей реаниматологии, показало, что общая частота кардиологических осложнений составляет примерно 9%. Эта цифра сама по себе велика, но гораздо драматичнее оказался показатель летальности при развитии кардиологических осложнений у таких пациентов — 45,5%.

Совсем недавнее исследование, выполненное совместно со специалистами из Ярославля, было также посвящено оценке частоты кардиальных осложнений после некардиохирургических операций в течение 12 месяцев после выписки из стационара. Результаты показали, что кардиальная летальность среди пациентов 45–83 лет достигает почти 3%, а частота комбинированной конечной точки, в которую входит кардиальная летальность, инфаркт, инсульт, госпи-

тализация в связи с обострением ССЗ, составила почти 28%.

Таким образом, актуальность проблемы крайне высока, и соответственно высока и необходимость реализации риск-снижающей стратегии, которая должна складываться из прогнозирования риска осложнений, оптимизации периоперационного мониторинга и своевременной диагностики осложнений, а также фармакологической кардиопротекции в периоперационный период.

Тем не менее реализация такой стратегии в России встречается с серьезными трудностями. Профессор Козлов отметил, что уверенно прогнозировать осложнения мы сегодня, к сожалению, не можем, так как современные индексы, рекомендованные зарубежными и отечественными специалистами, не обеспечивают достаточную прогностическую мощь моделей. Однако сам факт наличия у пациента ИБС или ХСН уже должны насторожить врача.

Ситуация с диагностикой в нашей стране тоже, к сожалению, далека от идеальной. Анкетирование 125 стационаров в 59 городах показало, что использование широко рекомендуемого V грудного отведения реализуется только в 37% стационаров, плановая ЭКГ после некардиальных операций — в 26% стационаров и ни в одном стационаре не применяется плановый контроль кардиоспецифических тропонинов. Поэтому особый интерес вызывает третий компонент риск-снижающей стратегии — фармакологическая кардиопротекция.

Идея кардиопротекции привлекает пристальное внимание международного медицинского сообщества — постоянно проводятся исследования, публикуются работы и обновляются рекомендации. Однако пока большинство обновлений сводятся к отказу от тех или иных мер по фармакологической кардиопротекции. Так, апробированы и не рекомендованы для профилактического применения накануне и/или во время операции агонисты альфа2-адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, использование бета-блокаторов также подвергается сомнению. В связи с этим закономерным представляется интерес к кардиопротекции путем метаболической модуляции миокарда. Вполне достойное место в короноте метаболически активных препаратов занимает экзогенный фосфокреатинин.

При рассмотрении состояния биоэнергетики миокарда на фоне заболеваний сердца и сердечной недостаточности оказывается, что именно фосфокреатинин и компоненты фосфокреатинкиназной системы подвергаются наибольшему угнетению. Это создает несомненные предпосылки к применению экзогенного фосфокреатинина, биологически активного вещества, способного регулировать сарколеммальные и внутриклеточные ферментные системы, способного к цвиттер-ионным взаимодействиям, а также опосредованно влияющего на транспорт кислорода за счет улучшения реологии крови.

В результате целого ряда исследований было доказано, что добавление фосфокреатинина к стандартной терапии уменьшает степень повреждения миокарда, предупреждает развитие аритмий, уменьшает ремоделирование сердца, улучшает ЭхоКГ-показатели систолической и диастолической функции левого желудочка, уменьшает уровень BNP крови, выраженность симптомов ХСН, повышает толерантность к физической нагрузке.

Фосфокреатинин исследован и для применения во внекардиальной хирургии. Одной из первых работ было изучение его назначения при сосудистых операциях высокого риска. Оказалось, что периоперационное однократное применение препарата позволяет обеспечить достоверно больший уровень фракции изгнания левого желудочка и многократное снижение частоты серьезных желудочковых нарушений ритма сердца в периоперационном периоде по данным холтеровского мониторингирования.

Данные исследования применения фосфокреатинина при ортопедических операциях у пожилых больных в условиях эпидуральной анестезии продемонстрировали, что введение 2 г фосфокреатинина в интраоперационном периоде позволяет добиться многократного снижения риска угрожающих нарушений сердечного ритма и возникновения дискомфорта в области сердца.

Совсем недавно в Обнинске было проведено рандомизированное исследование кардиопротекторных эффектов фосфокреатинина при онкологических операциях у пожилых больных. Оказалось, что назначение фосфокре-

атинина в течение 5 суток до операции и 3 после не только практически полностью ликвидировало вероятность развития острого коронарного синдрома, но и существенно снизило общую частоту осложнений и сократило длительность пребывания больного в стационаре.

Совсем недавно группой клиницистов во главе с профессором Яворовским в результате многоцентрового проспективного рандомизированного исследования оценки эффективности и безопасности экзогенного фосфокреатинина у пациентов, которым проводится общехирургическое вмешательство, были получены новые интересные данные. Предварительные итоги показывают, что фосфокреатинин позволяет существенно снизить частоту интраоперационной и послеоперационной ишемии, а также уровень кардиоспецифических тропонинов Т в послеоперационном периоде.

Таким образом, отвечая на вопрос, оперировать ли пациентов пожилого и старческого возраста с высоким кардиальным риском или нет, можно уверенно сказать, что да, но в условиях грамотной кардиопротекции.



**Юрий Михайлович**

**ЛОПАТИН, Д.М.Н.,** профессор, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

*Юрий Михайлович Лопатин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, посвятил свой доклад теме «Возможности метаболической терапии ХСН у больных ИБС».*

Юрий Михайлович также отметил, что в последнее время вопрос энергетической поддержки при ССЗ стал очень актуальным. По его мнению, это представляется весьма логичным, так как механизмы развития сердечной недостаточности и ишемии обязательно

включают нарушение энергетических функций сердечной мышцы.

Профессор Лопатин акцентировал внимание на том, что изучение кардиометаболических эффектов различных препаратов или продуктов питания проводится давно, но препаратов с доказанной эффективностью пока очень немного. Дело в том, что в данном вопросе мало понимания патофизиологии энергетического дефицита и теоретического знания, как то или иное средство может на нее повлиять. Крайне важным представляется возможность клинически доказать их эффективность, и именно эту стадию, несмотря на обилие долгосрочных работ, многие из перспективных препаратов не прошли.

Одним из наиболее интересных средств, показывающих хорошие результаты в различных испытаниях, является Неотон. Сегодня имеются публикации об эффективности применения фосфокреатинина при самом широком спектре состояний. Он доказал свои возможности в предупреждении разрыва миокарда, снижении частоты аритмий, влиянии на ремоделирование сердца и не только. Метаанализ использования фосфокреатинина показывает убедительное снижение летальности (3,5% против 10,6%) и аритмии (12% против 22%), повышение фракции выброса левого желудочка (50% против 46%) и уменьшение необходимости использования инотропных препаратов (17% против 35%) по сравнению с контролем.

Исследования применения фосфокреатинина для интраоперационной защиты миокарда представляются очень оптимистичными, потому что пациенты кардиохирургического профиля, безусловно, нуждаются в фармакологической поддержке, достоверно приводящей к уменьшению повреждения миокарда. В период обострения ХСН фосфокреатинин является хорошим потенциальным помощником тем препаратам, которые есть в распоряжении врачей. Введение препарата в лечебных дозах и последующая терапия поддерживающими дозами позволяют не только выиграть время, но и создать условия для благоприятного действия других препаратов. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить. CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

# Обзор Второй международной конференции «Мировая медицина в повседневной практике»

И. В. Ковалёва\*,<sup>1</sup>

Н. Д. Фоменко\*\*

\* Журнал «Лечащий Врач», Москва, Россия

\*\* ГБУЗ НПЦ СМПД им. В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, Москва, Россия

**Резюме.** С 22 по 23 апреля 2021 г. в онлайн-режиме прошла II Международная научно-практическая конференция из цикла «Всемирная медицина в повседневной практике: очередной год пандемии и новые вызовы для службы здравоохранения». Онлайн-трансляция конференции проводилась в нескольких часовых поясах при участии 20 докладчиков из девяти стран мира, а ее слушателями были 38,5 тысяч врачей из Европы и Азии. Конференция была посвящена новостям о пандемии COVID-19, а также наблюдениям за тем, как она меняет повседневную клиническую практику и какие вызовы ставит перед врачами.

**Ключевые слова:** международная конференция, COVID-19, пандемия, коронавирусная инфекция, нарушения сна, бессонница, инсомния, постковидный синдром, диарея, панкреатит, панкреонекроз.

**Для цитирования:** Ковалёва И. В., Фоменко Н. Д. Обзор Второй международной конференции «Мировая медицина в повседневной практике» // *Лечащий Врач*. 2021; 6 (24): 60-63. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.013

## Review of the Second International Conference «World Medicine in Everyday Practice»

I. V. Kovaleva\*,<sup>1</sup>, N. D. Fomenko\*\*

\* *The Lechaschy Vrach Journal*, Moscow, Russia

\*\* *Research and practice center for specialized medical care for children named after V. F. Voyno-Yasenetsky of the Moscow city health Department*, Moscow, Russia

**Abstract.** From April 22 to 23, 2021, the II International Scientific and Practical Conference from the cycle «World Medicine in Everyday Practice: Another Year of the Pandemic and New Challenges for the Health Service» was held online. The online broadcast of the conference was held in several time zones with the participation of 20 speakers from nine countries of the world, and its listeners were 38,5 thousand doctors from Europe and Asia. The conference focused on news about the COVID-19 pandemic, as well as observing how it is changing daily clinical practice and what challenges it poses for doctors.

**Keywords:** international conference, COVID-19, pandemic, coronavirus infection, sleep disturbance, insomnia, post-lob syndrome, diarrhea, pancreatitis, pancreatonecrosis.

**For citation:** Kovaleva I. V., Fomenko N. D. Review of the Second International Conference «World Medicine in Everyday Practice» // *Lechaschy Vrach*. 2021; 6 (24): 60-63. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.013

**М**еждународная научно-практическая конференция для врачей разных специальностей — кардиологов, эндокринологов, неврологов, психиатров, психотерапевтов, урологов, акушеров-гинекологов, сомнологов, терапевтов и врачей общей практики — под названием «Всемирная медицина в повседневной практике: очередной год пандемии и новые вызовы для службы здравоохранения» прошла с 22 по 23 апреля 2021 г. Онлайн-трансляция мероприятия осуществлялась в нескольких часовых поясах, а выступили на нем 20 докладчиков из девяти стран — Польши, Испании, Италии, Чехии, Словакии, Казахстана, Украины, Узбекистана и России. С приветственной речью из студии в Польше к участникам и слушателям конференции обратился ее научный руководитель — директор Института медицинских наук, декан медицинского факуль-

тета университета им. кардинала Стефана Вышинского, заведующий кафедрой аллергологии, заболеваний легких и внутренних болезней при Центральной клинической больнице Министерства внутренних дел и Администрации Варшавы профессор Анджей Фаль.

Конференция, посвященная новостям о пандемии COVID-19, а также наблюдениям за тем, как она меняет повседневную клиническую практику и какие вызовы ставит перед врачами, проводилась уже во второй раз. Организатором конференции выступила польская фармацевтическая и биотехнологическая компания «Адамед Фарма». На созданной ею уникальной международной площадке обсуждаются вопросы, значимые для врачей всего мира. О повышенном интересе к мероприятию в профессиональном медицинском сообществе свидетельствует уже хотя бы тот факт, что если к первой конференции в декабре 2020 г. присоединились 6366 специалистов, то аудитория второй конференции увеличилась почти в шесть раз — в ее

<sup>1</sup> Контактная информация: pract@osp.ru



виртуальных аудиториях присутствовали 38,5 тысяч врачей из Европы и Азии.

### Информация об организаторе конференции

«Адамед Фарма» является фармацевтической и биотехнологической компанией, которая отвечает на ключевые вызовы современной медицины, опираясь на европейскую научную мысль и собственные патенты. С момента основания в 1986 г. «Адамед Фарма» превратилась в одну из европейских фармацевтических компаний, экспортирующую инновации на мировые рынки. Создавая научно-промышленные консорциумы с ведущими университетами и научными институтами, «Адамед Фарма» инвестирует около 350 млн евро в передовые исследования и разработки, на которые выдано около 200 патентов в 19 терапевтических областях (ключевые направления — психиатрия, неврология и гинекология). Портфель компании включает в себя порядка 500 продуктов, предлагаемых пациентам в 70 странах мира. Последовательно реализуемая стратегия развития, основанная на двух столпах — инновационности и внешней экспансии, способствовала тому, что фармацевтическая и биотехнологическая компания «Адамед Фарма» сегодня является известным брендом, присутствующим на международных рынках. При такой активной вовлеченности в мировое здравоохранение идея периодически собирать ведущих специалистов по актуальным проблемам современной медицины на международные встречи для обмена передовым опытом борьбы с новой коронавирусной инфекцией представляется вполне своевременной и очень важной и для врачей, и для пациентов. Отечественную научную мысль на этом авторитетном международном форуме представляли кандидаты медицинских наук М. Г. Полуэктов и А. В. Охлобыстин.

### Расстройства сна в период пандемии COVID-19

Доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, заведующий отделением медицины сна университетской клинической больницы № 3, кандидат медицинских наук Михаил Гурьевич Полуэктов посвятил свой доклад инсомнии и другим расстройствам, связанным с нарушениями сна в ситуации пандемии. Сначала спикер напомнил аудитории, что такое бессонница: это субъективное ощущение проблем со сном. Те, кто не высыпается, жалуются на память, сталкиваются с потерей концентрации внимания и рядом других проблем. Важно выяснить, почему пациент мало спит. Если ему не хватает времени на ночной отдых в силу загруженности работой, это еще не болезнь. О возникновении инсомнии можно говорить, когда сон нарушается на фоне достаточных условий и времени для его реализации 3 раза в неделю или чаще.

Бессонницей страдают от 6% до 10% населения (женщины в 1,5 раза чаще, чем мужчины), причем 34% больных — пожилые люди. Выделяют острую, длящуюся до 3 месяцев, и хроническую (более 3 месяцев) формы инсомнии. Нарушения сна развиваются на фоне стресса, а также целого ряда сопутствующих заболеваний (от 70% до 90% случаев), около 40% из которых связаны с расстройствами психической сферы. Работа по сменному графику является отдельным фактором риска развития инсомнии. Наследственная предрасположенность также играет важную роль в развитии нарушений сна. По данным Виргинского близнецового исследования развитие инсомнии обусловлено влиянием наследственных факторов в 25% случаев.

Механизм развития нарушений сна при инсомнии основан на феномене мозговой гиперактивации: некоторые зоны мозга, относящиеся к ретикулярной активирующей системе, эмоциональному мозгу, у этих больных работают более активно, чем у здоровых, что затрудняет засыпание. Реализация такой центральной гиперактивации происходит в различных формах на уровне периферического звена нервной эндокринной системы. Например, у больных инсомнией наблюдается увеличение секреции гормона стресса — кортизола в вечернее и ночное время (рис. 1). «Как мы видим, — заострил внимание на данном моменте докладчик, — выработка кортизола подчиняется четкому суточному ритму секреции, однако при инсомнии в некоторые периоды она избыточна. У здорового человека в вечернее время (19–20 часов) перед сном уровень кортизола в крови минимален, а повышается он ночью с особенно отчетливым пиком в утренние часы. Таким образом организм готовится к пробуждению. При инсомнии усиление продукции кортизола начинается в 20 часов, и это избыточное количество продолжает выделяться в кровь в течение всей ночи».

Избыточная секреция кортизола в утренние часы считается характерным признаком нарушений сна при депрессии, когда пациенты жалуются именно на ранние утренние пробуждения. Характерное суточное распределение сердечно-сосудистых и мозговых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, приступы стенокардии, мозговые инсульты с приуроченностью к временному промежутку с 06:00 до 12:00, объясняют как раз влиянием кортизола на показатели свертываемости крови, что повышает вероятность тромбообразования. Увеличение смертности больных инсомнией от сердечно-сосудистой патологии также может быть обусловлено такой формой гиперкортицизма, кроме этого, по-видимому, играет роль и гиперактивация симпатического звена вегетативной нервной системы как отражение общей мозговой гиперактивации.

К другим последствиям инсомнии относят снижение качества жизни, ухудшение памяти, внимания и работоспособности, увеличение риска дорожно-транспортных

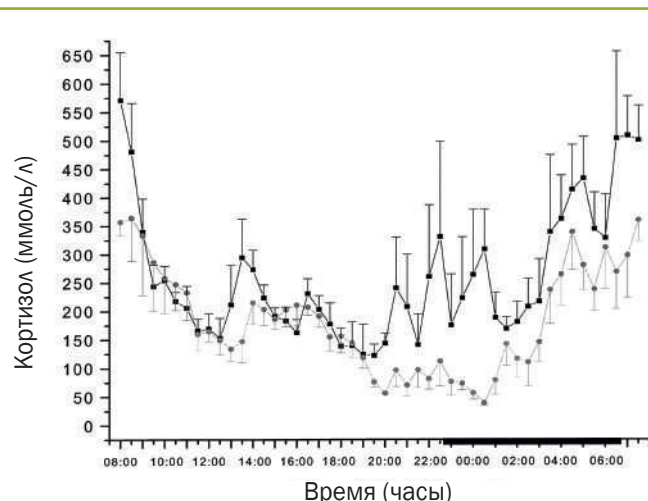


Рис. 1. Суточные изменения секреции кортизола у пациентов с инсомнией (темная линия) и здоровых людей (светлая линия) / Diurnal changes in cortisol secretion in patients with insomnia (dark line) and healthy people (light line)

происшествий и несчастных случаев, что повышает прямые и косвенные затраты государства на оказание помощи таким пациентам. Среди нервных и психических заболеваний, приводящих к потерям лет активной жизни, бессонница занимает 11-е место. Вероятность возникновения депрессии при наличии инсомнии повышается вдвое, а риск развития артериальной гипертензии — в 5 раз. Также возрастают риски развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа. Все это закономерно приводит к повышению смертности.

«Насколько распространена бессонница и насколько она сопряжена с сопутствующей патологией? — спросил слушателей спикер. — Может ли она быть признаком какого-то заболевания, например, соматического или психического?» Оказалось, что только в 12% случаев инсомния носит первичный характер, во всех остальных она тесно ассоциирована с психическими и соматическими заболеваниями. При депрессии инсомния встречается у 84% пациентов, в структуре панических расстройств — у 80%. Тем не менее инсомния — это не просто симптом расстройства психики. Так, было обнаружено, что эффективное устранение основных симптомов депрессии флуоксетином сопровождалось нормализацией сна только в 55% случаев. Наличие инсомнии повышает риск развития депрессивного расстройства в 2-4 раза, если же депрессия сочетается с симптомами инсомнии, вероятность достичь ремиссии значительно уменьшается.

Распространенность бессонницы сильно выросла с началом режима самоизоляции, введенного из-за пандемии. Это объясняют ролью вынужденной изоляции как самостоятельного стрессового фактора: из-за длительного пребывания дома на карантине, боязни заразиться (особенно после контакта с инфицированным *SARS-CoV-2*), финансовых проблем. У переболевших людей инсомния занимает 3-е место среди остаточных симптомов ковид-инфекции — проявлений так называемого постковидного синдрома (усталость — в 63%, боли — в 27%, нарушения сна — в 26% случаев).

Основной теорией, которая объясняет возникновение сна, является «модель качелей». Согласно ей, вероятность засыпания определяется постоянным взаимодействием 3 мозговых систем: системы поддержания бодрствования, сомногенной системы и системы внутренних часов. На эту модель опираются и лечебные подходы, направленные на достижение или улучшение сна. Для снижения уровня мозговой активации, понижения уровня бодрствования используются методы когнитивно-поведенческой терапии инсомнии. Они включают в себя практики гигиены сна, релаксации перед сном, изменения поведения, мешающего засыпанию, контроль возбуждающей мыслительной деятельности. Когнитивно-поведенческая терапия имеет высокий уровень эффективности и является методом выбора при лечении хронической инсомнии.

Также можно увеличить возможность наступления сна за счет влияния на сомногенные системы мозга, усиливая их активность за счет стимуляции тормозных ГАМКергических рецепторов. С этой целью применяют агонисты ГАМКА-рецепторов бензодиазепиновой и небензодиазепиновой структуры. Небензодиазепиновые лиганды ГАМКА-рецепторного комплекса, такие как залеплон, золпидем, зопиклон, имеют преимущество, поскольку селективно связываются именно с тем вариантом ГАМКА-рецептора, который представлен в структу-

рах, вызывающих сон. Препараты более ранних поколений снотворных, имеющие бензодиазепиновую структуру, из-за широты своего действия вызывают и другие эффекты, такие как амнестический, противосудорожный, атактический, которые чаще всего при инсомнии являются нежелательными. Этот факт, а также длительный период полувыведения бензодиазепиновых снотворных, не позволяют рекомендовать их при хронической инсомнии. Современные рекомендации по лечению хронической инсомнии включают в себя требование приема снотворных препаратов короткими курсами или по потребности, не чаще 3 раз в неделю. Активно развивается новое направление комбинированного применения когнитивно-поведенческой терапии и снотворных препаратов.

Третьим подходом к индукции сна является использование средств, воздействующих на внутренние часы организма. Доказан эффект препаратов мелатонина на время засыпания, однако он невелик и зависит от сохранности секреции собственного гормона.

Учитывая факт высокой коморбидности инсомнии с расстройствами психической сферы, одновременно с лечением нарушений сна необходимо проводить коррекцию этих заболеваний. Одними из наиболее эффективных препаратов для лечения депрессии признаны ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, такие как дулоксетин, венлафаксин и милнаципран. Отчетливым снотворным действием обладают амитриптилин, мirtазапин и тразодон.

Тем не менее схемы лечения инсомнии пока еще далеки от оптимальных, около 30% больных оказываются резистентными к лечению, что требует поиска новых эффективных подходов.

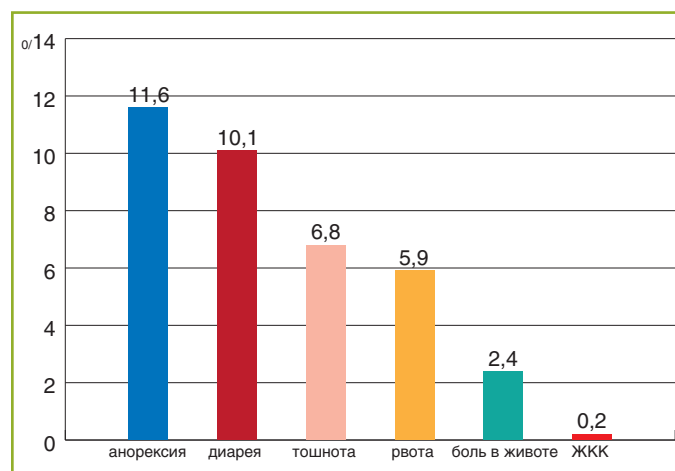


Рис. 2. Анализ 18 публикаций: 4411 пациентов с инфекцией COVID-19 (Luo S. et al., 2020; Guan W. et al., 2020; Redd W. D. et al., 2020; Deng Y. et al., 2020; Mao L. et al., 2020; Pan L. et al., 2020; Zhou F. et al., 2020; Lu X. et al., 2020; Wang D. et al., 2020; Liu K. et al., 2020; Chen N. et al., 2020; Lin L. et al., 2020; Shi H. et al., 2020; Xiao Fetal., 2020; Easom N. et al., 2020; Xu X. W. et al., 2020; Chu J. et al., 2020; Huang C. et al., 2020) / Analysis of 18 publications: 4411 patients with COVID-19 infection (Luo S. et al., 2020; Guan W. et al., 2020; Redd W. D. et al., 2020; Deng Y. et al., 2020; Mao L. et al., 2020; Pan L. et al., 2020; Zhou F. et al., 2020; Lu X. et al., 2020; Wang D. et al., 2020; Liu K. et al., 2020; Chen N. et al., 2020; Lin L. et al., 2020; Shi H. et al., 2020; Xiao Fetal., 2020; Easom N. et al., 2020; Xu X. W. et al., 2020; Chu J. et al., 2020; Huang C. et al., 2020)

## Нарушения функции пищеварительного тракта после COVID-19

С докладом на эту тему выступил доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, кандидат медицинских наук Алексей Викторович Охлобыстин.

«Анализируя статистические данные, полученные во время первой волны пандемии из разных регионов России, мы видим, что смертность, связанная с болезнями пищеварительного тракта, меняется разнонаправленно, — заявил спикер. — В одних регионах она уменьшается, в других повышается, не столько за счет вирусных поражений пищеварительных органов, сколько из-за изменений образа жизни и пищевых привычек населения, а также применения агрессивных лекарственных препаратов в период пандемии. Слизистая оболочка пищеварительного тракта (а не только дыхательных путей) нередко оказывается входными воротами для вируса *SARS-CoV-2*» (рис. 2).

При анализе более 20 научных статей, в которых упоминается гастроэнтерологическая симптоматика COVID-19, оказывается, что самым частым симптомом является снижение аппетита. Если взять 100 пациентов с COVID-19, диарея обнаруживается у каждого десятого, на тошноту и/или рвоту пожалуются семеро, на боль в животе — от двух до четырех человек. Состояние некоторых пациентов может потребовать хирургического вмешательства, но таких больных, к счастью, бывает немного.

COVID-19, как и любая системная вирусная инфекция, ассоциирован с преходящим подъемом уровня печеночных трансаминаз — аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), что может отражать общую активацию иммунной системы или выраженность воспаления, вызванного бурным высвобождением цитокинов. Повышение уровня трансаминаз (как правило, в 2 раза по сравнению с нормой) отмечено у 43–57% больных с COVID-19. Более высокие цифры могут быть ассоциированы с осложненным и прогностически неблагоприятным течением заболевания. Было показано, что повышение уровней АЛТ и С-реактивного белка, снижение содержания тромбоцитов, а также низкий уровень альбумина в крови в момент поступления в больницу ассоциируются с более высокими показателями летальности пациентов. Активность печеночных ферментов может возрастать на фоне приема противовирусных средств, например, лопинавира и ритонавира, и возвращаться к норме после их отмены. Не стоит забывать, что эти препараты работают лишь в первые дни инфекции, а после 5 дней от начала заболевания противовирусные препараты теряют свою эффективность, но по-прежнему способны причинить вред печени.

На фоне коронавирусной инфекции происходит острое воспаление или обструкция желчевыводящих путей — чаще не камнями, а вследствие быстрого формирования билиарного сладжа. Тяжелые формы сладжа — замазкообразная желчь обнаруживается более чем у половины пациентов. При гистологическом исследовании обнаруживают дистрофию и некроз клеток печени. В качестве иллюстрации спикер привел несколько клинических случаев из последних публикаций. В одном из них у пациента с пневмонией развился острый калькулезный холецистит на фоне COVID-19. При этом у больного не наблюдалось изменений, которые можно было бы напрямую связать с коронавирусной инфекцией. У другого пациента в возрасте 84 лет с пиелонефритом

и сепсисом возникли жалобы на боль в животе. Уровень С-реактивного белка увеличился у него со 175 до 249 мг/л, при КТ были обнаружены признаки острого бескаменного холецистита. Пациенту был добавлен метронидазол к проводимой антибактериальной терапии, проведена экстренная холецистэктомия, однако после экстубации у пациента развился острый респираторный дистресс-синдром и он умер на 5-й день из-за развития полиорганной недостаточности. В стенке желчного пузыря был обнаружен вирус *SARS-CoV-2*.

В патогенезе COVID-19 помимо бурного освобождения развивается избыточная экспрессия гиалуроновой кислоты, особенно при тяжелом течении заболевания. Для лечения системных осложнений, а также изменений со стороны печени и желчевыводящих путей можно использовать гимекромон — препарат с желчегонным и спазмолитическим действием.

У пациентов обычно возникают мягкие изменения со стороны поджелудочной железы. У 20% пациентов повышается уровень амилазы при нормальном содержании липазы, но у некоторых больных уровни обоих ферментов могут возрастать в 3 раза. Серьезные изменения поджелудочной железы чаще всего связаны с приемом панкреотоксичных препаратов, например, при использовании высоких доз преднизолона. К развитию лекарственного панкреатита могут привести противовирусные препараты и даже ингибиторы протонной помпы.

Во время эпидемии коронавирусной инфекции *SARS-CoV-2* в 2003 г. на первой неделе от начала заболевания у многих пациентов возникала водная диарея. При этом гистологически кишечный эпителий у больных не был изменен, хотя в энтероцитах и колоноцитах содержались микровезикулы с большим количеством вирионов.

При наличии диареи у больного COVID-19 необходимо сделать ультразвуковое исследование, томографию или колоноскопию, чтобы оценить, насколько пострадали ткани желудочно-кишечного тракта, а также исключить присоединение инфекции *Cl. difficile*.

## Заключение

На II международной научно-практической конференции для врачей «Всемирная медицина в повседневной практике: очередной год пандемии и новые вызовы для службы здравоохранения» специалисты из 9 стран обсудили актуальные вопросы, связанные с пандемией COVID-19 и постковидным синдромом. К наиболее распространенным последствиям коронавирусной инфекции относится бессонница, которой страдают от 6% до 10% населения. После введения режима самоизоляции в конце марта прошлого года частота встречаемости инсомнии значительно возросла, что требует пристального внимания к таким пациентам со стороны специалистов. Ведь бессонница существенно снижает качество жизни и ведет к серьезным медицинским и социальным последствиям. Требуется помощи и пациенты с нарушениями функции пищеварительного тракта после COVID-19. Чаще всего у пациентов возникает антибиотик-ассоциированная диарея. Обсуждение актуальной информации о пандемии COVID-19 на уникальной международной площадке, созданной компанией «Адамед Фарма», продолжится в ближайшем будущем. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.  
CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.



## Многогранная гиперурикемия: современные подходы к диагностике начиная с бессимптомной стадии и выбору стратегии лечения

И. В. Ковалёва

*Журнал «Лечащий Врач», Москва, Россия*

**Резюме.** 24 мая 2021 г. в рамках IX Евразийского конгресса кардиологов в онлайн-режиме при содействии компании «Эгис» состоялся симпозиум «Многогранная гиперурикемия». Эксперты обсудили ключевые моменты диагностики и лечения бессимптомной и клинически явной гиперурикемии, а также имеющиеся расхождения в зарубежных и российских клинических рекомендациях относительно уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови, по достижении которого необходимо начинать медикаментозную терапию. Не остались без внимания и вопросы патогенеза гиперурикемии, ее связь с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, хронической болезнью почек и рядом других заболеваний. Докладчики подробно остановились на возможностях нормализации показателя МК с помощью диеты и модификации образа жизни (снижения избыточной массы тела, расширения двигательной активности больного) и особо отметили, что комплаентные к терапии пациенты достигают больших успехов в борьбе с гиперурикемией, что может благоприятно повлиять на снижение риска развития ассоциированных с ней заболеваний, в том числе подагры, нефролитиаза, хронической почечной недостаточности и др. **Ключевые слова:** конгресс кардиологов, гиперурикемия, мочевая кислота, подагра, нефролитиаз, диета, клинические рекомендации.

**Для цитирования:** Ковалёва И. В. Многогранная гиперурикемия: современные подходы к диагностике начиная с бессимптомной стадии и выбору стратегии лечения // *Лечащий Врач.* 2021; 6 (24): 64-71. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.014

## Multifaceted hyperuricemia: modern approaches to diagnosis from the asymptomatic stage and the choice of treatment strategy

I. V. Kovaleva

*The Lechaschy Vrach Journal, Moscow, Russia*

**Abstract.** On May 24, 2021, within the framework of the IX Eurasian Congress of Cardiology, a symposium «Multifaceted Hyperuricemia» was held online with the assistance of the Egis company. The experts discussed the key points in the diagnosis and treatment of asymptomatic and clinically overt hyperuricemia, as well as the existing discrepancies in foreign and Russian clinical guidelines regarding the level of uric acid in the blood serum, upon reaching which it is necessary to start drug therapy. The questions of the pathogenesis of hyperuricemia, its connection with type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic kidney disease and a number of other diseases were not ignored. The speakers dwelt in detail on the possibilities of normalizing the uric acid indicator through diet and lifestyle modifications (reducing excess body weight, expanding the patient's motor activity) and especially noted that patients who are compliant with therapy achieve great success in the fight against hyperuricemia, which can have a beneficial effect on reducing the risk of developing diseases associated with it, including gout, nephrolithiasis, chronic renal failure, etc.

**Keywords:** congress of cardiologists, hyperuricemia, uric acid, gout, nephrolithiasis, diet, clinical guidelines.

**For citation:** Kovaleva I. V. Multifaceted hyperuricemia: modern approaches to diagnosis from the asymptomatic stage and the choice of treatment strategy // *Lechaschy Vrach.* 2021; 6 (24): 64-71. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.014

С 24 по 25 мая 2021 г. Евразийская ассоциация кардиологов при поддержке Евразийской экономической комиссии, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, Министерства здравоохранения Российской Федерации и Общества врачей России, а также национальных обществ кардиологов стран Евразии провела в онлайн-режиме IX Евразийский конгресс кардиологов. Организаторы этого представительного мероприятия ставят своей целью консолидацию всего сообщества врачей, включая смежные специальности, из России и других стран

для взаимного обмена последней научной информацией, улучшения качества оказания медицинской помощи кардиологическим больным и снижения заболеваемости и смертности населения от сердечно-сосудистой патологии. В рамках данного, уже ставшего традиционным кардиологического форума, при содействии компании «Эгис», состоялся симпозиум «Многогранная гиперурикемия», модераторами которого выступили академики РАН Ирина Евгеньевна Чазова и Вадим Иванович Мазуров. Во вступительной речи академик В. И. Мазуров отметил, что проблема гиперурикемии (ГУ) действительно охватывает интересы большинства специалистов терапевтического профиля, в том числе кардиологов,

Контактная информация: pract@osp.ru

ревматологов и нефрологов, поэтому важность ее совместного обсуждения представителями разных медицинских дисциплин невозможно переоценить.

### ГУ глазами кардиолога

Доклад под таким названием представила на симпозиуме заместитель генерального директора по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук И. Е. Чазова. Ирина Евгеньевна отметила, что до последнего времени вопросом ГУ занимались в основном ревматологи и нефрологи, но сейчас стало очевидно, что это общетерапевтическая проблема и что кардиологи как часть общетерапевтического сообщества должны присоединиться к ее решению. «Учитывая большое значение проблемы повышенного уровня мочевой кислоты (МК) в практике кардиологов, эксперты Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (АГ) разработали Консенсус по ведению пациентов с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [1], — сообщила спикер. — При этом показатели содержания МК в сыворотке крови, отделяющие нормальные значения от уровня ГУ, достаточно условны [1]. Обычно нормой для женщин считается показатель менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л), а для мужчин — менее 7 мг/дл (400 мкмоль/л) [1]». Исходя из этих цифр, можно сказать, что ГУ достаточно широко распространена в нашей стране. По данным крупнейшего эпидемиологического исследования ЭССЕ, проводившегося в 11 субъектах РФ при участии 14 497 человек в возрасте от 25 до 64 лет, ГУ обнаруживается у 16,8% обследованных, а именно у 25,3% мужчин и 11,3% женщин [2]. В том же исследовании было показано, что распространенность ГУ увеличивается с возрастом (табл. 1), причем средние уровни содержания МК у лиц разного возраста отличались не так заметно, как распространенность ГУ [2].

«Похожие результаты получены и нашими польскими коллегами при обследовании 4028 человек в возрасте от 65 до 90 лет и старше (PolSenior Study), — заявила академик Чазова. — Было показано, что распространенность ГУ у женщин в возрасте 65–69 лет составляет 19,9%, а у тех, кто перешагнул 90-летний рубеж, — уже 34%. У мужчин тех же возрастных категорий ГУ встречалась в 22,3% и 30,6% случаев соответственно [3]. Еще более распространена ГУ среди лиц с АГ — 21% (по данным Национального регистра 2010–2016 гг., n = 33 571) [4]. ГУ и сама по себе провоцирует развитие сердечно-сосудистых и метаболических нарушений через патологические механизмы, которые включают при повышении уровня МК. Это и окислительный стресс, и воспалительные нарушения, и эндотелиальная дисфункция, и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и липогенез. Все это приводит к развитию метабо-

лического синдрома (МС), возникновению неалкогольной жировой болезни печени, инсулинорезистентности, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, коронарной болезни сердца и АГ [1–4]».

Тот факт, что среди пациентов с ГУ и подагрой чаще встречаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и метаболические нарушения, был подтвержден в целом ряде эпидемиологических исследований, в частности в NHANES за 2007–2011 гг., в котором приняли участие 5707 человек в возрасте от 20 лет [5]. Его результаты показали, что распространенность АГ, сахарного диабета (СД) 2 типа, хронической болезни почек (ХБП) от третьей стадии и выше, мочекаменной болезни (МКБ), мозгового инсульта (МИ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инфаркта миокарда (ИМ) была достоверно выше у пациентов с ГУ и подагрой по сравнению с лицами без данных нарушений. Исследование, проведенное в Роттердаме с привлечением 4385 участников, также подтвердило тесную связь между ГУ и ССЗ. Отношение шансов (ОШ) развития ССЗ составило 1,68, ИМ — 1,87, МИ — 1,57, ишемического МИ — 1,77 и геморрагического МИ — 1,68 [6].

Как «очень печальные» докладчик оценила результаты метаанализа 11 проспективных исследований, в которых участвовал 584 771 пациент. Метаанализ показал, что ГУ — не такое уж безобидное заболевание, каким могло считаться: оно ассоциируется с повышенной сердечно-сосудистой смертностью (*Atherosclerosis*, 2013). Похожие данные недавно опубликовали китайские кардиологи в журнале *Clinical Research of Cardiology* [7]. Они обследовали 82 219 своих соотечественников, изначально не имевших ГУ и ССЗ, и обнаружили, что раннее возникновение ГУ ассоциируется с повышенной кардиоваскулярной смертностью. В этой работе было показано, что при развитии ГУ у пациента младше 40 лет риск ССЗ, МИ, общей и сердечно-сосудистой смертности будет значительно выше по сравнению с больным, у которого содержание МК начало превышать норму в более старшем возрасте [7]. В наиболее благоприятном положении находятся пациенты, впервые столкнувшиеся с ГУ в возрасте 65 лет и старше [7].

«Поскольку АГ является наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией, хотелось бы отдельно остановиться на многосторонней связи гипертонии с ГУ, которая приводит к развитию АГ двумя путями — кристалл-зависимым и кристалл-независимым», — продолжила академик И. Е. Чазова [8].

**Кристалл-зависимый путь** обусловлен отложением МК вне клеток и в свою очередь подразделяется на два варианта, вызывающие провоспалительные изменения:

- **классический почечный** с отложением кристаллов МК в мочевом тракте с последующим развитием воспаления;
- **прямой сосудистый** с отложением кристаллов МК в сосудистой системе, в том числе в аорте и коронарных артериях сердца.

**Кристалл-независимый путь** возникает в результате проникновения кристаллов МК внутрь клеток, что вызывает ряд негативных последствий, в числе которых:

- активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС);
- снижение активности эндотелиального оксида азота;
- повышение концентрации альдозоредуктазы;
- митохондриальная дисфункция;
- образование супероксида путем активации НАДФ-редуктазы, что заставляет клетку страдать от энергетического дефицита.

Все это также приводит к повреждению эндотелия и его дисфункции с конечным итогом в виде возникновения гипертонии [8].

Таблица 1

**Возрастные различия среднего уровня МК и распространенности ГУ в России [2] / Age differences in the average level of uric acid and the prevalence of hyperuricemia in Russia [2]**

Возраст	Распространенность ГУ (%)	Средний уровень МК (мкмоль/л)
25–34 года	14,7	293,8
35–44 года	15,2	292,4
45–54 года	17,6	299,4
55–64 года	20,5	308,4

Связь между ГУ и АГ подтверждена в многочисленных исследованиях. Так, например, П. Грейсон с соавт. в результате проведенного в 2011 г. метаанализа 18 исследований, в которые вошли 55 607 участников, выяснил, что при каждом увеличении уровня МК в сыворотке крови на 1% частота возникновения впервые выявленной АГ возрастает на 13% [9]. А по данным М. Кувабара и соавт., осуществивших в 2018 г. ретроспективное когортное исследование, которое включало 3584 участника, кумулятивная частота развития АГ у пациентов с ГУ значительно выше, чем у больных с нормальным показателем МК (30,7% и 24% соответственно) [10]. О том же говорят и результаты итальянского исследования PAMELA, насчитывавшего 2045 участников. Оказалось, что повышение уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл ассоциировано со значительным увеличением риска возникновения АГ по данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД; ОШ 1,34, 95% ДИ 1,06-1,7,  $p = 0,0015$ ) и его самоконтроля (СКАД; ОШ 1,29, 95% ДИ 1,05-1,57,  $p = 0,014$ ) [11].

Согласно Клиническим рекомендациям «Диагностика и лечение АГ», принятым Российским медицинским обществом по АГ в 2019 г., всем пациентам с данным диагнозом рекомендуется определять концентрацию МК в сыворотке крови для оценки общего ССР [8]. В комментариях экспертов указано, что «ГУ часто наблюдается при АГ, в том числе у пациентов с МС и СД, и является самостоятельным фактором риска поражения почек» [8]. Эксперты включили уровень МК в перечень факторов, влияющих на прогноз при стратификации ССР [8]. «Давайте вернемся к Консенсусу по ведению пациентов с ГУ с высоким ССР, — предложила эксперт. — В этом документе говорится о том, что существующие на сегодня данные позволяют считать целевым уровень МК, составляющий менее 5 мг/дл для пациентов с высоким ССР, включающим не менее двух из следующих факторов риска: АГ, СД, дислипидемию, недавно перенесенный МИ или ИМ, ХБП, — и не менее 6 мг/дл для больных без вышеперечисленных факторов риска [1]».

Прежде чем приступать к терапии ГУ, академик И. Е. Чазова рекомендует всем врачам во время сбора анамнеза внимательно опросить пациента о принимаемых лекарствах, многие из них способны значимо изменять уровень МК в сыворотке крови как в меньшую, так и в большую сторону (табл. 2) [1, 12].

Спикер остановилась на недавно опубликованных в журнале «Гипертония» результатах проведенного в Италии Национального многоцентрового обсервационного когортного исследования при участии 17 747 пациентов, разделенных

на 4 группы в зависимости от уровня МК (больше или меньше 4,8 мг/дл) и факта приема диуретиков [13]. Срок наблюдения составил около 10 лет ( $122,3 \pm 66,9$  мес). Первоначально оказалось, что риск развития смерти от общих и сердечно-сосудистых причин, а также вероятность первого кардиоваскулярного события значимо больше в группе пациентов с повышенным уровнем МК, принимавших диуретики. Но затем исследователи скорректировали полученные результаты с учетом дополнительных факторов, которые могли повлиять на них (пол, возраст, уровень систолического АД, содержание глюкозы и холестерина в крови, индекс массы тела (ИМТ), прием антигипертензивных препаратов и статинов, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), пристрастие к курению и др.). С учетом этих поправок оказалось, что пациенты с ГУ, принимающие диуретики, не имеют более высокого риска развития ССЗ и смерти по сравнению с больными ГУ, которым мочегонные препараты не назначались. Таким образом, диуретики были реабилитированы [13].

Существуют достаточно эффективные немедикаментозные методы лечения ГУ (табл. 3) [24], но классов препаратов для ее медикаментозной терапии не так много (табл. 4) [1, 8]. Основным из них являются ингибиторы ксантиноксидазы, в частности аллопуринол (Милурит), который давно и успешно применяется у больных с ГУ [14]. Более новым препаратом является фебуксостат, который любят использовать ревматологи и нефрологи, однако у кардиологов к нему свое отношение. В целом же в ретроспективном когортном исследовании 2712 пациентов с подагрой было показано, что урат-снижающая терапия (УСТ) достоверно (на 36%) уменьшает риск возникновения АГ у этой категории больных (*J. of Human Hypertension*, 2020). При этом не было обнаружено различие между препаратами, хотя каждый из них подвергался отдельному анализу.

В другом многоцентровом двойном слепом исследовании 6190 пациентов с подагрой и ССЗ получали фебуксостат или аллопуринол в среднем 32 мес [15]. Первичной конечной точкой считались все случаи сердечно-сосудистой смерти, ИМ, МИ или срочной реваскуляризации из-за нестабильной стенокардии. «Парадокс исследования заключался в том, — рассказывает Ирина Евгеньевна, — что его инициировали производители фебуксостата с целью показать, что этот новый препарат проявляет себя не хуже аллопуринола при лечении ГУ и подагры. Однако этот факт не подтвердился. Оказалось, что применение фебуксостата приводит к более высоким показателям сердечно-сосудистой и общей смертности у больных,

Лекарства, влияющие на уровень МК (*J. Hypertension*, 2015) / Medicines affecting uric acid levels (*J. Hypertension*, 2015)

Таблица 2

Препарат	Влияние на МК	Величина эффекта	Механизм
Лозартан	↓	20-25%	Урикозурический эффект
Диуретики	↑	6-19%	Повышение реабсорбции МК в проксимальных канальцах
Бета-адреноблокаторы	↑	6-19%	Неизвестен
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	↔	—	Урикозурический эффект, снижают повышение уровня МК, вызванное диуретиками
Блокаторы кальциевых каналов	↓	3-10%	Урикозурический эффект
Альфа-адреноблокаторы	↔	—	—
Статины	↓	3,6-12%	Урикозурический эффект
Фенофибрат	↓	20%	Ингибирует URAT-1-транспортер
Ацетилсалициловая кислота	↑ в низких и ↓ в высоких дозах	↑ в низких дозах на 6%	Урикозурический эффект в высоких и задержка МК в низких дозах



Таблица 3

**Лечение ГУ немедикаментозными методами [24] / Treatment of hyperuricemia with non-drug methods**

Рекомендуются	Не рекомендуются
Кофе	Красное мясо
Молочные продукты	Морепродукты
Вишня	Фруктоза и содержащие ее продукты (мед)
Аскорбиновая кислота и содержащие ее продукты	Сладкие напитки
Физическая активность	Алкоголь
Снижение избыточной массы тела	

Таблица 4

**Лекарственная терапия ГУ / Drug therapy for hyperuricemia**

Ингибиторы ксантиноксидазы	Урикозурические препараты	Препараты уриказы (пока только исследуются)
Аллопуринол	Безбромарон	Пеглотиказа
Фебуксостат	Пробенецид	Расбуриказа
Топироксостат	Сульфинпиразон	
	Лезинурад	
	Дотинурад	

Таблица 5

**Алгоритм ведения пациентов с высоким ССР и ГУ [1] / Algorithm for the management of patients with high cardiovascular risk and hyperuricemia [1]**

Шаг 1	Оценить уровень МК в сыворотке крови, считая высоким показатель > 6 мг/дл (360 мкмоль/л)
Шаг 2	Оценить наличие сопутствующих заболеваний, считая у пациентов с высоким ССР целевым уровень МК < 5 мг/дл (300 мкмоль/л)
Шаг 3	Информировать пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на ГУ, сопутствующих заболеваниях и сердечно-сосудистых факторах риска. Рекомендовать изменения образа жизни, диеты и снижение массы тела, а также строгую приверженность к назначенному лечению. Отменить по возможности препараты, влияющие на уровень МК
Шаг 4	Начать терапию аллопуринолом в дозе 100 мг с последующей титрацией до 300–600 мг/сут до достижения целевого уровня МК
Шаг 5	Контролировать уровень МК в сыворотке крови не реже 2 раз в год. У пациентов с АГ, ишемической болезнью сердца, МИ в анамнезе, СД и ХБП, не достигших целевого уровня МК, рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + урокозурик)

находившихся в этом исследовании [15]. Активное изучение эффективности и безопасности данного препарата у больных с ССЗ продолжается. В опубликованном в 2020 г. метаанализе 10 исследований, включавших 13 249 участников, было показано, что влияние на систолическое и диастолическое АД у фебуксостата и аллопуринола практически одинаковое, но фебуксостат уступал аллопуринолу по влиянию на общую смертность [16].

В заключение своего доклада академик И. Е. Чазова предложила ознакомиться с алгоритмом ведения пациентов с высоким ССР и ГУ (табл. 5), применение которого в реальной клинической практике поможет спасти жизни многим больным [1].

## Как относиться к бессимптомной ГУ?

### Взгляд ревматолога

Так озаглавил свой доклад академик РАН, директор НИИ ревматологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, первый вице-президент Ассоциации ревматологов России, главный ревматолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, профессор, доктор медицинских наук Вадим Иванович Мазуров. Докладчик обратил внимание аудитории на увеличивающуюся частоту встречаемости бессимптомной ГУ в реальной клинической практике и напомнил, что ГУ определяется как концентрация уратов в сыворотке крови выше 6 мг/дл (360 мкмоль/л) [1, 17, 18]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ГУ без признаков воспалительного артрита и подагрических узлов, то есть бессимптомная ГУ (БГУ), кодируется как E79.0 [22]. Распространенность БГУ в мире достаточно велика (табл. 6) [2, 17–18]. По данному показателю Россия (16,8%) приближается к Австралии (16,6%), ненамного отставая от Китая (19,87%), а наиболее остро эта проблема стоит перед США (20,1%) [2, 17–18]. Интересно, что Американская коллегия ревматологов весьма негативно относится к идее назначения УСТ при БГУ, даже когда речь идет о больных с кардиологическими проблемами. Принятые в разных странах национальные клинические рекомендации по данному вопросу очень сильно разнятся. Однако актуальность проблемы ГУ можно проследить по возрастающему в геометрической прогрессии количеству публикаций на данную тему за последние 90 лет. Хотя ГУ и является бессимптомной, то есть клинически ничем себя не проявляет, но при этом она крайне неблагоприятно влияет на течение целого ряда заболеваний, в первую очередь на СД, АГ и ключевую патологию в виде поражения почек, которая очень часто встречается при БГУ [1, 2, 19–21].

Академик Мазуров перечислил причины развития ГУ [1, 2, 12, 19–21]:

- 90% случаев ГУ обусловлено гипоекскрецией МК.
- Оставшиеся 10% случаев объясняются снижением канальцевой секреции МК, которая может быть вызвана наследственными формами ювенильной гиперурикемической нефропатии, а также приемом следующих препаратов:
  - тиазидные диуретики (воздействие на проксимальный отдел почечных канальцев);
  - низкие дозы салицилатов;
  - циклоспорин.

Генетические предпосылки ГУ изучались в крупнейшем полногеномном исследовании GWAS (Genome Wide Association Studies) при участии 147 000 человек, в ходе которого было выявлено 183 локуса, влияющих на пуриновый обмен [23–28]. Механизм влияния на формирование БГУ осуществляется через экскрецию и метаболизм МК, а среди множества генов, чей полиморфизм может отрицательно воздействовать на обмен МК, наиболее важными являются транспортер глюкозы *GLUT9*, транспортер МК *URAT1*, АТФ-связывающий касетный переносчик *ABCG2*, полиспецифический катионный транспортер *SL22A1* и др. Наличие генетических предпосылок к ГУ у больного существенно ограничивает терапевтические возможности снижения уровня МК [33].

«Всего лишь один из 30 больных пройдет до конца путь от БГУ с отсутствием кристаллов моноурата натрия (МУН) в суставах ко все еще бессимптомному появлению депозитов МУН в виде тофусов без подагры, а затем к острому подагрическому артриту (с которого обычно начинается лечение), межприступной подагре и, наконец, к хроническому подагрическому артриту, — заявил академик В. И. Мазуров, —

Таблица 6

Распространенность БГУ в мире [19-21] / Worldwide prevalence of asymptomatic hyperuricemia [19-21]

Страна	Распространенность БГУ
Тайвань (аборигены)	41,4%
Япония	25,8%
Тайвань в целом	Мужчины — 22% Женщины — 9,7%
США	20,1%
Китай	19,87%
Россия	В среднем — 16,8% Мужчины — 25,3% Женщины — 11,3%
Австралия	16,6%
Италия	11,93%
Корея	11,4%

но я хочу обратить внимание на то, что мы имеем дело с общетерапевтической проблемой, к которой нельзя подходить односторонне — только с точки зрения перспективы трансформации БГУ в подагру, не учитывая связь с ССЗ, СД и другими заболеваниями. На КТ-снимках отложения моноурата натрия в суставах наблюдаются примерно у каждого четвертого пациента с БГУ. Подобные случаи тофусной подагры заставляют задуматься о том, насколько рано нужно приступать к УСТ [32, 41]».

ГУ играет огромную роль в развитии МС и СД, формировании кардионевроаскулярного континуума (АГ, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, синдром обструктивного апноэ сна, ХБП), снижении минеральной плотности костей с повышенным риском переломов, а также возникновении неалкогольной болезни печени, нейродегенеративных процессов и деменции [8, 28, 34]. До недавнего времени считалось, что ГУ оказывает нейротропный эффект при болезнях Паркинсона и Альцгеймера, а также демиелинизирующих заболеваниях, но оказалось, что в старшей возрастной группе результат противоположный — избыток МК в сыворотке крови усугубляет деменцию. «Мы наблюдаем повышение уровня провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа, даже у пациентов с БГУ, — подчеркнул академик Мазуров. — А ведь по мере развития воспалительного процесса возрастает и уровень этих цитокинов, и проблемы становятся все масштабнее».

Докладчик также обратился к взаимосвязи ГУ и артериальной гипертензии. БГУ у мужчин (уровень МК выше 398,65 мкмоль/л) увеличивает в 1,65 раза риск развития АГ [8, 28, 29]. ГУ блокирует продукцию оксида азота и увеличивает выработку активных форм кислорода (АФК), повышает общее периферическое сопротивление сосудов, ведет к вазоконстрикции и способствует тромбообразованию. Кристаллы МК откладываются в эндотелиоцитах, что ведет к эндотелиальной дисфункции и снижению выработки естественных антикоагулянтов. Увеличиваются роллинг и адгезия лейкоцитов, а также агрегационная способность тромбоцитов, и активируется синтез коллагена в субэндотелиальной ткани. Возрастает уровень ангиотензина II. Начинается пролиферация гладкомышечных клеток, приводящая к гипертрофии и ригидности сосудистых стенок. Активация РААС с увеличением экспрессии рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту (АПФ) 1 и 2 вызывает нарушение процесса ауторе-

гуляции в почках, а это влечет за собой изменение солевого обмена, снижение почечной перфузии и интерстициальный фиброз. Повреждения подоцитов способствуют развитию протеинурии. Все перечисленные механизмы складываются в печально знаменитый кардионевроаскулярный континуум, спровоцированный ГУ [28-30].

Связь между уровнем МК и АГ установлена в целом ряде клинических исследований, включавших свыше 100 тысяч участников. Более чем в половине из этих научных работ доказана прямая связь между ГУ и риском развития ССЗ. Распространенность бессимптомной ГУ у пациентов с АГ составляет 21,6%. В экспериментальных исследованиях было показано, что умеренное повышение МК может вызывать гломерулотубулярные повреждения, сопровождающиеся активацией РАС и повышением АД [29, 30]. При этом после устранения ГУ данные изменения подвергались обратному развитию, что дает надежду на восстановление сосудистого тонуса не только в эксперименте, но и в клинике [28-30].

ГУ тесно связана и с гипергликемией [31]. ГУ приводит к развитию инсулинорезистентности и, как уже говорилось выше, ассоциирована со снижением выработки оксида азота эндотелиоцитами. В результате появляется липосомальная дисфункция, повышается уровень интерлейкинов-1 $\beta$  и 18, а также моноцитарного хемоаттрактантного протеина MCP-1, который является предиктором формирования СД 2 типа. Возрастает синтез адипонектина, и увеличивается экспрессия рецепторов к нему. Снижается уровень  $\gamma$ -рецепторов — активаторов пероксисом. Все это ведет к развитию инсулинорезистентности и нарушениям обмена углеводов уже на стадии БГУ [31]. Больной ее еще не ощущает, а БГУ уже оказывает многостороннее негативное воздействие на его организм.

В опасности и почки. Проспективное когортное исследование при участии 18 778 пациентов выявило повышение риска развития ХБП на фоне ГУ в течение четырех лет. Это такой же значимый фактор риска ХБП, как и возраст, снижение СКФ, систолическая АГ, инсулинорезистентность, триглицеридемия, высокий ИМТ, курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия и СД. Возрастание уровня МК на 1 мг/дл увеличивает вероятность развития ХБП на 7-11% [36]. У 1070 больных ХБП ГУ наблюдалась в 38,8% случаев. А при анализе нефробиоптатов обнаружилось, что ГУ чаще встречается при IgA-нефропатии [37]. ГУ оказалась фактором риска сегментарного гломерулосклероза, атрофии канальцев и интерстициального фиброза. Высокий уровень МК был связан с ухудшением функции почек [36].

Академик В. И. Мазуров согласился с предыдущим докладчиком в том, что начинать лечение пациентов с ГУ следует с немедикаментозных методов, и привел собственные данные об их высокой результативности. Так, у физически активных пациентов с ГУ смертность была на 11% ниже, а у неактивных с тем же диагнозом — на 27% выше по сравнению с больными без ГУ. Физическая активность ведет к снижению содержания МУН в сыворотке крови и увеличению ожидаемой продолжительности жизни от 4 до 6 лет по сравнению с группой физически неактивных лиц. Эффект физической нагрузки был одинаковым у лиц с сопутствующими заболеваниями и без них.

Диета с высоким содержанием фруктов, овощей, орехов, бобовых, молочных продуктов с низким содержанием жира, цельного зерна и сои, а также употребление безалкогольных напитков, красного переработанного мяса пациентам с исходно повышенным уровнем МК способствует его снижению на 1-1,3 мг/дл. Исключаются напитки с фруктозой и сахаром, курение и проводится коррекция МС [24].

«Медикаментозное лечение ГУ, — сообщил академик В. И. Мазуров, — должно проводиться с учетом коморбидной патологии и может включать назначение профильному пациенту гиплипидемического препарата фенофибрат по 145 мг 1 раз в день. Это производное фибровой кислоты приводит к снижению МК примерно на 25%. Эффективен в борьбе с ГУ и непептидный блокатор рецепторов ангиотензина II лозартан, который вызывает уменьшение сувороточной концентрации МК, сохраняющееся в ходе длительной антигипертензивной терапии [33].»

Ингибитор натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (SGLT2) канаглифлозин в дозах 100 и 300 мг умеренно снижает концентрацию МК (-0,1 и -10,6 от исходного уровня соответственно) у больных СД. Уменьшение сувороточной концентрации МК в группах канаглифлозина приближалось к максимальному или было таковым на 6-й неделе терапии и сохранялось на протяжении всего периода лечения [38]. «Огромное количество публикаций посвящено УСТ при СД, — заявил докладчик. — В них показано, что аллопуринол (Милурит) приводит к уменьшению уровня глюкозы в крови и инсулина натощак, а также индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ). Препарат вызывает снижение в большей степени систолического АД, вчСРБ, маркера эндотелиальной дисфункции, уровня креатинина и способствует увеличению СКФ. В еще одном исследовании было показано, что уровни ТАГ, вчСРБ, креатинина, альбуминурии, индекс НОМА-IR, АД и толщина комплекса интима-медиа сонной артерии были ниже, а СКФ выше в группе аллопуринола. Милурит замедлял прогрессирование заболеваний почек, уменьшал на 71% риск сердечно-сосудистых событий, значительно снижал массу левого желудочка (ЛЖ) и индекс абсолютной массы ЛЖ к площади поверхности тела, приводил в норму повышенное АД и уровень ренина у подростков с АГ [39].»

Эксперт рассказал также о возможности применения непуринового селективного ингибитора ксантиноксидазы фебуксостата, в том числе при печеночной недостаточности, в начальной дозе 40 мг/сут с ее увеличением до 80 мг/сут, если через 2 недели приема уровень МК превышает 6 мг/дл. После этого академик В. И. Мазуров заострил внимание на важности титрации доз урикозурических препаратов (табл. 7), подчеркнув, что она начинается с аллопуринола и что у пациентов с БГУ данный препарат позволяет получить хороший и быстрый эффект по снижению уровня МК.

Если обратиться к Консенсусу Интегральной академии диабета и эндокринологии (Integrated Diabetes & Endocrine Academy), то в нем за отправную точку БГУ принимается уровень МК более 6,8 мг/дл (400 мкмоль/л). При показателе МК 6,8-8,9 мг/дл целесообразность терапии определяется функцией почек: при сохранной рекомендуются немедикаментозные методы снижения МК (диета, физическая активность,

Таблица 8  
Национальные рекомендации Японии (2019) и ACR (2020) / Japan National Recommendations (2019) and ACR (2020)

Диагноз	Япония	ACR
Определение ГУ	Более 7 мг/дл (420 мкмоль/л)	Более 6,8 мг/дл (405 мкмоль/л)
БГУ без осложнений	Рассмотрение УСТ при МК не менее 9 мг/дл (535 мкмоль/л): цель — не более 6 мг/дл (360 мкмоль/л)	УСТ не рекомендуется
БГУ с коморбидными состояниями	Рассмотрение УСТ при МК не менее 8 мг/дл (475 мкмоль/л): цель — не более 6 мг/дл (360 мкмоль/л)	УСТ не рекомендуется
БГУ при патологии почек (ХБП, МКБ)	УСТ условно рекомендуется для замедления снижения функции почек	Польза УСТ при БГУ не установлена
БГУ при АГ	УСТ условно не рекомендуется для улучшения прогноза жизни и снижения риска ССЗ	Польза УСТ при БГУ не установлена
БГУ при ХСН	УСТ условно не рекомендуется для улучшения прогноза жизни и снижения риска ССЗ	Польза УСТ при БГУ не установлена

нормализация массы тела, отмена препаратов, влияющих на обмен МК). При ХБП 3-4 стадий больному с уровнем МК 6,8-8,9 мг/дл и любому пациенту со значениями МК не менее 9 мг/дл (535 мкмоль/л) рекомендуется начинать УСТ. Академик Мазуров провел сопоставительный анализ Национальных клинических рекомендаций, принятых в Японии, с рекомендациями Американской коллегии ревматологов (ACR) [41]. Из табл. 8 видно, как сильно они разнятся, что должно послужить для отечественных специалистов поводом задуматься о том, как должны выглядеть наши клинические рекомендации. Например, достижение цели 300 мкмоль/л российские ревматологи обычно ставят при тофусной подагре [33].

Спикер также перечислил критерии назначения аллопуринола (Милурит) при БГУ:

- Стойкие уровни МК выше 13 мг/дл (770 мкмоль/л) у мужчин или 10 мг/дл (600 мкмоль/л) у женщин. Это достаточно высокие цифры, но именно их Европейская ассоциация ревматологов считает порогом начала УСТ. Эти значения повышают риск нефротоксичности, а аллопуринол (Милурит) способен замедлять прогрессирование заболеваний почек и предотвращать данные риски.

- Экскреция МК почками, превышающая 1100 мг/сут. Этот критерий предложили итальянские коллеги на том основании, что данная цифра связана с 50-процентным увеличением риска осаждения МК в виде камней, который предотвращается путем снижения почечной экскреции МК до 800 мг/сут.

- Подготовка пациента к лучевой или химиотерапии. Назначить аллопуринол (Милурит) необходимо для профилактики нефропатии и других проявлений синдрома лизиса опухоли.

Отметил академик В. И. Мазуров и тот факт, что многолетние исследования свойств аллопуринола (Милурит)

Таблица 7

Титрация доз урикозурических препаратов / Dose titration of uricosuric preparations

Препарат	Как увеличивать дозу
Пробенецид (Пробалан, Бенемид, Сантурил)	По 0,5 г 2 раза в сутки, затем повышать на 0,5 г каждый месяц до 2 г
Антуран	По 0,1 г не более 0,6 г в сутки
Этамид	По 0,7 г 3-4 раза в сутки
Бензобромарон (Бензидарон)	По 0,08-0,1 г 1 раз в сутки до 0,6 г



приводят ко все новым открытиям. Так, например, в 2010 г. был обнаружен отчетливый антиишемический эффект данного препарата у больных стенокардией. В рандомизированном перекрестном исследовании, результаты которого были представлены в журнале *Lancet*, назначение аллопуринола в дозе 600 мг/сут пациентам со стабильной стенокардией увеличивало время до ишемической депрессии сегмента ST на ЭКГ и уменьшало число приступов стенокардии [35].

В 2019 г. обсервационное исследование 29 298 случаев выявило связь между применением аллопуринола и уменьшением риска возникновения ИМ у пожилых людей, особенно при использовании препарата в течение более чем 2 лет. Однако роль аллопуринола в снижении клинических исходов при ССЗ остается неясной. Предполагается несколько механизмов антиишемического действия аллопуринола (Милурит). В частности, он ингибирует образование АФК, вызывающих ишемическое повреждение миокарда в результате интенсивного распада АТФ. Препарат блокирует перекисное окисление липидов, тормозит экспрессию факторов теплового шока и положительно влияет на антиоксидантное состояние кардиомиоцитов.

### ГУ у пациентов с ХБП

Доклад на данную тему представила на симпозиуме доцент кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кандидат медицинских наук Ольга Юрьевна Миронова. Она продолжила начатую предыдущими докладчиками дискуссию о ГУ, более подробно остановившись на проблемах больных нефрологического профиля. «Так все-таки друг или враг нам МК? — с этого вопроса спикер начала свое выступление. — Мы этого не знаем. Ведь общепринятого определения ГУ до сих пор не существует. Нет консенсуса и относительно нижнего порога ГУ. Большинство экспертов ориентируются на уровень МК 6 мг/дл (360 мкмоль/л) как на референсный, но есть и те, кто предлагает начинать обследование пациентов по достижении показателя выше 8 мг/дл (480 мкмоль/л), определяемого дважды с интервалом как минимум в 1 неделю. При всех негативных последствиях ГУ обсуждается роль МК как антиоксиданта на внеклеточном уровне [1]».

О. Ю. Миронова привела ряд собранных ею фактов об обмене МК:

- МК — это конечный продукт обмена пуринов.
- Образование кристаллов моноурата натрия происходит при концентрации МК 6,8 мг/дл и выше.
- Рассасывание кристаллов МУН при подагрическом артрите происходит, когда концентрация МК в сыворотке крови снижается до 5 мг/дл.
- В среднем в мужском организме содержится около 1200 мг уратов, что 2 раза выше, чем в женском. Столь заметная разница объясняется тем, что у женщин под влиянием эстрогенов уменьшается количество транспортеров уратов. Это ведет к снижению их реабсорции и уровня МК [42].
- Пациенты с показателем МК выше 9 мг/дл имеют в 3 раза больший риск развития почечной патологии.

Эксперт отметила, что ГУ — это не то же самое, что подагра. Помимо подагры существуют еще две основные патологии, обусловленные отложением солей МК, — уратная нефропатия и уратный нефролитиаз, поэтому цитировать исследования, касающиеся подагры, не совсем корректно в разрезе доклада, посвященного БГУ. В центре внимания настоящего доклада находятся пациенты из серой зоны, у которых еще нет подагры

и которым можно существенно улучшить прогноз и, возможно, спасти жизнь [34, 43].

Определяя уровень МК при БГУ, врач преследует 3 цели:

1. Выявить пациентов с высоким риском развития подагры или МКБ, которым уже требуется медикаментозная терапия.
2. Определить ранее назначенные препараты, повышающие уровень МК, которые могут быть отменены или заменены.
3. Обнаружить пациентов, у которых ГУ является следствием заболевания или состояния, требующего специфического лечения (например, синдром лизиса опухоли).

Логично предположить существование связи между ГУ и снижением почечного кровотока вследствие поражения артериол [44]. ГУ может быть причиной первичной АГ вследствие развития эндотелиальной дисфункции, васкулопатии и повышения АД. Взаимосвязь между ХБП на почве ГУ и АГ сложная, поскольку почки могут быть органом-мишенью при АГ, а сосуды — страдать при заболевании почек [44]. Это создает трудности при лекарственной терапии таких больных, которая, кстати, становится гораздо более эффективной в комплексе с немедикаментозными методами. Например, не только врачи, но и многие пациенты знают, что включение в рацион вишни в сочетании с приемом аллопуринола может на 70% снизить содержание МК в сыворотке крови за счет наличия антоцианов и влияния на АФК. Оригинальный препарат аллопуринол (Милурит), о котором шла речь в предыдущих докладах, также является препаратом выбора при ХБП, учитывая, что о фебуксостате в ходе исследований получены противоречивые данные, а многогранные положительные эффекты аллопуринола (Милурит) научно доказаны и бесспорны. Помимо ингибиторов ксантиноксидазы у почечных больных с ГУ применяются урикозурические препараты (пробенецид, бензбромарон), препараты уриказы (пеглотиказы) и снижающие уровень воспаления (колхицин, канакинумаб, анакинра).

«Но как же нам сделать правильный выбор? — спросила докладчик. — Повторю еще раз, что аллопуринол (Милурит) в данной ситуации является препаратом первой линии. Его стартовая доза составляет 100 мг/сут с последующей титрацией каждые 2-4 недели до достижения целевого уровня МК ниже 6 мг/дл или даже 5 мг/дл при тофусной подагре. Необходимо генетический скрининг на наличие аллеля *HLA-B\*5801* у пациентов китайского, тайского или корейского происхождения для исключения возможных побочных эффектов. У пациентов с ХБП стартовая доза не должна превышать 1,5 мг на мл/мин рСКФ с последующей титрацией каждые 4 недели. При отсутствии достижения целевых уровней МК необходимо рассмотреть комбинацию аллопуринола (Милурит) с урикозурическим препаратом (пробенецидом, лезинурадом), особенно у пациентов с высоким ССР. Важно подчеркнуть, что для препарата Милурит зарегистрировано новое уникальное

Таблица 9  
Назначение аллопуринола при ХБП [45] / Prescribing allopurinol for chronic kidney disease [45]

Уровень СКФ, мл/мин, 1,73 м <sup>3</sup>	Рекомендуемая начальная доза аллопуринола
30-60	50 мг в день
15-30	50 мг через день
5-15	50 мг 2 раза в неделю
Менее 5	50 мг 1 раз в неделю

показание, которое отличает его от всех других аллопуринолов, представленных на российском рынке, а именно «все виды ГУ, которые невозможно контролировать диетой [45]». Качество обновленного препарата осталось на прежнем высоком уровне — Милурит все так же производится в Европе с соблюдением стандарта GMP. Препарат выпускают в прежней упаковке, внутри которой находится тот же стеклянный флакон».

Эксперт обратила внимание на то, что аллопуринол (Милурит) назначается даже пациентам со сниженной СКФ, находящимся на гемодиализе, при этом просто уменьшается доза препарата (табл. 9). Назначать препарат необходимо, потому что он уменьшает прогрессирование ХБП [46].

## Заключение

Подводя итоги симпозиума, академик В. И. Мазуров отметил, что невозможно переоценить значение представленной в докладах информации, которая, безусловно, пригодится представителям разных врачебных специальностей в клинической практике, а мультидисциплинарный подход к проблеме ГУ следует признать самым верным и перспективным. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Чазова Е. И., Жернакова Ю. В., Кисляк О. А., Недогода С. В. и соавт. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском // Системные гипертензии. 2019; 16 (4): 8-21. <https://cyberleninka.ru/article/n/konsensus-po-vedeniyu-patsientov-s-giperurikemiei-i-vysokim-serdechno-sosudistym-riskom/viewer>. [Chazova Ye. I., Zhernakova Yu. V., Kislyak O. A., Nedogoda S. V. i soavt. Konsensus po vedeniyu patsientov s giperurikemiei i vysokim serdechno-sosudistym riskom. [Nedogoda et al. Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk.] Sistemnyye gipertenzii. 2019; 16 (4): 8-21. <https://cyberleninka.ru/article/n/konsensus-po-vedeniyu-patsientov-s-giperurikemiei-i-vysokim-serdechno-sosudistym-riskom/viewer>.]
2. Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Дупляков Д. В. и соавт. Гиперурикемия и ее корреляты в Российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ РФ) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (2): 153-159. [https://www.rpcardio.com/jour/article/view/16?locale=ru\\_RU](https://www.rpcardio.com/jour/article/view/16?locale=ru_RU). [Shal'nova S. A., Deyev A. D., Artamonova G. V., Duplyakov D. V. i soavt. Giperurikemiya i yeye korrelyaty v Rossiyskoy populyatsii (rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniya ESSE RF). [Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of an epidemiological study by ESSE RF)] Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2014; 10 (2): 153-159. [https://www.rpcardio.com/jour/article/view/16?locale=ru\\_RU](https://www.rpcardio.com/jour/article/view/16?locale=ru_RU).]
3. The results of PolSenior Study // Int J Environ Res Public Health. 2021; 18: 387.
4. Паскарь Н. А. Опыт ведения «Регистра АГ» и проведения клинического аудита медицинской помощи больным артериальной гипертензией // Вестник СПбГУ. 2014; 11 (3): 65-73. <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-vedeniya-registra-ag-i-provedeniya-klinicheskogo-audita-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-arterialnoy-gipertenzii>. [Paskar' N. A. Opyt vedeniya «Registra AG» i provedeniya klinicheskogo audita meditsinskoy pomoshchi bol'nym arterial'noy gipertenziyey. [Experience in maintaining the "Register of hypertension" and conducting a clinical audit of medical care for patients with arterial hypertension.] Vestnik SPbGU. 2014; 11 (3): 65-73. <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-vedeniya-registra-ag-i-provedeniya-klinicheskogo-audita-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-arterialnoy-gipertenzii>.]
5. The results of NHANES STUDY // Arthritis Rheum. 2011; 63: 345-349.
6. Hyperuricemia and cardiovascular diseases. The Rotterdam Study // Stroke. 2006; 37: 548-569.
7. Lijun Li, Maoxiang Zhao, Chi Wang et al. Early onset of hyperuricemia is associated with increased cardiovascular disease and mortality risk // Clinical Research of Cardiology. 2021; 1: 15-24.
8. Чазова Е. И., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6-31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179. [Chazova I. Ye., Zhernakova Yu. V. ot imeni ekspertov. Klinicheskiye rekomendatsii. Diagnostika i lecheniye arterial'noy gipertonii. [Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension.] Sistemnyye gipertenzii 2019; 16 (1): 6-31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179]
9. Grayson P. C., Kim S. Y., LaValley M. et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis // Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63 (1): 102-110. DOI: 10.1002/acr.20344, indexed in PubMed: 20824805.
10. Kuwabara M., Borghi C., Cicero A. F. G. et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan // Int J Cardiol. 2018; 261: 183-188, indexed in PubMed: 29551256.
11. Bombelli M., Toso E., Peronio M., Ford D. The Pamela Study main findings and perspectives // Current Hypertension Reports. 2013; 15 (3): 18-27. [https://www.researchgate.net/publication/236266655\\_The\\_Pamela\\_Study\\_Main\\_Findings\\_and\\_Perspectives](https://www.researchgate.net/publication/236266655_The_Pamela_Study_Main_Findings_and_Perspectives).
12. Бадюкин В. В. Диагностика и лечение подагрического артрита // Лечащий Врач. 2004; 7: 31-39. <https://www.lvrach.ru/2004/07/4531505>. [Badokin V. V. Diagnostika i lecheniye podagricheskogo artrita. [Diagnosis and treatment of gouty arthritis.] The Lechaschi Vrach Journal. 2004; 7: 31-9. <https://www.lvrach.ru/2004/07/4531505>.]
13. Maloberti A., Bombelli M., Rita Facchetti et al. Relationships between diuretic-related hyperuricemia and cardiovascular events: data from the Uric acid Right for heArt Health study // J. Hypertension. 2021; 2 (39): 156-163.
14. Farquharson C. A. et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure // Circulation. 2002; 106 (2): 221-226.
15. White W. B., Saag K. G., Becker M. A. et al. Cardiovascular safety of Febuxostat or Allopurinol in patients with gout // New England J. Med. 2018; 11 (1): 22-26.
16. Barrientos-Regala M., Pestano N. S., Punzalan F. E. R. et al. The association of Febuxostat compared with Allopurinol on blood pressure and major adverse cardiac events among adult patients with hyperuricemia: a meta-analysis // J. Cardiovasc Pharmacol. 2020; 76 (4): 461-471. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32675751/>.
17. Yang W. X., Ma Y., Hau Y. L., Wang Y. B. et al // Clin Lab. 2019; 65 (8): 10.7754.
18. Chen-Xu M., Yakoe C., Rai S. K. et al. // Arthritis Rheumatol. 2019; 71: 991-999.
19. Shimazaki S., Kazukawa I., Mori K., Kihara M., Minagawa M. Acute kidney injury caused by ammonium acid urate crystals in diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes mellitus // Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2021 Feb 26; 2021: EDM200143. DOI: 10.1530/EDM-20-0143. Online.
20. Fagundes A. C., de Oliveira E. D., Ferrari S. G. et al. Allopurinol for fibromyalgia pain in adults: a randomized controlled trial // Pain Pract. 2021; Apr. 17. DOI: 10.1111/papr.13019/ Online ahead of print.
21. Hu Y., Chan Z., Li C. et al. Higher serum uric acid levels are associated with an increased risk of vision-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2021; Apr. 1; 62 (4): 23. DOI: 10.1167/iov.62.4.23.
22. Е79.0 Гиперурикемия без признаков воспалительного артрита и подагрических узлов // Электронная энциклопедия лекарств РЛС: [https://www.rlsnet.ru/mkb\\_index\\_id\\_2325.htm](https://www.rlsnet.ru/mkb_index_id_2325.htm). [E79.0 Giperurikemiya bez priznakov vospalitel'nogo artrita i podagricheskikh uzlov. [E79.0 Hyperuricemia without signs of inflammatory arthritis and gouty nodes.] Elektronnaya entsiklopediya lekarstv RLS [https://www.rlsnet.ru/mkb\\_index\\_id\\_2325.htm](https://www.rlsnet.ru/mkb_index_id_2325.htm).]
23. Genome-wide association studies (GWAS): <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>.
24. Tin F. et al. Target genes, variants, tissues and transcriptional pathways influencing human serum urate levels // Nat Genet. 2019; 51, 1459-1474. <https://www.nature.com/articles/s41588-019-0504-x>.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

## Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты	Продолжительность обучения, мес
Ультразвуковая навигация при катетеризации магистральных вен в педиатрии	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО, Москва	Врачи специальностей «анестезиология-реаниматология», «скорая медицинская помощь», «неонатология», «педиатрия», «детская хирургия», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «токсикология», «хирургия», «терапия»	21.06-25.06	1 нед
Дерматовенерология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи	06.09-24.12	3,5 мес
Особенности патологии кожи и лечения дерматозов у детей	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи, педиатры	06.09-10.09	1 нед
Острые и хронические формы нарушения артериального и венозного кровообращения головного и спинного мозга	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неврологии ФДПО, Москва	Неврологи	13.09-17.09	1 нед
Психопатологическая синдромология аддиктивного заболевания	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра наркомании и токсикомании ФДПО, Москва	Психиатры-наркологи	13.09-17.09	1 нед
Лечебная физкультура и спортивная медицина	МГМСУ, кафедра восстановительной медицины и биомедицинских технологий, Москва	Врачи согласно Приказу Минздрава 707н	14.09-13.10	1 мес
Офтальмология	МГМСУ, кафедра глазных болезней ФДПО, Москва	Офтальмологи	30.08-25.09	1 мес
Нефрология	МГМСУ, кафедра нефрологии ФДПО, Москва	Анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	13.09-21.12	3 мес
Краткосрочная психотерапия тревожных расстройств	МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО, Москва	Психиатры, психиатры-наркологи, психотерапевты	21.06-26.06	1 нед
Ревматология в условиях COVID-19: новые акценты	МГМСУ, кафедра ревматологии и медико-социальной реабилитации ФДПО, Москва	Врачи ЛПУ и учреждений Департамента труда и социальной защиты населения города Москвы	19.06-26.06	1 нед
Терапия	РМАНПО, кафедра терапии и подростковой медицины терапевтического факультета, Москва	Терапевты	09.06-07.07	1 мес
Дифференциальная диагностика заболеваний суставов	РМАНПО, кафедра ревматологии терапевтического факультета, Москва	Ревматологи, терапевты	07.06-28.06	1 мес
Пульмонология	РМАНПО, кафедра пульмонологии терапевтического факультета, Москва	Пульмонологи	10.06-08.07	1 мес
Психотерапия и медицинская психология	РМАНПО, кафедра психотерапии и сексологии терапевтического факультета, Москва	Психотерапевты, медицинские психологи	01.09-30.09	1 мес
Диетология	РМАНПО, кафедра диетологии и нутрициологии терапевтического факультета, Москва	Диетологи	02.09-23.12	3,5 мес
Акушерство и гинекология	МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	17.05-11.06	1 мес
Педиатрия	МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра педиатрии детских инфекционных болезней, Москва	Педиатры	05.10-18.11	1,5 мес
Педиатрия	МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра педиатрии и детской ревматологии, Москва	Педиатры	05.10-18.11	1,5 мес
Неонатология	МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра неонатологии, Москва	Неонатологи	13.09-08.10	1 мес

К сожалению, в № 5 2021 по техническим причинам допущена опечатка. На стр. 46 авторы статьи «Метотрексат в дерматологии: от теории к практике» следующие: Ю. А. Галлямова, А. В. Асоскова. Приносим извинения.





• НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ • СТАТЬИ • ИССЛЕДОВАНИЯ • КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ  
Нас читают более 15 000 профессионалов ежедневно.

## ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ К ГРУППЕ ПРОФЕССИОНАЛОВ



<https://vk.com/public141934954>

<https://ru-ru.facebook.com/groups/lvrach/>

## ЕЖЕНЕДЕЛЬНЫЙ ДАЙДЖЕСТ

Подписывайтесь и не пропускайте главное!



# БиоГая®

БиоГая – забота с первых дней жизни



**Пробиотики БиоГая  
для детей и взрослых.**



**БиоГая  
Детские капли  
с витамином D<sub>3</sub><sup>3</sup>**



**БиоГая  
Порошок ОРС  
с цинком<sup>4</sup>**



**БиоГая  
Жевательные  
таблетки<sup>2</sup>**



**БиоГая  
Детские  
капли<sup>1</sup>**



1. Листок-вкладыш БАД БиоГая Пробиотик. Детские капли. СГР № KZ. 16.01.78.003.E.000900.11.18 от 09.11.18. 2. Листок-вкладыш БАД БиоГая таблетки/BioGaia tablets. СГР№ KZ.16.01.78.003.E.003167.12.14 от 30.12.2014. 3. Листок-вкладыш БАД БиоГая Пробиотик. Детские капли с витамином D<sub>3</sub>. СГР № RU.77.99.11.003.E.000537.02.19 от 11.02.19 4. Листок-вкладыш БиоГая ОРС/BioGaia ORS. СГР№ KZ.16.01.79.003.E.003436.01.15 от 21.01.201

Организация, принимающая претензии потребителей в РФ: "ООО Дельта Медикел", 123001, г. Москва, Трехпрудный пер., д.4 стр.1., +7 (495) 981 53 54, delta-medical.ru, medinfo.russia@swixxbiopharma.com

# БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

PM-RU-2021-5-1078

РЕКЛАМА