

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 8 2021



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ

- Гастроэнтерологическая симптоматика и диетотерапия у детей с аутизмом
- Оптимизация подходов к терапии язвенного колита • IgA-нефропатия и целиакия: патогенетическая взаимосвязь заболеваний и возможности безглютеновой диеты

Страничка педиатра

- Комплексная терапия ОРВИ с бактериальными осложнениями
- Могут ли пробиотические кисломолочные продукты предотвратить осложнения антибактериальной терапии у детей?
- Междисциплинарное оказание помощи новорожденным с расщелиной губы и нёба

Актуальная тема

- Некролитическая мигрирующая эритема как маркер рака поджелудочной железы • Принципы онкологической настороженности на амбулаторном этапе • Сексуальные расстройства как следствие коронавирусной инфекции • Факторы риска после деструктивного вмешательства на покровных тканях
- Применение методов физиобальнеотерапии для профилактики кардиологических заболеваний

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

2 100 8



9 771560 517000

Лечащий Врач

Medical Journal

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

Лечащий Врач

Август 2021, № 8

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

Новости

News

Гастроэнтерология.

Гепатология

Gastroenterology. Hepatology



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Гастроэнтерологическая симптоматика и диетотерапия у детей

с аутизмом/ И. А. Бавыкина 7

Gastroenterological symptoms and diet therapy in children with autism/

I. A. Bavykina 7

Оптимизация подходов к терапии язвенного колита легкой и средней

степени тяжести/ С. С. Белоус, О. В. Князев 11

Optimization of approaches to the treatment of mild to moderate ulcerative

colitis/ S. S. Belous, O. V. Knyazev 11

IgA-нефропатия и целиакия: патогенетическая взаимосвязь заболеваний

и возможности безглютеновой диеты/ М. Е. Манцаева, А. Г. Борисов,

М. А. Смирнова, А. А. Стремоухов 18

IgA nephropathy and celiac disease: pathogenetic relationship of diseases and

the possibility of a gluten-free diet/ М. Е. Mantsaeva, A. G. Borisov,

M. A. Smirnova, A. A. Stremouhov 18

Страничка педиатра

Pediatrician's page

Комплексная терапия острых респираторных вирусных инфекций

с бактериальными осложнениями у детей дошкольного возраста/

Е. Н. Ермакова, А. Н. Шувалов, Г. С. Брагина, О. В. Паршина, Т. С. Гусева 25

Complex treatment of acute respiratory viral infections with bacterial

exacerbation in preschool children/ E. N. Ermakova, A. N. Shuvalov, G. S. Bragina,

O. V. Parshina, T. S. Guseva. 25

Могут ли пробиотические кисломолочные продукты предотвратить ранние

и поздние осложнения антибактериальной терапии у детей раннего

возраста? (Результаты открытого рандомизированного клинического

исследования)/ А. И. Хавкин, М. М. Гурова, В. П. Новикова, О. Б. Федотова,

Д. В. Макаркин, Ю. А. Кошкарлова, Н. А. Пенкина 31

Can probiotic fermented milk products prevent early and late complications of antibiotic therapy in young children? (Results of an open randomized clinical trial)/ A. I. Khavkin, M. M. Gurova, V. P. Novikova, O. B. Fedotova, D. V. Makarkin, Yu. A. Koshkarova, N. A. Penkina31

Междисциплинарное оказание помощи новорожденным с расщелиной губы и нёба в условиях детской многопрофильной больницы/
A. A. Мамедов, Ю. О. Волков, А. А. Корсунский, С. А. Паршикова, Л. А. Мазурина, Л. М. Макарова, Ю. В. Жиркова, Г. П. Тукабаев, Г. Ма, Х. Го, Н. В. Горлова39

Interdisciplinary care for newborns with cleft lip and palate in a children's multidisciplinary hospital/ A. A. Mamedov, Yu. O. Volkov, A. A. Korsunsky, S. A. Parshikova, L. A. Mazurina, L. M. Makarova, Yu. V. Zirkova, G. P. Tukabaev, G. Ma, H. Guo, N. V. Gorlova39

Актуальная тема

Topical theme

Некротическая мигрирующая эритема как диагностический маркер рака поджелудочной железы/ М. М. Тлиш, Ж. Ю. Наатыж, Т. Г. Кузнецова, Д. И. Масько, Я. В. Козырь.45

Necrolytic migrating erythema as a diagnostic marker of pancreatic cancer/ M. M. Tlish, Zh. Yu. Naatyzh, T. G. Kuznetsova, D. I. Masko, Ya. V. Kozyr45

Принципы онкологической настороженности на амбулаторном терапевтическом этапе/ А. С. Сычёва, А. Л. Кебина, А. В. Носова, А. Л. Вёрткин48

The principles of oncological alertness at the outpatient therapeutic stage/ A. S. Sycheva, A. L. Kebina, A. V. Nosova, A. L. Vertkin.48

Сексуальные расстройства как следствие коронавирусной инфекции и карантина по поводу пандемии COVID-19/ Н. Д. Кибрик, Ю. П. Прокопенко53

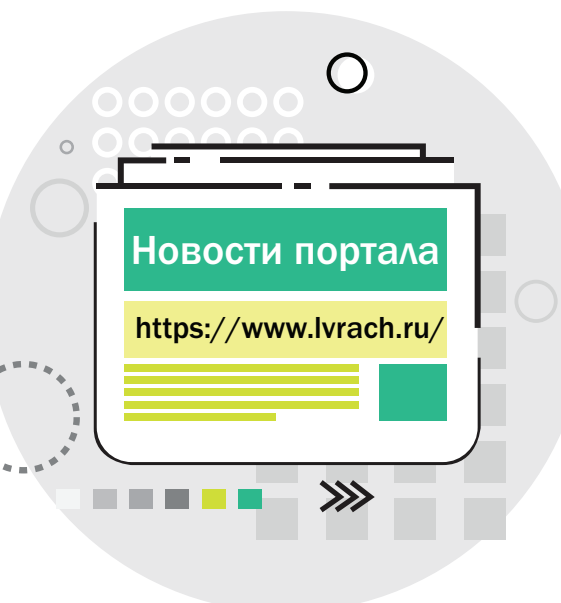
Sexual dysfunction as a consequence of coronavirus infection and quarantine due to the COVID-19 pandemic/ N. D. Kibrik, Yu. P. Prokopenko53

Факторы риска замедленного течения репаративных процессов после деструктивного вмешательства на покровных тканях стопы/ А. А. Кубанов, Е. К. Мураховская, Р. Н. Комаров, А. Н. Дзюндзя, И. А. Винокуров.58

Risk factors for a delayed course of reparative processes after destructive intervention on the integumentary tissues of the foot/ A. A. Kubanov, E. K. Murakhovskaya, R. N. Komarov, A. N. Dzyundzya, I. A. Vinokurov58

Возможности применения методов физиобальнеотерапии при наличии факторов риска для профилактики кардиологических заболеваний/
О. Д. Лебедева.62

The possibilities of using methods of physiobalneotherapy in the presence of risk factors for the prevention of cardiac diseases/ O. D. Lebedeva62



COVID-19. Ситуация с коронавирусом остается непростой. Масла в огонь подливают исследования о происхождении этой инфекции. Уже существует целый ряд гипотез, правда, ни одна из них так и не была подтверждена. В какой-то момент появилась альтернативная гипотеза о случайной утечке вируса из биологической лаборатории Уханьского института вирусологии. Интерес к этой гипотезе подогревался информацией о финансовом участии США в данном научном проекте. Официальные документы из посольства США указывают, что стандарты биологической защиты и безопасности в Уханьском институте вирусологии соблюдались достаточно строго. Поэтому теорию о лабораторном происхождении SARS-CoV-2 рассматривают всерьез. Хотя специальная комиссия ВОЗ, которая посещала объекты города Ухань, не обнаружила свидетельств лабораторного происхождения вируса, целый ряд ученых потребовал проведения дальнейшего расследования в связи с недостаточной открытостью китайских коллег во время визита ВОЗ. Это заявление опубликовано в открытом письме в журнале *Science*. Другая новость негативного характера связана с распространением по Индии так называемого «черного грибка» — крайне агрессивной и смертельно опасной грибковой инфекции, вызываемой разнообразными видами грибов семейства Мукоровые. Подробнее об этом можно прочитать на портале нашего журнала.

О депрессии. Некоторые ученые ставят под сомнение целесообразность повсеместного назначения антидепрессантов. Чтобы оценить эффективность и безопасность новых поколений антидепрессантов у детей

и подростков с большим депрессивным расстройством, исследователи из *Cochrane* провели работу в формате сетевого метаанализа. Несмотря на методологические недостатки представленных исследований, авторы показывают, что большинство новых антидепрессантов по сравнению с плацебо только в незначительной степени могут уменьшать симптомы депрессии. Следует оговориться, что с учетом гетерогенности депрессивных расстройств, а также исключения из исследований детей и подростков с высоким риском суицида, в ряде случаев антидепрессанты могут оказывать более существенный эффект. В журнале *BMJ* оценивали эффективность антидепрессантов для лечения хронической боли в спине. Результаты показывают, что антидепрессанты позволяют добиться улучшения самочувствия пациентов с хронической болью в пояснице и остеоартритом, но не приводят к полному исчезновению болевого синдрома и, несмотря на статистическую значимость результатов, величина эффекта СИОЗСиН практически не достигала клинической значимости. О необычном способе снижения риска депрессии рассказали авторы статьи из *JAMA Psychiatry*. Ими были представлены серьезные доказательства того, что определенный хронотип человека (склонность ложиться спать в определенное время) влияет на риск развития депрессивных расстройств. Результаты работы особенно важны в свете тех изменений режима сна, которые происходили с людьми во время самоизоляции и происходят при возвращении к «обычному» ритму жизни.

Новости кардиологии. Рядом исследований было показано, что регулярное употребление молока и молочных продуктов с высоким содержанием жира связано с увеличением уровня холестерина в крови и повышением сердечно-сосудистого риска. При этом кальций из молока способствует кальцификации коронарных артерий. Авторы исследования из *International Journal of Obesity* опровергли эти данные с помощью метаанализа трех крупных популяционных полногеномных исследований. В то же время у пациентов с остеопорозом чаще выявляются сердечно-сосудистые заболевания, в частности атеросклероз. Это подтвердили исследователи из Сеула в ходе 9-летнего

наблюдения и анализа риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) у 468 женщин. Остеопороз был независимым фактором повышения риска АССЗ на 79%. Снижение минеральной плотности костной ткани, остеопороз и остеопения усиливали негативное влияние сопутствующих факторов риска на здоровье сердечно-сосудистой системы.

О кардиохирургии. Разработан водитель ритма, работающий по беспроводной технологии и без батареи, а также способный к биорезорбции. Устройство очень легкое (меньше 1 г), гибкое, с толщиной около 250 мкм. Его использование предполагается при кардиохирургических вмешательствах с имплантацией временных водителей ритма по соответствующим показаниям (например, после операции на открытом сердце или эпизода инфаркта) или при ожидании имплантации перманентного водителя ритма. Еще среди новых подходов стоит отметить радиочастотную денервацию почечных артерий — альтернативный метод терапии артериальной гипертензии. Результаты клинического мультицентрового рандомизированного слепого исследования, опубликованного в журнале *Circulation* и представленного на конференции АСС, подтвердили эффективность и безопасность этого метода в терапии фармакорезистентной артериальной гипертензии. Другое любопытное исследование из области кардиохирургии показало, что 5-летняя выживаемость пожилых пациентов с сердечными трансплантатами находится на схожем уровне с таковой у более молодых реципиентов. Пожилым пациентам чаще предлагают менее «оптимальные» органы, объясняя это более низкой ожидаемой продолжительностью жизни, — но результаты актуального исследования указывают на то, что этот подход не может быть полностью оправдан и биологический возраст сам по себе не должен становиться противопоказанием к трансплантации сердца.

Подготовил Илья Левашов

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

Жизнь после гепатита С: путь к элиминации опасной инфекции

Элиминация гепатита С требует тщательно продуманного подхода с учетом особенностей лекарственной терапии различных пациентов и изменчивости самого вируса. Гепатит С — первое хроническое инфекционное заболевание, которое можно победить без вакцинации. Инфекция наносит урон здоровью пациентов, ложится серьезным бременем на систему здравоохранения и оказывает влияние на ВВП, в связи с тем что у большинства пациентов болезнь выявляется в активном трудоспособном возрасте, нередко на поздних стадиях. Согласно экспертным оценкам, цена отсутствия лечения гепатита С в России в 2-3 раза превышает стоимость его элиминации. «Всего за 5 лет терапия хронического гепатита С кардинально изменилась, — подчеркнул Владимир Петрович Чуланов, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава РФ, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней медико-профилактического факультета первого МГМУ им. И. М. Сеченова, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ. — Первые безинтерфероновые препараты при высокой эффективности и хорошем профиле безопасности не решали всех проблем. Поэтому исследования продолжались и завершились после разработки универсальных пангенотипных схем, которые подходят большинству пациентов, в том числе так называемым трудным. Их применение стало мировым стандартом, так как позволяет минимизировать сроки лечения, нагрузку на систему здравоохранения, отдельного врача и пациента».

Несмотря на то, что в России зарегистрировано большинство современных препаратов для терапии хронического гепатита С, лечение ежегодно получает не более 2-3% пациентов. Согласно оценке Всемирной организации здравоохранения, назначение противовирусной терапии на ранних этапах болезни является одним из видов профилактики распространения вирусного гепатита С.

Ждет ли российских пациентов дефицит иммуноглобулинов?

Аналитическая компания AlphaRM провела исследование российского рынка внутривенных иммуноглобулинов. Согласно полученным данным, несмотря на рост этого сегмента в 2020 г., с начала текущего года в нем наблюдается негативная динамика: продажи этих жизненно важных препаратов значительно сократились в на-

«Умный» маммограф в МНИОИ им. П. А. Герцена

Согласно мировой статистике, в среднем рентгенолог обрабатывает не менее 15 000 исследований в год, при этом доля ошибок в заключениях составляет около 4%. В связи с этим 50% женщин, проходящих ежегодную маммографию в течение 10 лет, хотя бы однажды получали ложноположительный результат. Передовые технологии призваны существенно сократить вероятность ошибок и внести вклад в борьбу с раком молочной железы. «Умные» технологии GE Healthcare встраиваются в работу маммологического отделения МНИОИ им. П. А. Герцена. Ведущий центр диагностики рака молочной железы принимает каждый день сотни пациентов. Оснащение отделения современным цифровым маммографом Senographe Pristina с технологией автоматического анализа изображений (ProFound AI) позволит оказывать качественную помощь



большому количеству пациентов и повысить раннюю выявляемость самого распространенного онкологического заболевания среди женщин — рака молочной железы.

туральном выражении: –23% к такому же периоду прошлого года. Эксперты прогнозируют, что эта тенденция будет продолжаться: пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 вынудила многих доноров плазмы крови по всему миру отказаться от сдачи биоматериала, и объем сырья для производства иммуноглобулинов значительно сократился. По прогнозам экспертов, покрыть все потребности пациентов в этих препаратах не смогут ни международные компании, ни тем более российские.

Иммуноглобулины для внутривенного введения представлены на российском рынке в двух концентрациях (5% и 10%), причем, по данным AlPharm, 10%-е являются наиболее востребованными и в 2020 г. они занимали 63,1% рынка, но в первом квартале 2021 г. их доля упала до 40,9%. В России такие иммуноглобулины не производятся. Пока же можно предположить, что при улучшении эпидемиологической ситуации мировые объемы производства иммуноглобулинов восстановятся в течение 1-1,5 лет.

Активный пациент: залог повышения шансов на благоприятный исход

Пациент сегодня — больше не пассивный участник процесса лечения, пациент и врач — партнеры: они вместе выбирают методы диагностики и последующей терапии. Активная позиция пациента спо-

собна оказать положительное влияние на процесс, а порой и на результат лечения. Есть заболевания, где без активной позиции больного не обойтись: так, при гормонозависимом HER2-отрицательном метастатическом раке молочной железы (mPMЖ) важно своевременно выявить мутацию в гене PIK3CA, которая ассоциируется с плохим прогнозом заболевания. Из-за этой генетической ошибки раковые клетки получают дополнительные сигналы к делению — опухоль растет быстрее и течение заболевания становится более агрессивным. Выявление этой мутации при обнаружении первых метастазов помогает врачу прогнозировать ход заболевания и оптимизировать терапию. Чтобы пациентки могли вовремя обнаружить агрессивную мутацию и врач мог вовремя подобрать соответствующее биологическое лечение, компания «Новартис» запустила программу «Активный пациент». Программа предоставляет возможность женщинам с гормонозависимым HER2-негативным mPMЖ пройти бесплатный тест на мутацию в гене PIK3CA. Программа не подразумевает вовлечения врача в технические детали направления пациентки на анализ и тем самым сохраняет его время для осуществления лечебной деятельности. Нужно заполнить анкету на сайте программы, сообщить оператору диагноз и передать копию выписки из истории болезни через сайт для подтверждения диагноза.

Гастроэнтерологическая симптоматика и диетотерапия у детей с аутизмом

И. А. Бавыкина, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

Резюме. Целью данного исследования было выявление различий в наличии и тяжести гастроэнтерологических жалоб у пациентов с расстройствами аутистического спектра в зависимости от стиля питания. В исследование включены родители 138 детей с данным диагнозом, 30 из которых привержены к соблюдению безглютеновой диеты более 6 месяцев. Возраст детей составлял от 3 до 15 лет. Дети были разделены на 2 группы в зависимости от стиля питания. Первую группу составили 30 пациентов, придерживающихся безглютеновой диеты, во вторую включены 108 человек, не имеющих ограничений в питании. У каждого второго ребенка с расстройствами аутистического спектра выявлены значимые рецидивирующие гастроэнтерологические жалобы (52,8%, 73 из 138). Дети, соблюдающие безглютеновую диету, имеют меньше гастроэнтерологических жалоб, и они являются более редкими, кратковременными, эпизодическими, не нарушающими состояния ребенка, в то время как у детей, не приверженных к использованию диетотерапии, жалобы чаще носят персистирующий и рецидивирующий характер. Диарея и вздутие живота беспокоят детей на безглютеновой диете чаще. Наиболее распространенной жалобой в обеих группах является наличие тошноты (63,3% vs 62,9%). Дети, не имеющие ограничений в питании, имеют более широкий круг жалоб, среди них: избирательность в еде, запах изо рта, наличие непереваренных частиц пищи в кале. Перед включением безглютеновой диеты в курс терапевтических мероприятий при расстройствах аутистического спектра необходимы консультация гастроэнтеролога и проведение клинического обследования с целью уточнения наличия пищевой непереносимости у ребенка.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, безглютеновая диета, жалобы, анкетирование.

Для цитирования: Бавыкина И. А. Гастроэнтерологическая симптоматика и диетотерапия у детей с аутизмом // Лечащий Врач. 2021; 8 (24): 7-10. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.001

Gastroenterological symptoms and diet therapy in children with autism

I. A. Bavykina

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

Abstract. Objective. To identify differences in the presence and severity of gastroenterological complaints in patients with ASD, depending on the eating style. Methods. The study included parents of 138 children diagnosed with ASD, 30 of whom are committed to HD for more than 6 months. The children ranged in age from 3 to 15 years. The children were divided into 2 groups depending on their eating style. The first group consisted of 30 patients who adhere to HD, the second included 108 people who do not have dietary restrictions. Results. Every second child with ASD had significant recurrent gastroenterological complaints (52,8%, 73 out of 138). Children who adhere to HDG have fewer gastroenterological complaints, and they are more rare, short-term, episodic, not violating the child's condition, while children who are not committed to using diet therapy, complaints are more often persistent and recurrent. Diarrhoea and bloating bother children on HD more often. The most common complaint in both groups is nausea (63,3% vs 62,9%). Children who do not have dietary restrictions have a wider range of complaints, among them: selectivity in food, bad breath. The presence of undigested food particles in the feces. Conclusion. Before including HD in the course of therapeutic measures for ASD, it is necessary to consult a gastroenterologist and conduct a clinical examination to clarify the presence of food intolerance in the child.

Keywords: Autism spectrum disorders, gluten-free diet, complaints, questionnaires.

For citation: Bavykina I. A. Gastroenterological symptoms and diet therapy in children with autism // Lechaschy Vrach. 2021; 8 (24): 7-10. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.001

Несмотря на широкую распространенность расстройств аутистического спектра (РАС) во всем мире, вопросы этиологии и патогенеза данного состояния остаются до конца неизученными. На сегодняшний день известно, что дети с РАС чаще имеют

жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Согласно различным оценкам, распространенность нарушений ЖКТ находится в пределах от 9% до 70% у детей с РАС [1, 2]. Клинические проявления гастроэнтерологических изменений широко варьируют от легкого рефлюкса до хронического запора/стойкой диареи или болей в животе. Высокая частота выявления у пациентов с РАС

¹ Контактная информация: i-bavikina@yandex.ru

различных расстройств со стороны ЖКТ повлекла первые попытки коррекции патологии при помощи назначения элиминационных диет [3]. Наиболее распространенным видом диетотерапии в настоящее время является безглютеновая диета (БГД) [4-6].

Ученые подтверждают, что 53,9% из 80 детей с РАС имеют гастроэнтерологическую симптоматику, при этом в подгруппе из 40 человек, приверженных к использованию БГД, распространенность жалоб существенно снизилась после исключения глютена (с 40,57% до 17,10%, $p < 0,05$), а в аналогичной подгруппе из 40 человек, не соблюдающих диетотерапию, незначительно выросла (с 42,45% до 44,05%, $p > 0,05$) [7].

Основной механизм дисфункции ЖКТ и его связь с патофизиологией РАС до сих пор остаются недостаточно изученными. Одна из теорий, получившая наибольшее развитие, свидетельствует о том, что патология может быть вызвана повышенной проницаемостью кишечника, что облегчает поглощение токсичных побочных продуктов неполно переваренных белков [8]. При повышенной проницаемости кишечника метаболиты могут проникать в кровоток и оказывать влияние на функцию мозга и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [9].

Существует мнение о наличии значимой связи между симптомами со стороны ЖКТ и психоневрологическим состоянием детей с РАС [10, 11]. Выявление различий в группах детей с РАС с различным стилем питания будет способствовать лучшему пониманию возможности решения проблемы гастроэнтерологических нарушений при помощи БГД.

Целью данного исследования было выявить различия в наличии и тяжести гастроэнтерологических жалоб у пациентов с РАС в зависимости от стиля питания.

Материалы и методы исследования

В исследование включены родители 138 детей с диагнозом РАС, 30 из которых привержены к соблюдению БГД более 6 месяцев. Возраст детей составлял от 3 до 15 лет. Дети были разделены на 2 группы в зависимости от стиля питания. Первую группу составили 30 пациентов, придерживающихся БГД, во вторую включены 108 человек, не имеющих ограничений в питании. Родителям предложено пройти анкетирование по специально разработанной анкете, вопросы которой касались наличия у ребенка гастроэнтерологической симптоматики на момент опроса и их тяжести. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, родители давали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования и их обсуждение

Анкетирование родителей показало, что у каждого второго ребенка с РАС (52,8%, 73 из 138) имеются значимые гастроэнтерологические жалобы с рецидивирующим или персистирующим характером течения. У большинства детей диагностированы редкие, кратковременные, эпизодические, не нарушающие состояния ребенка жалобы. Характеристика жалоб и их интенсивности представлена в таблице.

Таблица
Жалобы на гастроэнтерологические нарушения у детей с РАС / Complaints about gastroenterological disorders in children with ASD

Жалоба	Периодичность симптома	Дети с РАС, приверженные к соблюдению БГД	Дети с РАС, не имеющие ограничений в питании
Боли в верхней части живота	Не испытывают	53,4%	11,1%
	Редкие	46,6%	48,1%
	Частые/постоянные	—	31,6%/3,7%
	Затрудняются ответить	—	5,5%
Боли в нижней части живота	Не испытывают	33,4%	11,1%
	Редкие	26,7%	44,5%
	Частые/постоянные	27,8%/7,4%	13,3%/13,3%
	Затрудняются ответить	—	5,5%
Запор	Не испытывают	26,7%	24,7%
	Редкие	40%	35,6%
	Частые/постоянные	33,4%/—	29,1%/11,1%
Диарея	Не испытывают	12,6%	20,3%
	Редкие	53,3%	55,5%
	Частые/постоянные	33,4%/3,33	13%/22,2%
Вздутие живота	Не испытывают	20%	48,1%
	Редкие	73,3%	37,1%
	Частые/постоянные	9,6%/—	6,6%/5,5%
Рвота	Не испытывают	46,6%	63,9%
	Редкие	53,4%	36,1%
	Частые/постоянные	—/—	—/—
Отрыжка	Не испытывают	36,7%	47,2%
	Редкие	36,7%	33,3%
	Частые/постоянные	26,6%/—	11,5%/8,3%
Тошнота	Не испытывают	20%	7,4%
	Редкие	63,3%	62,9%
	Частые/постоянные	—	16,6%/5,5%
	Затрудняются ответить	16,7%	7,4%
Изжога	Не испытывают	40%	7,4%
	Редкие	43,3%	80,6%
	Затрудняются ответить	16,7%	7,4%
Прочие жалобы		10%	25,8%

На первый вопрос анкеты, касающийся наличия болей в верхней части живота, 53,4% ($n = 16$) опрошенных родителей детей первой группы ответили, что жалобы отсутствуют, во второй группе только 11,1% ($n = 12$) не проявляли данной симптоматики. Практически одинаковая доля

родителей в обеих группах заявили, что ребенка беспокоят редкие боли в верхней части живота: 46,6% (n = 14) и 48,1% (n = 52) соответственно, однако во 2-й группе пациентов 31,6% (n = 34) указали на наличие частых болей у ребенка, а 3,7% (n = 4) опрошенных отметили наличие постоянного болевого синдрома у ребенка. Во второй группе 5,5% (n = 6) не смогли ответить на данный вопрос в связи с особенностями развития ребенка, в силу которого он не может предъявить жалобы.

Жалобы на боль в нижней части живота не предъявляют 33,4% (n = 10) детей первой группы и 11,1% (n = 12) — второй. Редкие боли беспокоят пациентов первой группы значительно реже, чем во второй: 26,7% (n = 8) и 44,5% (n = 48) соответственно. Но существенно большее количество опрошенных второй группы указывают на наличие частых болей в нижней части живота у ребенка 27,8% (n = 30) против 13,3% (n = 4), также 13,3% (n = 4) детей первой группы имеют постоянные жалобы на болевой синдром, в то время как во второй группе только 7,4% (n = 8) предъявляют данную жалобу, а 3,7% (n = 4) родителей второй группы и 13,3% (n = 4) — первой сообщают о постоянных болях у ребенка. Во второй группе также 5,5% (n = 6) затруднились ответить на поставленный вопрос.

Жалобы на запор практически с одинаковой частотой не предъявляют пациенты обеих групп: 26,7% (n = 8) vs 24,2% (n = 26). Около трети детей второй группы редко жалуются на задержку стула (35,6%, n = 38), а в первой группе 40% (n = 12) опрошенных указали на наличие данной симптоматики. Частые запоры беспокоят 33,4% (n = 10) детей первой группы и 29,1% (n = 32) — второй, но во второй группе выделяется категория детей, у которых проблема запора носит постоянный характер (11,1%, n = 12).

Не беспокоит частый и разжиженный стул только 12,6% (n = 4) и 20,3% (n = 24) детей первой и второй групп соответственно. Больше половины детей первой группы (53,3%, n = 16) изредка имеют диарейный синдром, как и во второй (55,5%, n = 60). Частую диарею имеют 33,4% (n = 10) детей первой группы и 13% (n = 14) — второй, на постоянную диарею предъявляют жалобы 3,33% (n = 1) опрошенных первой группы, во второй группе данный показатель кратно превышает эту цифру и составляет 22,2% (n = 24).

Вздутие живота значительно реже испытывают пациенты второй группы (48,1%, n = 52) vs (20%, n = 6), что может быть связано с заменой глютенных продуктов растительной клетчаткой. Подавляющее большинство детей, придерживающихся диетотерапии (73,3%, n = 22), изредка имеют вздутие, во второй группе данное состояние редко испытывают 37,1% пациентов (n = 40). Частое вздутие живота отмечают 9,6% (n = 10) опрошенных второй группы и 6,6% (n = 2) — первой. Но среди детей, не имеющих ограничений в питании, появляется категория пациентов, которые постоянно ощущают вздутие живота (5,5%, n = 6).

Две трети детей второй группы (63,9%, n = 69) и около половины детей первой группы (46,6%, n = 14) не жалуются на рвоту. Однако 36,1% (n = 39) родителей пациентов второй группы и 53,4% (n = 16) — первой все же отмечают наличие редкой рвоты у своего ребенка.

Около трети детей в обеих группах редко испытывают отрыжку: 36,7% (n = 11) и 33% (n = 36) соответственно. В первой группе пациентов 26,6% (n = 8) часто беспокоит данное состояние, а во второй таких 11,5% (n = 12), но во второй группе вновь встречаются пациенты, у которых отрыжка, по мнению родителей, отмечается постоянно (8,3%, n = 9), в то время как ни у одного ребенка из первой группы с таким постоянством данный симптом не наблюдается. Абсолютно нет жалоб на отрыжку у 36,7% (n = 11) детей на БГД и у 47,2% (n = 51) без ограничений в питании.

У пациентов первой группы чаще нет жалоб на чувство тошноты — 20% (n = 6) vs 7,4% (n = 8), однако 63,3% (n = 19) детей из первой группы все же изредка тошнит, 16,7% (n = 5) опрошенных родителей первой группы затрудняются ответить на данный вопрос, ссылаясь на возраст или особенности развития ребенка, вследствие которых предъявить данную жалобу малыш не смог. Во второй группе практически одинаковое количество с первой группой детей указывают на наличие редкой тошноты (62,9%, n = 68), но во второй группе появляются дети, которые испытывают тошноту часто — 16,6% (n = 18) или постоянно — 5,5% (n = 6), по мнению родителей, а 7,4% (n = 8) родителей затрудняются ответить на данный вопрос по причине малого возраста и особенностей развития ребенка.

В первой группе пациентов 40% (n = 12) не испытывают изжогу, в то время как во второй только 7,4% (n = 8) опрошенных не указали на наличие данной жалобы. В первой группе изжога бывает редко у 43,3% (n = 13), а во второй — у 80,6% (n = 87) пациентов, при этом еще 4,6% (n = 5) родителей говорят о наличии постоянной изжоги у своего ребенка. В первой группе 16,7% (n = 5) опрошенных родителей затрудняются ответить на данный вопрос, а во второй — 7,4% (n = 8).

Среди прочих жалоб на изменения в состоянии ЖКТ 10% (n = 3) родителей первой группы отмечают аллергические реакции у своих детей, во второй группе данный симптом имеет место у 7,4% (n = 8), также во второй группе 7,4% (n = 8) опрошенных указывают на наличие избирательного аппетита, 2,7% (n = 3) — неприятный запах изо рта, 8,3% (n = 9) — наличие частиц непереваренной пищи в стуле.

Результаты исследования подтверждают широкое разнообразие гастроэнтерологических жалоб у детей с РАС. Согласно литературным данным, наиболее распространенной из них признан хронический запор (медиана распространенности — 22%) [12], а в нашем исследовании наибольшее число детей указали на наличие тошноты (более 60% в обеих группах). Полученные данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований, свидетельствующих о том, что дети, приверженные к соблюдению диетотерапии, имеют меньшее количество жалоб со стороны ЖКТ, чем дети на обычном питании [6]. Только на вздутие живота дети с аутизмом, приверженные к соблюдению диетотерапии, жаловались чаще (73,3% vs 37,1%), по остальным показателям пациенты, не имеющие ограничений в питании, имели большее количество жалоб, и они носили более постоянный характер.

Дети первой группы чаще имели диарейный синдром и отрыжку, но данные симптомы были редкими, а во второй группе данная симптоматика зачастую носила постоянный характер.

Выводы

1. Более половины детей с РАС (52,8%) имеют значимые гастроэнтерологические жалобы с рецидивирующим или персистирующим характером течения. Наиболее распространенной жалобой в обеих группах является наличие тошноты (63,3% vs 62,9%).

2. Дети, соблюдающие БГД, имеют меньше гастроэнтерологических жалоб, и они являются более редкими, кратковременными, эпизодическими, не нарушающими состояния ребенка. Дети на обычном рационе питания имеют жалобы на более частые и интенсивные изменения со стороны ЖКТ. Диарея и вздутие живота беспокоят детей на БГД чаще, что, вероятно, связано с преобладанием в рационе растительной клетчатки после исключения глютена, в отличие от детей из второй группы. Также дети, не имеющие ограничений в питании, имеют более широкий круг жалоб, среди них избирательность в еде, запах изо рта, наличие непереваренных частиц пищи в кале.

3. Перед включением БГД в курс терапевтических мероприятий при РАС необходима консультация гастроэнтеролога и проведение клинического обследования с целью уточнения наличия пищевой непереносимости у ребенка. ■

Финансирование. Автор статьи является стипендиатом Президента Российской Федерации на 2019-2021 год для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики.

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Buie T., Campbell D. B., Fuchs G. J. et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report // *Pediatrics*. 2010; 125 (1): 1-18.
2. Campbell D. J., Chang J., Chawarska K. Early generalized overgrowth in autism spectrum disorder: prevalence rates, gender effects, and clinical outcomes // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014; 53: 1063-1073.
3. McElhanon B. O., McCracken C., Karpen S. et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a metaanalysis // *Pediatrics*. 2014; 133: 872-883.
4. Бавыкина И. А., Попов В. И., Звягин А. А., Бавыкин Д. В. Безглютеновая диета в терапии внекишечных форм непереносимости глютена // *Вопросы питания*. 2020; 2 (89): 21-27.

- [Bavykina I. A., Popov V. I., Zvyagin A. A., Bavykin D. V. Bezglyutenovaya dijeta v terapii vnekišhechnykh form neperenosimosti glyutena [Gluten-free diet in the treatment of extraintestinal forms of gluten intolerance] // *Voprosy pitaniya*. 2020; 2 (89): 21-27.]
5. Звягин А. А., Бавыкина И. А. Использование диетологических подходов в лечении расстройств аутистического спектра у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2019; 6 (98): 171-176. [Zvyagin A. A., Bavykina I. A. Ispol'zovaniye diyetologicheskikh podkhodov v lechenii rasstroystv autisticheskogo spektra u detey [Using nutritional approaches in the treatment of autism spectrum disorders in children] // *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2019; 6 (98): 171-176.]
6. Бавыкина И. А. Значение коррекции питания в терапии расстройств аутистического спектра у детей // *Лечащий Врач*. 2019; 8: 45-47. [Bavykina I. A. Znachenije korrektsii pitaniya v terapii rasstroystv autisticheskogo spektra u detey [The importance of nutritional adjustments in the treatment of autism spectrum disorders in children] // *The Lechaschi Vrach Journal*. 2019; 8: 45-47.]
7. Ghalichi F., Ghaemmaghami J., Malek A. et al. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial // *World J Pediatr*. 2016; 12 (4): 436-442.
8. Ding H. T., Taur Y., Walkup J. T. Gut microbiota and autism: key concepts and findings // *J Autism Dev Disord*. 2017; 47: 480-489.
9. Li Q., Han Y., Dy A. B. C., Hagerman R. J. The gut microbiota and autism spectrum disorders // *Front Cell Neurosci*. 2017; 11: 120.
10. Maenner M. J., Arneson C. L., Levy S. E. et al. Brief report: association between behavioral features and gastrointestinal problems among children with autism spectrum disorder // *J Autism Dev Disord*. 2012; 42: 1520-1525.
11. Nikolov R. N., Bearss K. E., Lettinga J. et al. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders // *J Autism Dev Disord*. 2009; 39: 405-413.
12. Holingue C., Newill C., Lee L., et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a review of the literature on ascertainment and prevalence // *Autism Res*. 2018; 11: 24-36.

Оптимизация подходов к терапии язвенного колита легкой и средней степени тяжести

С. С. Белоус*

О. В. Князев**, 1, доктор медицинских наук

* ФГБУ НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих Минздрава России, Москва, Россия

** ГБУЗ Московский КНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Резюме. Язвенный колит — аутоиммунное заболевание толстой кишки, проявляющееся развитием неспецифического воспаления его слизистой оболочки с обязательным поражением прямой кишки. Наиболее часто в клинической практике встречается левосторонний язвенный колит, легкая или среднетяжелая атака. Оптимальным способом лечения таких пациентов являются месалазины, однако применение препарата с pH-зависимой оболочкой может быть ограничено в связи с большим разнообразием значений pH у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Препаратами выбора в таких ситуациях являются покрытые этилцеллюлозой микрогранулы месалазина с пролонгированным высвобождением, позволяющие достигнуть максимального терапевтического эффекта. Для улучшения результатов терапии месалазинами необходимо комбинированное применение местного и системного препарата. При неэффективности данного подхода в качестве альтернативы системным глюкокортикостероидами можно рассмотреть вопрос о назначении будесонида ММХ с новой мультиматриксной системой высвобождения месалазина (multimatrix system, ММХ).

Ключевые слова: месалазин, схема лечения, терапия, язвенный колит, проктит, левостороннее поражение, будесонид, суппозитории, система доставки, ММХ.

Для цитирования: Белоус С. С., Князев О. В. Оптимизация подходов к терапии язвенного колита легкой и средней степени тяжести // Лечащий Врач. 2021; 8 (24): 11-16. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.002

Optimization of approaches to the treatment of mild to moderate ulcerative colitis

S. S. Belous*, O. V. Knyazev**, 1

* Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia

** Moscow Clinical Scientific Center n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Abstract. Ulcerative colitis is an autoimmune disease of the colon, manifested by the development of non-specific inflammation of its mucous membrane with a mandatory lesion of the rectum. The most common in clinical practice is left-sided ulcerative colitis, a mild or moderate attack. The optimal treatment for such patients is mesalazine, but the use of the drug with a pH-dependent shell may be limited due to the large variety of pH values in patients with inflammatory bowel diseases. The drugs of choice in such situations are ethylcellulose-coated mesalazine microgranules with prolonged release, which allow to achieve the maximum therapeutic effect. To improve the results of mesalazine therapy, the combined use of a local and systemic drug is necessary. If this approach is ineffective, the use of budesonide MMH may be considered as an alternative to systemic glucocorticosteroids.

Keywords: mesalazine, treatment scheme, therapy, ulcerative colitis, proctitis, left-side colitis, budesonide, suppositories, delivery system, MMH.

For citation: Belous S. S., Knyazev O. V. Optimization of approaches to the treatment of mild to moderate ulcerative colitis // Lechaschy Vrach. 2021; 8 (24): 11-16. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.002

Язвенный колит (ЯК) — это хроническое аутоиммунное заболевание толстой кишки, характеризующееся обострениями, которые чередуются с периодами ремиссии [1]. В воспалительный процесс всегда вовлечена прямая кишка при различной протяженности воспаления в проксимальном направлении, при этом процесс всегда ограничен толстой кишкой. Заболевание характеризуется учащением и разжижением стула, появлением в нем примеси крови, болями в животе, оно ухудшает качество жизни и повышает риск развития колоректального рака [2-5].

Терапия, назначаемая при обострении ЯК, в большой степени зависит от протяженности воспалительного процесса и тяжести атаки (легкой, среднетяжелой или тяжелой) [6]. Согласно Монреальской классификации воспалительный процесс может локализоваться только в прямой кишке (проктит), дистальнее и проксимальнее левого изгиба ободочной кишки — левосторонний и тотальный язвенный колит соответственно [7, 8]. В качестве отдельной формы иногда выделяют тотальный язвенный колит с ретроградным илеитом и сегментарную форму воспаления при тотальном поражении толстой кишки.

Согласно критериям Truelove—Witts, атака может подразделяться на легкую, среднетяжелую и тяжелую. Степень

¹ Контактная информация: o.knyazev@mknc.ru

тяжести атаки оценивается исходя из частоты дефекаций с примесью крови, температуры, частоты сердечных сокращений, в анализах крови оценивается уровень гемоглобина и скорость оседания эритроцитов [9]. Более чем в 40% случаев встречается левосторонний ЯК с легкой или среднетяжелой атакой [10]; в качестве первой линии терапии у таких пациентов применяются препараты месалазинового ряда, в дальнейшем при их непереносимости или отсутствии эффекта используют глюкокортикостероиды (ГКС) [11]. Несмотря на их эффективность для индукции ремиссии, ГКС необходимо назначать ограниченно в связи с побочными эффектами [12], поскольку основной задачей терапии в настоящее время является не только улучшение самочувствия, но и достижение эндоскопической и гистологической ремиссии [13]. Таким образом, для клиницистов становится актуальным вопрос об оптимизации терапии в ситуациях, в которых необходимо усиление проводимого лечения с увеличением дозы препарата или переход к назначению ГКС [14]. Таким образом, вопросы подбора лекарственной терапии при легкой и среднетяжелой атаке ЯК остаются актуальными.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЯК [15], терапия легкой и среднетяжелой атаки язвенного колита, в зависимости от протяженности воспалительного процесса, начинается с назначения местных форм месалазинов или с сочетания их с месалазинами для системного применения. При проктитах применяются суппозитории с месалазином или ректальная форма с ним же в дозировке 1–2 г в сутки. При достижении клинического и эндоскопического эффекта через 6–8 недель после начала терапии рекомендуется поддерживающая терапия месалазином 1–2 г 3 раза в неделю (так называемая терапия выходного дня) в течение длительного времени [16].

При легкой и среднетяжелой атаке левостороннего и тотального ЯК рекомендовано назначение месалазина внутрь (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2,4–3 г в сутки (или сульфасалазин 3 г в сутки). Для достижения наибольшего эффекта показана комбинация месалазина для приема внутрь с местными формами препарата в дозе 2–4 г в сутки (в зависимости от протяженности процесса и эндоскопической активности воспаления) [17–21].

Механизм терапевтического действия месалазинов

Таким образом, месалазин является наиболее часто используемым классом препаратов у пациентов с ЯК. Однако механизм его терапевтического действия остается до конца не ясным. Многочисленные исследования *in vitro* выявили модулирующее действие месалазина на липидные медиаторы, цитокины и реактивные соединения кислорода, участвующие в процессе формирования неспецифического воспаления и провоцирующие повреждение тканей, характерное для ЯК и болезни Крона. Исследования *in vitro* доказали ингибирующее действие месалазина на синтез и высвобождение лейкотриена (LT) B₄, что подтверждалось при исследовании биоптатов толстой кишки как у здоровых волонтеров, принимавших участие в клиническом исследовании, так и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Высокие концентрации месалазина уменьшают продукцию простагландина (PG) E₂ у пациентов с ЯК. В исследованиях *in vitro* месалазин уменьшал выработку 5-гидроксизискозатетраеновой кислоты (HETE) и фактора активации тромбоцитов. Оказывая ингибирующее влияние на выработку интерферона-γ (ИФН-γ), месалазин снижает проницаемость клеток и экспрессию HLA-DR (человеческого лейкоцитарного антигена — Human

Leucocyte Antigen) из главного комплекса гистосовместимости в эпителиальных клетках кишки. Можно предположить, что месалазин компенсирует антипролиферативное действие фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и ингибирует ФНО-α-опосредованные реакции в интестинальных клетках кишечника. Месалазин способствует снижению выработки провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) 1/β и ИЛ-2. Также месалазин уменьшает выработку реактивных соединений кислорода, что защищает от повреждения ткани слизистой оболочки толстой кишки [65].

Месалазин в основном метаболизируется путем ацетилирования в стенке кишечника и печени, образуя ацетилмесалазин. После перорального приема до 53% принятой дозы выводится с мочой в виде месалазина и ацетилмесалазина. Выведение с фекалиями составляет от 40% введенной дозы (от 14% до 19% в виде неизмененного месалазина, хотя точные уровни ацетилированного и неацетилированного месалазина в различных сегментах толстой кишки неизвестны).

Месалазины пролонгированного действия

В настоящее время на рынке имеется достаточно обширный перечень месалазинов с различными формулами оболочки [22, 23]. У различных месалазинов высвобождается разное количество действующей субстанции в тонкой и толстой кишке, и в этой связи эффективность терапии не может быть одинаковой.

При использовании месалазинов с pH-зависимой системой доставки эффективность терапии будет определяться временем контакта препарата с кишечным содержимым, значениями pH в просвете кишки и толщиной оболочки таблетки. При этом у подавляющего большинства больных с тотальным колитом pH в правых отделах ободочной кишки заметно снижается [24]. Приблизительно у 24% больных ЯК pH в просвете тонкой кишки не достигает 7,0 в течение полутора часов, в связи с чем таблетки в неизмененном виде выходят со стулом. Это связано с тем, что азосоединения (вещества, содержащие в молекуле азогруппу —N=N—, связанную с двумя углеводородными радикалами), присутствующие в составе их оболочки, очень чувствительны к скорости продвижения содержимого по толстой кишке и составу бактериальной флоры. В условиях ускоренного транзита они будут малоэффективны. Это расширяет возможности для применения месалазинов с пролонгированным высвобождением [25].

Поскольку считается, что месалазин действует местно, доставка достаточного количества активного лекарственного средства к пораженному участку является важным фактором, определяющим терапевтическую эффективность, в то время как его профиль системной абсорбции может влиять на переносимость. Месалазин быстро всасывается из тонкой кишки; следовательно, высокие концентрации препарата не достигают толстой кишки [26]. Для обеспечения доставки в пораженную слизистую оболочку был разработан препарат Пентаса — покрытые этилцеллюлозой микрогранулы месалазина с пролонгированным высвобождением (диаметром от 0,7 до 1 мм). Этот пероральный препарат месалазина с этилцеллюлозной оболочкой и пролонгированным высвобождением доступен в трех лекарственных формах (таблетки, капсулы и микрогранулы-саше). Большинство исследований проводилось с таблетками, хотя в отдельных работах изучалась местная биодоступность месалазина из капсул с пролонгированным высвобождением [27] или саше [28]. При растворении в желудочном соке микрогранулы месалазина с пролонгированным

высвобождением приобретают свойства жидкости и проходят через привратник в тонкую кишку. Этилцеллюлоза практически не переваривается во время транзита через желудочно-кишечный тракт. Поглощение воды через этилцеллюлозную мембрану способствует растворению лекарства, образуя градиент концентрации между внутренней и внешней стороной оболочки микрогранулы, по которому месалазин диффундирует в постоянный раствор, высвобождаясь в просвет кишки [29–31].

Месалазин с этилцеллюлозным покрытием пролонгированного действия оказывает местный эффект на воспаленный участок кишки. У пациентов в процессе исследования от 18% до 20% дозы месалазина с замедленным высвобождением оседало в тощей кишке, в то время как доставка до толстой кишки составляла 82% препарата (из них примерно 75% в виде интактных микрогранул) в течение первых 7 часов после приема лекарства. При этом ни прием пищи, ни наличие диарейного синдрома, ни изменения pH в просвете кишки не влияли на высвобождение месалазина.

Месалазин с этилцеллюлозным покрытием с пролонгированным высвобождением в дозе до 4 г в сутки использовался для поддержания ремиссии и лечения легкого и умеренно активного ЯК в рамках клинических исследований. Высокие дозы месалазина с пролонгированным высвобождением (3–4 г в день) обычно были более эффективны, чем низкие дозы (от 1,5 до 2 г). При дозировке месалазина 2 или 4 г в день улучшались клинические и эндоскопические показатели у пациентов с активным ЯК, а эффективность терапии не зависела от локализации воспалительного процесса. В дозе 1,5 г в день месалазин с пролонгированным высвобождением был так же эффективен, как сульфасалазин (3 г в день). Длительность ремиссии в течение 1 года у пациентов с ЯК, получающих месалазин пролонгированного действия в дозе 1,5 г в день, была аналогична таковой для сульфасалазина (3 г в день) — 54% против 46%. Ежедневный прием препарата оказался эффективнее, чем плацебо, в плане предотвращения эндоскопических и клинических рецидивов заболевания (64% против 38%). В клиническом исследовании больные панколитом, получавшие активную терапию (2 или 4 г в день) или плацебо, в 61%, 52% и 32% случаев соответственно демонстрировали клиническое улучшение, а при поражении дистальных отделов толстой кишки эффект отмечался у 55%, 62% и 37% пациентов соответственно. При этом строго оценивались эндоскопические критерии достижения ремиссии при лечении месалазином пролонгированного действия. По сравнению с плацебо, доза 4 г в день была значительно ($p < 0,05$) более эффективной, вызывающей клиническую и эндоскопическую ремиссию, в то время как доза 2 г в день была эффективна только с точки зрения эндоскопических параметров. Таблетки месалазина с пролонгированным высвобождением (1,5 г в день) были так же эффективны, как и сульфасалазин (3 г в день), у 109 пациентов с ЯК. Улучшение клинических (62% против 63%) и эндоскопических (79% против 71%) результатов лечения было одинаковым у пациентов, получавших месалазин и сульфасалазин [41, 42].

В исследовании Agesent (опубликованном в виде резюме) сравнивалась эффективность ежедневного приема 4 г месалазина с пролонгированным высвобождением в таблетках или гранулах для пациентов с умеренно активным ЯК. Обе лекарственные формы были эффективны для улучшения клинических и эндоскопических параметров, и не было различий в эффективности между группами [42].

В трех рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследованиях в течение 12 месяцев изучали эффективность месалазина пролонгированного действия (3 [43, 44] или 4 [45] раза в день) для поддержания ремиссии ЯК. Одно исследование [45] было плацебо-контролируемым. В одном случае месалазин пролонгированного действия сравнивался с сульфасалазином [44]. В этих исследованиях принимали участие от 72 до 205 пациентов, из которых от 70% до 84% имели левосторонний процесс. Рецидив заболевания оценивался с использованием симптоматических и эндоскопических параметров, хотя шкалы оценок и используемые параметры различались в каждом исследовании. Все исследования оценивали сохранение ремиссии в течение 1 года. Капсулы месалазина с пролонгированным высвобождением (4 г в день) показали большую эффективность для поддержания ремиссии, чем плацебо [45]. Более того, эффективность терапии не зависела от локализации воспаления. По результатам исследования у 63% пациентов с левосторонним поражением, получавших препарат, отмечалась ремиссия по сравнению с 67% пациентов с панколитом. При поддержании ремиссии доза месалазина с этилцеллюлозным покрытием с пролонгированным высвобождением 1,5 г в день была такой же эффективной, как и сульфасалазин 3 г в день [44]. Хотя 3 г месалазина с пролонгированным высвобождением в день оказались эффективными при оценке ремиссии в течение 1 года по сравнению с ежедневной дозой 1,5 г в другом исследовании, эта разница не была статистически значимой ($p = 0,057$) [43].

Следует отметить, что работы, оценивающие эффективность месалазинов в период обострения заболевания и для поддержания ремиссии, весьма противоречивы. Несмотря на длительный опыт применения препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), данные реальной клинической практики и регистрационных исследований могут различаться. Необходимо провести полный метаанализ имеющегося в настоящее время клинического материала и сформулировать конкретные цели терапии, исходя из существующей концепции «treat to target» («лечение до цели»), оценив таким образом зависимость эффективности месалазинов от оптимальной дозировки, а также особенностей оболочки лекарственного препарата.

Местные формы месалазинов

Непременным условием лечения ЯК любой протяженности является терапия топическими препаратами [32, 33]. Местные формы месалазинов дают в 200 раз более высокие тканевые концентрации, чем те, которых можно достичь с помощью препарата для приема внутрь. Нужно помнить, что распределение в толстой кишке различных лекарственных форм отличается. Жидкая клизма объемом 60–100 мл достигает селезеночного изгиба [34–36], клизма и пена объемом 30–40 мл распределяются в прямой и сигмовидной кишке [37, 38]. Так как препарат из клизмы устремляется в сигмовидную и нисходящую кишку, а в прямой кишке остается лишь 10% введенного количества 5-АСК, приходится сочетать клизмы и свечи [39, 40].

Суппозитории с месалазином успешно используются для лечения пациентов с ЯК и болезнью Крона [59], особенно при поражении прямой кишки [40], и пациентов с солитарными язвами прямой кишки [60]. Наилучшие результаты наблюдаются у больных с дистальным ЯК [61–64]. В этих случаях лечение приводит к значительному уменьшению всех симптомов в течение нескольких дней. Через 6 недель

у большинства пациентов наблюдается полная регрессия симптомов, улучшение эндоскопической и гистологической картины [40]. Различные лекарственные формы суппозиториев (250, 400, 500 и 1000 мг) доступны в разных странах. Суппозитории хорошо удерживаются в прямой кишке, особенно ночью, даже при выраженном проктите, при этом побочных эффектов не отмечается [40]. Это было выявлено у 82–89% пациентов через 4 недели и у 86% — через 6 недель. При сравнении перорального сульфасалазина (3 г в сутки) и перорального сульфацида (1,5 г в сутки) с суппозиториями месалазина 1,5 г в сутки 86% пациентов, получавших суппозитории, находились в ремиссии через 6 недель [61]. Частота ремиссии у пациентов, получавших сульфасалазин и сульфацид, составила 64% и 14% соответственно. Эти первоначальные отличные результаты при применении суппозиториев с месалазином подтверждаются проспективными двойными слепыми плацебо-контролируемыми рандомизированными исследованиями. В первом из этих исследований [62] сообщалось об эффективности 60% в течение 4 недель при использовании небольшой дозы (400 мг в сутки) ацетилированной формы месалазина. Другое исследование [40], в котором использовались неацетилированные суппозитории месалазина по 1,5 г в сутки, показало эффективность у 78,6% пациентов, получавших суппозитории, по сравнению с 7,7% у больных, получавших плацебо; все пациенты должны были находиться в полной клинической и эндоскопической ремиссии, чтобы быть включенными в расчет эффективности.

Согласно клиническим рекомендациям, необходимость в ректальном месалазине составляет 1–2 г в сутки. В данном случае значительно удобнее для применения использование свечей с месалазином в дозировке 1 г. В настоящее время на российском фармакологическом рынке с данной дозировкой имеются свечи месалазина с этилцеллюлозным покрытием. При необходимости комбинированной терапии пероральным месалазином и местной формой препарата, а также для лечения легкой и среднетяжелой формы проктита достаточно использования 1–2 суппозиториев в сутки для достижения клинического и эндоскопического улучшения состояния слизистой оболочки прямой кишки. При этом лишь у 60% пациентов, получающих терапию месалазинами, возможно достижение клинико-эндоскопической ремиссии [66]. Пациентам, не ответившим на терапию месалазинами, необходимо назначать ГКС. Однако имеется большой объем информации о токсичности системных ГКС [46].

Технология ММХ — новая форма пролонгированного высвобождения и доставки

Большое внимание сегодня уделяется таким топическим ГКС, как будесонид с системой доставки ММХ (препарат Кортимент). Технология ММХ позволяет активному веществу равномерно высвобождаться в толстой кишке [47], тем самым сводя к минимуму его всасывание в системный кровоток [48]. Эффективность и безопасность будесонида ММХ при ЯК легкой и умеренной степени впервые были оценены в рандомизированных контролируемых исследованиях [49–51]. Будесонид ММХ в дозе 9 мг был значительно эффективнее, чем плацебо, для индукции клинической и эндоскопической ремиссии (17,9% и 7,4% соответственно) [49, 50]. Что касается безопасности и переносимости, объединенный анализ 5 клинических исследований продемонстрировал сходные показатели в трех группах (27,1%, 24,8% и 23,9% пациентов, получавших будесонид ММХ 9 мг, 6 мг или плаце-

бо соответственно) [51]. Кроме того, этот стероид не увеличивал частоту побочных эффектов, наблюдаемых при терапии ГКС, по сравнению с плацебо (9,6% и 9,8% соответственно) [52]. В другом исследовании изучалась роль будесонида ММХ в качестве дополнительной терапии у пациентов, которым не удалось достигнуть адекватного клинико-эндоскопического ответа на терапию месалазинами ($\geq 2,4$ г в сутки в течение не менее 6 недель) [53]. Пациенты были рандомизированы для получения будесонида ММХ или плацебо. Были выявлены значительные различия между группами с точки зрения достижения клинической и эндоскопической ремиссии (13% и 7,5%, $p = 0,049$), только эндоскопической ремиссии (20% и 12,3%, $p = 0,025$) и гистологической ремиссии (27% и 17,5%, $p = 0,016$) через 8 недель [53]. Метаанализ 15 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил эти данные, показав, что будесонид ММХ 9 мг и месалазин $> 2,4$ г в сутки были эквивалентны для индукции клинической и эндоскопической ремиссии [54]. Кроме того, два обсервационных когортных исследования подтвердили эти данные в реальной клинической практике [55, 56]. В ретроспективном многоцентровом исследовании, включавшем 82 пациента с ЯК легкой и средней степени тяжести, 50% больных, получавших будесонид ММХ, достигли клинической ремиссии и еще 9,8% имели клиническое улучшение [55]. Интересно, что большинство пациентов (66%) получали будесонид ММХ в качестве дополнительного препарата, предполагающего, что комбинированная терапия может быть обоснованным терапевтическим подходом [55]. В многоцентровом проспективном исследовании Danese с соавт. клинические результаты были улучшены среди пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с больными, находившимися на монотерапии будесонидом ММХ [56]. Примечательно, что клинический эффект выявлялся независимо от времени добавления будесонида ММХ после попытки оптимизации дозы месалазина [56]. Кроме того, данные о безопасности были обнадеживающими, так как будесонид ММХ хорошо переносился и менее 25% пациентов сообщили о побочных реакциях [56]. Несмотря на эти многообещающие данные, положение будесонида ММХ среди индукционных агентов остается спорным [57]. Согласно рекомендациям Европейской организации по болезни Крона и колиту (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO), будесонид ММХ следует использовать при левостороннем колите после констатации неэффективности месалазина, в то время как Американская гастроэнтерологическая ассоциация (The American Gastroenterological Association, AGA) предлагает добавлять будесонид ММХ независимо от предшествующей терапии [58]. Основываясь на систематическом обзоре и сетевом метаанализе рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих эффективность будесонида ММХ у пациентов с умеренным ЯК, его можно рассматривать в качестве терапии первой линии или при неэффективности месалазина.

Заключение

Таким образом, месалазины остаются препаратами первой линии лечения больных ЯК легкой и средней степени тяжести. Лечение активного ЯК умеренной степени тяжести должно начинаться с перорального приема месалазина по 4 г в сутки в сочетании с местным месалазином. Наиболее предпочтительными формами месалазинов, с точки зрения эффективности и приверженности к лечению, являются пролонгированные формы месалазинов. Эффективность пролонгированного

месалазина с этилцеллюлозным покрытием сопоставима, а в некоторых случаях и выше, по сравнению с другими месалазинами, которые применяются для лечения ЯК. При отсутствии ответа на терапию пероральными месалазинами в сочетании с любым местными формами, рекомендуется назначение топических (будесонид ММХ) или системных ГКС для достижения терапевтического эффекта [15].

Несмотря на большой клинический опыт применения данной группы препаратов, по сей день продолжается работа над созданием оптимальных форм доставки месалазина ко всем отделам толстой кишки, а также исследования по выбору наиболее рациональных схем терапии ЯК. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Ungaro R., Mehandru S., Allen P. B., Peyrin-Biroulet L., Colombel J. F. Ulcerative colitis // *Lancet*. 2017; 389: 1756-1770.
2. Roda G., Narula N., Pinotti R., Skamnelos K. H., Ungaro R., Burisch J., Torres J., Colombel J. F. Systematic review with meta-analysis: Proximal disease extension in limited ulcerative colitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; 45: 1481-1492.
3. Reinisch W., Sandborn W. J., Bala M., Yan S., Feagan B. G., Rutgeerts P., Radford-Smith G., Xu S., Eisenberg D., Olson A., et al. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis // *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13: 1135-1140.
4. Ramos A., Calvet X., Sicilia B., Vergara M., Figuerola A., Motos J., Sastre A., Villoria A., Gomollón F. IBD-related work disability in the community: Prevalence, severity and predictive factors. A cross-sectional study // *United Eur. Gastroenterol. J.* 2015; 3: 335-342.
5. Yashiro M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer // *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 16389-16397.
6. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R., Ardizzone S., Armuzzi A., Barreiro-de Acosta M., Burisch J., Gece K. B., Hart A. L., Hindryckx P., et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part I: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders // *J. Crohn's Colitis.* 2017; 11: 649-670.
7. Silverberg M. S., Satsangi J., Ahmad T., Arnott D. R., Bernstein C. N., Brant S. R., Caprilli R., Colombel J. F., Gasche C., Geboes K., et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology // *Can. J. Gastroenterol.* 2005; 19 [Suppl. A]: 5A-36A.
8. Satsangi J., Silverberg M. S., Vermeire S., Colombel J. F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications // *Gut.* 2006; 55: 749-753.
9. Truelove S. C., Witts L. J. Cortisone in ulcerative colitis // *BMJ.* 1955.
10. Fumery M., Singh S., Dulai P. S., Gower-Rousseau C., Peyrin-Biroulet L., Sandborn W. J. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: A systematic review // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16: 343-356.
11. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U., Kucharzik T., Molnár T., Raine T., Sebastian S., et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management // *J. Crohn's Colitis.* 2017; 11: 769-784.
12. De Cassan C., Fiorino G., Danese S. Second-generation corticosteroids for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: More effective and less side effects? // *Dig. Dis.* 2012; 30: 368-375.
13. Danese S., Roda G., Peyrin-Biroulet L. Evolving therapeutic goals in ulcerative colitis: Towards disease clearance // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 17: 1-2.
14. Nguyen N. H., Fumery M., Dulai P. S., Prokop L. J., Sandborn W. J., Murad M. H., Singh S. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological agents for management of mild to moderate ulcerative colitis: A systematic review and network meta-analyses // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 3: 742-753.
15. Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Белоусова Е. А., Абдулганиева Д. И., Алексеева О. А., Ачкасов С. И., Валуysких Е. Ю., Варданын А. В., Веселов А. В., Веселов В. В., Головенко О. В., Губонина И. В., Жигалова Т. Н., Кашиников В. Н., Князев О. В., Макачук П. А., Москалев А. И., Нанаева Б. А., Низов А. А., Никитина Н. В., Николаева Н. Н., Павленко В. В., Полуэктова Е. А., Светлова И. О., Тарасова Л. В., Ткачев А. В., Фролов С. А., Хлынова О. В., Чашкова Е. Ю., Шапина М. В., Шептулин А. А., Шифрин О. С., Шукина О. Б. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита // *Колопроктология.* 2019; 18; 4: 7-36. [Ivashkin V. T., Shelygin Yu. A., Belousova Ye. A., Abdulganiyeva D. I., Alekseyeva O. A., Achkasov S. I., Valuyskikh Ye. Yu., Vardanyan A. V., Veselov A. V., Veselov V. V., Golovenko O. V., Gubonina I. V., Zhigalova T. N., Kashnikov V. N., Knyazev O. V., Makarchuk P. A., Moskaev A. I., Nanayeva B. A., Nizov A. A., Nikitina N. V., Nikolayeva N. N., Pavlenko V. V., Poluektova Ye. A., Svetlova I. O., Tarasova L. V., Tkachev A. V., Frolov S. A., Khlynova O. V., Chashkova Ye. Yu., Shapina M. V., Sheptulin A. A., Shifrin O. S., Shchukina O. B. Projekt klinicheskikh rekomendatsiy po diagnostike i lecheniyu yazvennogo kolita [Draft clinical guidelines on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis] *Koloproktologiya.* 2019; 18; 4: 7-36.]
16. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis // *Dig Dis Sci.* 2011; 56: 513-22.
17. Sutherland L., Macdonald J. K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD000543.
18. Regueiro M., Loftus Jr. E. V., Steinhart A. H., Cohen R. D. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials // *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12: 979-994.
19. Ford A. C., Achkar J.-P., Khan K. J., Kane S. V., Talley N. J., et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis // *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 601-616.
20. Ford A. C., Khan K. J., Achkar J. P., et al. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis // *The American journal of gastroenterology.* 2012; 107: 167-176.
21. Kane S. V., Bjorkman D. J. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review // *Rev Gastroenterol Disord.* 2003; 3: 210-218.
22. Feagan B. G., MacDonald J. K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10: CD000543.
23. Feagan B. G., MacDonald J. K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10: CD000544.
24. Raimundo A. N., Evans D. F., Rogers J. et al. Intestinal pH in ulcerative colitis: acute [untreated] and in remission on 5-aminosalicylic acid [5-ASA] // *Gut.* 1992; 33; 1: S63.
25. De Vos M., Verdier H., Achenbach J. et al. Concentration of 5-ASA and Ac-5-ASA in human ileocolonic biopsy homogenates after oral 5-ASA preparations // *Gut.* 1992; 33: 1338-1342.
26. Hanauer S. B. Inflammatory bowel disease // *N Engl J Med.* 1996; 334: 841-848.
27. Yu D. K., Morrill B., Eichmeier L. S., et al. Pharmacokinetics of 5-aminosalicylic acid from controlled-release capsules in man // *Eur J Clin Pharmacol.* 1995; 48: 273-277.
28. Wilding I. R., Kenyon C. J., Hooper G. Gastrointestinal spread of oral

- prolonged-release mesalazine microgranules [Pentasa] dosed as either tablets or sachet // *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 163-169.
29. *Small R. E., Schraa C. C.* Chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical applications of mesalamine for the treatment of inflammatory bowel disease // *Pharmacotherapy.* 1994; 14: 385-398.
30. *Rasmussen S. N., Bondesen S., Hvidberg E. F., et al.* 5-Aminosalicylic acid in slow-release preparation: bioavailability, plasma level, and excretion in humans // *Gastroenterology.* 1982; 83: 1062-1070.
31. *Stolk L. M., Rietbroek R., Wiltink E. H., et al.* Dissolution profiles of mesalazine for mutations in vitro // *Pharm Weekbl Sci.* 1990; 12: 200-204.
32. *Dignass A., Lindsay J. O., Sturm A., et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: current management // *J Crohns Colitis.* 2012; 6: 991-1030.
33. *Kornbluth A., Sachar D. V.* Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee // *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 501-523.
34. *Campieri M., Corbelli C., Gionchetti P., et al.* Spread and distribution of 5-ASA colonic foam and 5-ASA enemas in patients with ulcerative colitis // *Dig Dis Sci.* 1992; 37: 1890-1897.
35. *Chapman N. J., Brawn M. L., Phillips S. F., et al.* Distribution of mesalamine enemas in patients with active distal ulcerative colitis // *Mayo Clin Proc.* 1992; 67: 245-248.
36. *Nymann-Pantelidis M., Nilsson A., Wagner Z. G., Borga O.* Pharmacokinetics and retrograde colonic spread of budesonide enemas in patients with distal colitis // *Aliment Pharmacol Ther.* 1994; 8: 617-622.
37. *Brown J., Haines S., Wilding I. R.* Colonic spread of three rectally administered mesalazine [Pentasa] dosage forms in healthy volunteers as assessed by gamma scintigraphy // *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; 11: 685-691.
38. *Wilding I. K., Kenyan C. J., Chauhan S., et al.* Colonic spreading of a non-chloro fluorocarbon mesalazine rectal foam enema in patients with quiescent ulcerative colitis // *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9: 161-166.
39. *Van Bodegraven A. A., Boer R. O., Lourens J., et al.* Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis // *Aliment Pharmacol Ther.* 1996; 10: 327-332.
40. *Williams C. N., Haber G., Aquino J. A.* Double-blind, placebo-controlled evaluation of 5-ASA suppositories in active distal proctitis and measurement of extent of spread using ^{99m}Tc-labelled 5-ASA suppositories // *Dis Sci.* 1987; 32: 71-75.
41. *Munakata A., Yoshida Y., Muto T., et al.* Double-blind comparative study of sulfasalazine and controlled-release mesalazine tablets in the treatment of active ulcerative colitis // *J Gastroenterol.* 1995; 30 Suppl. 8: 108-111.
42. *Farup P. G., Oddsson E., Hinterleitner T.* Mesalamine 4 g prolonged release granules b.i.d. and q.i.d. versus tablets q.i.d. formild/moderateulcerativecolitis [abstract] // *Gastroenterology.* 1999; 116 (2): A713.
43. *Fockens P., Mulder C. J. J., Tytgat G. N. J., et al.* Comparison of the efficacy and safety of 1.5 compared with 3.0 g oral slow-release mesalazine [Pentasa] in the maintenance treatment of ulcerative colitis // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995; 7: 1025-1030.
44. *Mulder C. J., Tytgat G. N. J., Weterman I. T., et al.* Double-blind comparison of slow-release 5-aminosalicylate and sulfasalazine in remission maintenance in ulcerative colitis // *Gastroenterology.* 1988; 95: 1449-1453.
45. *Miner P., Hanauer S., Robinson M., et al.* Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis // *Dig Dis Sci.* 1995; 40: 296-304.
46. *Hanauer S. B., Sandborn W. J., Kornbluth A., Katz S., Safdi M., Woogen S., Regalli G., Yeh C., Smith-Hall N., Ajayi F.* Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day [800 mg tablet] for the treatment of moderately active ulcerative colitis: The ASCEND II trial // *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 2478-2485.
47. *Angelucci E., Malesci A., Danese S.* Budesonide: Teaching an old dog new tricks for inflammatory Bowel disease treatment // *Curr. Med. Chem.* 2008; 15: 2527-2535.
48. *Hoy S. M.* Budesonide MMX®: A review of its use in patients with mild to moderate ulcerative colitis // *Drugs.* 2015; 75: 879-886.
49. *Sandborn W. J., Travis S., Moro L., Jones R., Gauttill T., Bagin R., Huang M., Yeung P., Ballard E. D.* Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: Results from the CORE I study // *Gastroenterology.* 2012; 143: 1218-1226.
50. *Travis S. P. L., Danese S., Kupcinskas L., Alexeeva O., D'Haens G., Gibson P. R., Moro L., Jones R., Ballard E. D., Masure J., et al.* Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: Results from the randomised CORE II study // *Gut.* 2014; 63: 433-441.
51. *Sandborn W. J., Danese S., D'Haens G., Moro L., Jones R., Bagin R., Huang M., David Ballard E., Masure J., Travis S.* Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: Pooled analysis of two phase 3 studies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 41: 409-418.
52. *Lichtenstein G. R., Travis S., Danese S., D'Haens G., Moro L., Jones R., Huang M., Ballard E. D., Bagin R., Hardiman Y., et al.* Budesonide MMX for the induction of remission of mild to moderate ulcerative colitis: A pooled safety analysis // *J. Crohn's. Colitis.* 2015; 9: 738-746.
53. *Rubin D. T., Cohen R. D., Sandborn W. J., Lichtenstein G. R., Axler J., Riddell R. H., Zhu C., Barrett A. C., Bortey E., Forbes W. P.* Budesonide multimatrix is efficacious for mesalamine-refractory, mild to moderate ulcerative colitis: A randomised, placebo-controlled trial // *J. Crohn's Colitis.* 2017; 11: 785-791.
54. *Bonovas S., Nikolopoulos G. K., Piovani D., González-Lorenzo M., Pantavou K., Lytras T., Peyrin-Biroulet L., Danese S.* Comparative assessment of budesonide-MMX and mesalamine in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: A systematic review and network meta-analysis // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019; 85: 2244-2254.
55. *Macconi G., Mezzina N., Landi S., Grillo S., Bezzio C., Bosani M., Pastorelli L., Dell'Era A., Chibbar R., Carmagnola S., et al.* Use, effectiveness and tolerability of budesonide-MMX in ulcerative colitis: A real-life experience // *United Eur. Gastroenterol. J.* 2019; 7: 1164-1170.
56. *Danese S., Hart A., Dignass A., Fiorino G., Louis E., Bonovas S., D'Haens G., Dotan I., Rogler G., Paridaens K., et al.* A multicentre prospective cohort study assessing the effectiveness of budesonide MMX® [Cortiment MMX®] for active, mild-to-moderate ulcerative colitis // *United Eur. Gastroenterol. J.* 2019; 7: 1171-1182.
57. *Magro F., Estevinho M. M.* Moving from efficacy to effectiveness: Budesonide multimatrix in ulcerative colitis // *United Eur. Gastroenterol. J.* 2019; 7: 1153-1155.
58. *Ko C. W., Singh S., Feuerstein J. D., Falck-Ytter C., Falck-Ytter Y., Cross R. K., Crockett S., Feuerstein J., Flamm S., Inadomi J., et al.* AGA clinical practice guidelines on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis // *Gastroenterology.* 2019; 156: 748-764.
59. *Williams C. N.* Clinical experience with 5-amino-salicylate preparations in inflammatory bowel disease—a review // *Can J Gastroenterol.* 1987; 1: 28-32.
60. *Malatjalian D. A., Williams C. N.* 5-ASA therapy in the solitary rectal ulcer syndrome. Report of three patients // *Can J Gastroenterol.* 1988; 2: 18-21.
61. *Klotz U., et al.* Therapeutic efficacy of sulfasalazine and its metabolites in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease // *N Engl J Med.* 1980; 303: 1499.
62. *Van Hees P. A. M., et al.* Active therapeutic moiety of sulphasalazine [letter] // *Lancet.* 1978; 1: 277.
63. *Maier K., et al.* Colitis ulcerosa. Prüfung eines neu entwickelten Aktivitätsindex im Rahmen einer Therapiestudie mit Mesalazin // *Fortschr Med.* 1987; 105: 61-65.
64. *Campieri M., et al.* 2nd International Conference-Trends in IBD Therapy. Alberta, Canada, April, 1988.
65. *Clemett D., Markham A.* Prolonged-release mesalazine: a review of its therapeutic potential in ulcerative colitis and Crohn's disease // *Drugs.* 2000; 59; 4: 929-956.
66. *Ford A. C., Achkar J. P., Khan K. J., et al.* Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis // *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 601-616.



Пентаса®

месалазин

Язвенный колит под контролем^{1,2}

Действует на всем
протяжении кишечника^{3,4},
вне зависимости
от локализации процесса

Эффективный результат
и при снижении кратности
приёма до 1-2 раз в сутки^{1-3, 5}



Эффективная индукция и поддержание ремиссии язвенного колита

¹ Dignass A. et al. Symptoms resolution and clinical remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: analysis of the PODIUM trial. ECCO 2013 P360.

² Nagahori M. et al. Real life results in using 5-ASA for maintaining mild to moderate UC patients in Japan, a multi-center study, OPTIMUM Study. BMC Gastroenterology (2017) 17:47.

³ Bokemeyer B. et al. Mesalazine in left-side ulcerative colitis: Efficacy analyses from the PODIUM trial on maintenance of remission and mucosal healing. Journal of Crohn's and Colitis. 2012; 6:476-482.

⁴ Leyer P.H. et al. Delivery and fate of oral mesalamine microgranules within the human intestine. Gastroenterology. 1995;108(5):1427-33.

⁵ Инструкция по применению препарата Пентаса®.

IgA-нефропатия и целиакия: патогенетическая взаимосвязь заболеваний и возможности безглютеновой диеты

М. Е. Манцаева*

А. Г. Борисов*, **, кандидат медицинских наук

М. А. Смирнова*, кандидат медицинских наук

А. А. Стремоухов*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

* ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

** ФГБУ ГВКГ им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва, Россия

Резюме. По данным мировой литературы IgA-нефропатия чаще всего рассматривается как идиопатическая форма первичного гломерулонефрита, однако в ряде случаев заболевание может носить вторичный характер и быть патогенетически связанным с патологией печени (цирроз любой этиологии), легких (саркоидоз и др.), системными и аутоиммунными заболеваниями (геморрагический васкулит, системная красная волчанка и др.), а также с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия). В контексте возможного улучшения исходов нефропатии, а также новых терапевтических подходов особое внимание вызывает ассоциация IgA-нефропатии с целиакией, принимая во внимание имеющиеся данные о потенциальных патогенетических связях между этими заболеваниями, где глютен у части пациентов, по-видимому, является триггерным фактором в развитии гломерулонефрита. По данным мировой литературы распространенность целиакии в общей популяции составляет 0,5-1% в зависимости от географического региона и увеличивается до 4% у пациентов с IgA-нефропатией. Влияние целиакии на клиническое течение IgA-нефропатии, изучение возможных патогенетических механизмов взаимосвязи, перспективы и возможности аглютеновой диеты в лечении IgA-нефропатии определяют актуальность темы обзора.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, целиакия, безглютеновая диета, хронический гломерулонефрит.

Для цитирования: Манцаева М. Е., Борисов А. Г., Смирнова М. А., Стремоухов А. А. IgA-нефропатия и целиакия: патогенетическая взаимосвязь заболеваний и возможности безглютеновой диеты // Лечащий врач. 2021; 8 (24): 18-24. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.003

IgA nephropathy and celiac disease: pathogenetic relationship of diseases and the possibility of a gluten-free diet

М. Е. Mantsaeva*, А. Г. Borisov*, **, М. А. Smirnova*, А. А. Stremouhov*, ¹

* Russian Medical Academy of continuous education, Moscow, Russia

** Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract. According to the world literature IgA nephropathy is most often considered as an idiopathic form of primary glomerulonephritis, however, in some cases, the disease can be secondary and pathogenetically associated with liver diseases (cirrhosis of any etiology), lung diseases (sarcoidosis, etc.), systemic and autoimmune diseases (hemorrhagic vasculitis, systemic lupus erythematosus, etc.), as well as inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis, celiac disease). In the context of possible improvement in the outcomes of nephropathy, as well as new treatment methods the association of IgA nephropathy with celiac disease is particularly noteworthy. There is evidence of potential pathogenetic links between these diseases, where gluten in some patients is probably a trigger factor in the development of glomerulonephritis. According to the world literature, the prevalence of celiac disease in the general population is 0,5-1%, depending on the geographical region, and increases to 4% in patients with IgA nephropathy. The influence of celiac disease on the clinical course of IgA nephropathy, the study of possible pathogenetic mechanisms of the relationship, the prospects and possibilities of the gluten-free diet in the treatment of IgA nephropathy determine the relevance of the review topic.

Keywords: IgA nephropathy, celiac disease, gluten-free diet, chronic glomerulonephritis.

For citation: Mantsaeva M. E., Borisov A. G., Smirnova M. A., Stremouhov A. A. IgA nephropathy and celiac disease: pathogenetic relationship of diseases and the possibility of a gluten-free diet // Lechaschy Vrach. 2021; 8 (24): 18-24. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.003

¹ Контактная информация: astremo@bk.ru

IgA-нефропатия (IgAN) — это морфологическая форма хронического гломерулонефрита, характеризующаяся пролиферацией мезангиальных клеток, увеличением мезангиума иммунных комплексов (ИК), содержащих преимущественно IgA, C3-фракцию комплемента, в меньшей степени IgG и IgM [1]. В настоящее время IgAN является самой распространенной формой первичного гломерулонефрита во всем мире и одной из главных причин терминальной почечной недостаточности [2]. Диагноз IgAN выставляется в 25-50% наблюдений при проведении прижизненного морфологического исследования почек [2, 3]. В североамериканских и европейских когортах соотношение мужчин и женщин среди пациентов составляет 2:1, пик заболеваемости приходится на второе и третье десятилетия жизни [4]. В качестве инициирующего заболевание фактора рассматривается продукция «патогенного» IgA с последующим формированием иммунных комплексов, имеющих повышенное сродство к мезангиальным клеткам почечных клубочков, что в последующем приводит к формированию депозитов IgA в мезангиуме. Следующим этапом в развитии IgAN является взаимодействие IgA1-депозитов с клетками мезангиума, в результате чего происходит их пролиферация и увеличенный синтез мезангиального матрикса. Взаимодействие ИК, содержащих aberrantный IgA1, с рецепторами на мезангиальных клетках ведет к воспалительным и фибротическим изменениям, которые проявляются увеличением секреции компонентов экстрацеллюлярного матрикса и провоспалительных цитокинов, а также экспрессией специфических рецепторов к IgA1 [5, 6]. У большинства пациентов с IgAN (70-80%) в мезангиуме выявляется депонирование сывороточного IgA1, имеющего дефект галактозилирования. Агалактозилированные О-гликаны выступают как аутоантигены, в ответ на которые продуцируются антигликановые антитела класса IgG. Образовавшиеся крупные IgA-содержащие макромолекулы неэффективно выводятся из циркуляции за счет ретикуло-эндотелиальной системы, в результате чего фильтруются и депонируются в мезангиуме почечных клубочков [7, 8]. Прямое действие иммунных комплексов на мезангиальную ткань вместе с повышенной активностью провоспалительных и профибротических медиаторов ведет не только к развитию

мезангиальной пролиферации, но и повреждению подоцитов и эпителия проксимальных канальцев, что морфологически проявляется сегментарным склерозом, а клинически — увеличением уровня протеинурии (ПУ), снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышением цифр артериального давления (АД) [5]. Клинические проявления, ответ на проводимую терапию и прогноз крайне вариабельны: от изолированной бессимптомной микрогематурии до быстропрогрессирующего гломерулонефрита [9, 10]. Гематурия разной степени выраженности (в 40-50% случаев макрогематурия) может быть изолированной или сочетаться с протеинурией. ПУ обычно небольшая (< 1 г/сут), изолированной бывает редко, однако возможно развитие выраженной ПУ с формированием нефротического синдрома на разных стадиях заболевания. Артериальная гипертензия чаще наблюдается при высокоактивном течении гломерулонефрита в дебюте или при обострении нефрита, а также развивается при формировании нефросклероза. Повышение уровня IgA в сыворотке крови отмечается более чем в 50% случаев и, как правило, не коррелирует с тяжестью болезни [3, 11]. Диагноз заболевания устанавливается на основании прижизненного морфологического исследования почек с применением иммунофлюоресцентного исследования (основа диагностики IgAN) и электронной микроскопии. Специфического (этиологического) лечения первичной IgAN в настоящее время не существует, основная цель терапии — отсрочить начало заместительной почечной терапии [3]. Опубликовано достаточно работ, указывающих на положительное воздействие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АПГ) у больных IgA-нефропатией. Эти препараты в основном приводят к снижению выраженности ПУ и замедляют прогрессирование хронической почечной недостаточности [12, 13].

Пациентам с персистирующей ПУ > 1 г/сут, несмотря на 3-6-месячное оптимальное поддерживающее лечение иАПФ/БРА (блокаторами рецепторов ангиотензина II), а также адекватный контроль АД и СКФ более 50 мл/мин/1,73 м², предлагается проведение 6-месячного курса монотерапии кортикостероидами. При отсутствии ответа на монотерапию тактика дальнейшего иммуносупрессивного лечения не опре-

делена, соответствующие рандомизированные клинические исследования не проводились.

У больных с IgAN при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² предлагается не использовать иммуносупрессивные препараты за исключением случаев IgA-нефропатии с полулуниями и быстрым снижением функции почек [3]. Клинические проявления IgAN не отличаются при идиопатическом и вторичном вариантах заболевания, в этой связи дифференциальная диагностика этих форм базируется на исключении всех возможных вторичных причин развития IgAN, к которым относятся заболевания печени, легких и бронхов, злокачественные новообразования, инфекции и паразитарные заболевания, системные и аутоиммунные заболевания, патология кишечника (в том числе целиакия) [3].

В работе В. А. Добронравова и соавт. (2019) представлено первое крупное когортное национальное исследование, которое позволило получить детальные сведения о клинко-морфологических и прогностических аспектах IgAN в российской популяции. Данные свидетельствуют о том, что IgAN в России, как и других регионах мира, является наиболее частой патологией, выявляемой при детальной клинко-морфологической диагностике. Средняя за период исследования частота новых случаев IgAN среди всех индикаторных биопсий и морфологически подтвержденных первичных иммунных гломерулопатий составила 20,5% и 31,7% соответственно, а доля вновь выявленных случаев болезни достигла 41,5% (в период с 2014 по 2019 гг.), представляя почти каждый четвертый случай среди биопсий почки, выполненных по всем показаниям. Нельзя исключить действие внешних, популяционных факторов, которые могут быть связаны с изменением образа жизни населения. Высокая доля воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных IgAN (48%) требует дополнительных исследований, сфокусированных на уточнении нозологических форм, влияния пищевых факторов, которые могут лежать в основе характерных для IgAN изменений иммунной системы слизистых оболочек ЖКТ, и влияния этих факторов на клиническое течение IgAN [14].

В контексте возможного улучшения исходов нефропатии и новых терапевтических подходов особый интерес вызывает IgAN как расстройство, связанное с нарушениями обмена глутена.

Интерес гастроэнтерологов и нефрологов к сочетанию целиакии и IgAN в последние десятилетия значительно возрос. Почки могут вовлекаться в патологический процесс при целиакии как в связи с тяжелыми метаболическими нарушениями, так и в качестве ассоциированного заболевания [15]. В мировой литературе имеются данные о различных вариантах поражения почек у пациентов с целиакией, включая IgA-нефропатию, диабетическую нефропатию, мембранозную нефропатию, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, нефротический синдром, связанный с мальабсорбцией, оксалатную нефропатию и ассоциацию целиакии с хронической болезнью почек и терминальной почечной недостаточностью [16]. К. Wijanprasecha и соавт. (2016) проведен систематический обзор, который продемонстрировал риск развития заболеваний почек у больных целиакией. Анализ показал, что такие пациенты имеют повышенный риск развития IgAN, диабетической нефропатии, терминальной почечной недостаточности по сравнению с теми, кто хорошо переносит глютен. Относительный риск IgAN составил 2,62 (95% ДИ 1,27-5,42). Относительный риск терминальной стадии почечной недостаточности составил 2,57 (95% ДИ 2,03-3,24). Для диабетической нефропатии относительный риск составил 1,49 (95% ДИ 1,09-2,02) [17].

Целиакия: особенности клинического течения у взрослых

Целиакия — заболевание тонкой кишки аутоиммунной природы, характеризующееся развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки в ответ на введение глютена — белка злаковых, содержащегося в пшенице, ржи и ячмене, у лиц, генетически предрасположенных к данному заболеванию [18, 19]. По мере изучения этой патологии стало ясно, что спектр клинических проявлений целиакии достаточно широк, начиная от отсутствия каких-либо симптомов и заканчивая выраженным синдромом нарушенного всасывания в кишечнике [20]. И хотя длительное время целиакия считалась болезнью детского возраста, в настоящее время целиакия у детей и взрослых рассматривается как единое заболевание.

Клинические проявления целиакии у взрослых можно разделить на два типа: классический с преобладающим симптомом в виде диареи и скрытый, при

котором желудочно-кишечные симптомы не выступают на первый план. Последняя группа включает пациентов с внекишечными симптомами целиакии, может проявляться аутоиммунными заболеваниями или злокачественными поражениями. Этот клинический тип включает также бессимптомное течение и выявляется при скрининговых исследованиях. Классическая форма целиакии чаще встречается у детей, в то время как у взрослых чаще выявляют малосимптомные и атипичные формы.

Анализ литературы показывает, что целиакия может проявляться в разных возрастных периодах. У части больных она дебютирует в возрасте старше 50 лет и характеризуется широким спектром клинических симптомов — от классических, с синдромом нарушенного всасывания II или III степени тяжести, до атипичных, проявляющихся отдельными симптомами поражения того или иного органа или системы [21]. В последних случаях заболевание обычно проявляется внекишечными симптомами, например, железодефицитной анемией, остеопенией или остеопорозом, аллергическими заболеваниями, бесплодием, психическими и неврологическими расстройствами и другой патологией [22]. Предлагается выделять потенциальную форму целиакии, которая по существу является предболезнью. Для нее характерно повышение титра антигладинановых антител, антител к эндомиозию и тканевой трансглутаминазе при сохранении нормальной структуры слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) и отсутствии клинических симптомов нарушенного всасывания. Сущность этой формы еще окончательно не определена, но признается реальной в связи с очень высоким риском появления клинико-морфологических признаков целиакии в дальнейшем [23].

Диагностика целиакии у взрослых достаточно сложна, особенно это касается скрытых форм, которые встречаются гораздо чаще манифестных. Идентификация заболевания основывается на результатах клинического обследования, положительных серологических тестах, эндоскопическом и морфологическом исследованиях [24]. В СОТК в ответ на прямое токсическое воздействие глютена происходит сдвиг трансформации межэпителиальных Т-лимфоцитов в естественные киллеры, изменяется фенотип энтероцитов и активируются дендритные клетки, усиливается продукция ИЛ-15, который повышает распознавание белко-

вых молекул. Развитие адаптивного ответа связано с антигенспецифической активацией Т-лимфоцитов, провоспалительными цитокинами, повреждающими эпителиоциты слизистой оболочки кишки, в результате к выработке специфических антител стимулируются В-лимфоциты: к глиадину, тканевой трансглутаминазе, деамидированным пептидам глиадина, структурам СОТК (кальретикулину, эндомиозию). Антитела различной специфичности из ткани и локальных иммунных органов попадают в системную циркуляцию и выявляются в сыворотке крови при иммунологических исследованиях. Антитела IgA к тканевой трансглутаминазе и эндомиозию обладают высокой чувствительностью и специфичностью — 98% и 98% против 95% и 99% соответственно. Антитела IgA к деамидированным пептидам глиадина уступают в этом отношении: чувствительность и специфичность соответствует 88% и 90%. В настоящее время исследования антител IgA или IgG против собственного глиадина не проводятся, так как не являются ни чувствительными, ни специфичными для целиакии [25]. Диагноз целиакии наряду с положительными результатами серологии должен подкрепляться данными гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, полученных при эндоскопии, что считается «золотым стандартом». При эндоскопии отмечаются фестончатые складки и их уплощение, трещины, мозаичность рисунка. При морфологическом исследовании биоптатов, полученных при биопсии нескольких зон средней и дистальной трети двенадцатиперстной кишки, проксимального отдела тонкой кишки, основными критериями являются гиперрегенераторная атрофия (укорочение ворсинок или даже полное «облысение» слизистой, удлинение крипт), выраженная лимфоплазматическая инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки [23]. Диагноз целиакии обычно устанавливается при обнаружении атрофии ворсинок, т. е. на третьей стадии по Marsh. В то же время необходимо учитывать, что у многих больных целиакией имеет место глютенчувствительное воспаление проксимального отдела тонкой кишки без атрофии ворсинок [26].

Основным и единственным методом лечения целиакии является строгое соблюдение безглютеновой диеты (БГД) всю жизнь. Примерно у 80% больных улучшение состояния наблюдается

после перехода на БГД через несколько недель. У других улучшение наступает более медленно, в течение 2 и более месяцев. Одним из критериев эффективности лечения больных целиакией считается снижение уровня антиглиадиновых антител, антител к эндомизию и тканевой трансглутаминазе под влиянием БГД. Гистологическая картина слизистой оболочки тонкой кишки нормализуется обычно через 3–6 месяцев [27]. Следует подчеркнуть, что гиперчувствительность к глютену у больных целиакией сохраняется в течение всей жизни. Прогноз глютенковой энтеропатии в значительной степени зависит от возможности возникновения при этом заболевания рака кишечника. При несоблюдении БГД у больных целиакией в 40–100 раз по сравнению с популяцией в целом повышается риск развития рака или лимфомы толстой кишки. Нелеченая целиакия у большинства больных приводит к тяжелому синдрому мальабсорбции и смерти от прогрессирующей дистрофии или интеркуррентных инфекций [28].

Что объединяет IgAN и целиакию?

IgA, который доминирует в мезангиальных отложениях при IgAN, вырабатывается в основном мукоза-ассоциированной лимфоидной тканью (mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)) и является наиболее преобладающим иммуноглобулином в слизистых оболочках [29]. Известно, что основным клиническим признаком IgAN является появление гематурии различной степени выраженности, часто совпадающей с инфекцией верхних дыхательных путей, поэтому изначально интерес был сосредоточен на орофарингеальной и тонзиллярной ассоциированной лимфоидной ткани. Однако уже тогда сообщалось об ассоциации IgAN с кишечными расстройствами [30]. Было продемонстрировано, что пациенты с целиакией и воспалительными заболеваниями кишечника имеют повышенную частоту встречаемости IgAN [31]. На экспериментальных моделях IgAN предполагалось, что пищевые аллергены, в частности глютен, могут играть определенную роль в развитии IgAN [32]. В связи с тем, что патогенетические связи между IgAN и целиакией в тот момент были недостаточно доказаны, роль воспаления миндалин представлялась более актуальной в патогенезе IgAN, в том числе для оправдания тонзиллэктомии как метода эрадикации антигенов и лимфоидной ткани, продуцирующих IgA. При этом

роль кишечника и MALT в развитии IgAN была затенена и не рассматривалась в течение нескольких десятилетий [33]. Недавние исследования заставили ученых пересмотреть старые теории о роли дисрегулируемой MALT, в которых генетическая предрасположенность, дисбактериоз кишечника и реакция на пищевые компоненты могут играть определенную роль в развитии и прогрессировании IgAN [34]. Emansipator и соавт. (1983) впервые изучили влияние пищевых антигенов на мышиную модель IgAN и обнаружили, что отложение IgA может быть индуцировано добавлением в рацион экзогенных антигенов, включая овальбумин, ферритин селезенки лошади и бычий γ -глобулин, что подразумевает связь между пероральной иммунизацией, потерей пероральной толерантности, образованием ИК и отложением IgA [32].

Сорро и соавт. (1989) изучали влияние глютена и его субкомпонента — глиадина на развитие отложений IgA в почечных клубочках у мышей BALB/c. Мыши с рождения были помещены на БГД. Позже часть мышей продолжали кормить теми же продуктами, часть перевели на глютенсодержащую диету, остальных — на диету с повышенным содержанием глиадина. Мыши, которые находились на глютенсодержащей и обогащенной глиадином диетах, демонстрировали повышенный уровень антиглиадиновых антител в сыворотке и в клубочковых депозитах, значительно большее отложение IgA, что указывает на участие глиадина в формировании иммунных отложений [35]. Позже этими же авторами выдвинута гипотеза о существовании тесной взаимосвязи между заболеваниями кишечника и IgAN. Суть ее заключалась в том, что нарушенная иммунологическая толерантность могла способствовать аномальному ответу на микробиоту, приводя к нарушению целостности кишечного барьера, в том числе к увеличению абсорбции пищевых аллергенов и бактериальных токсинов, приводящему к активации MALT и субклиническому воспалению кишечника. Это могло вызвать аномальный ответ на пищевые аллергены или условно-патогенную флору, который сопровождался синтезом aberrантно гликозилированных полимеров IgA1, попадавших в конечном счете в кровоток и откладывавшихся в почках в составе депозитов [36]. В контексте данной гипотезы было изучено влияние БГД и диеты с исключением мяса и яиц. Исследование было неконтролируемым, период наблюдения составлял от года до четырех лет. В группу входили 29 пациентов с диагностированной IgAN, у которых отмечалась персистирующая гематурия, ПУ и высокий уровень IgA без клинических признаков целиакии. Через 6 месяцев соблюдения БГД у всех пациентов зафиксированы нормальные уровни IgA и избирательно большее снижение подкласса IgA2, свидетельствующее о том, что источником IgA являются слизистые. Колебаний IgA не наблюдалось во время диеты, исключающей другие пищевые компоненты, такие как мясо или яйца. Помимо снижения IgA, отмечалось уменьшение ПУ и гематурии в течение года, однако уровень креатинина, СКФ, скорость прогрессирования хронической болезни почек оценены не были [36]. Исследования *in vitro* также предполагали оценку вклада глиадина. Было обнаружено, что глиадин связывается с мезангиальными клетками посредством лектиновых (сахарозависимых) взаимодействий. Данные связи вызывают активацию мезангиальных клеток и выработку цитокинов (ФНО- α и простагландин E2) в той же степени, что и полимерный IgA [37]. Обнаружение антиглиадиновых антител, которое коррелировало с повышенным уровнем IgA в сыворотке крови больных IgAN, объяснялось гиперреактивностью IgA-продуцирующих В-клеток, ассоциированных с атрофией слизистой оболочки. Кроме того, обнаружались антитела к эндомизию IgA и IgG. Эти исследования показали роль пищевых антигенов, в частности глиадина, в развитии IgAN: они способны откладываться в составе депозитов IgA в мезангии почек, причем IgA способны фиксироваться на мезангиальных клетках, образуя лектиновые связи, опосредованные глиадином [38, 39]. Согласно одной серии наблюдений, которая включала 223 пациента, у 4% с IgAN была диагностирована целиакия согласно данным медицинской документации или диагноз устанавливался в период клинического наблюдения. К слову, предполагаемая распространенность целиакии в популяции — 0,5–1% [40].

Ранее были выявлены противоречия данных о связи между IgAN и субклинической целиакией, так как диагноз был выставлен на основании серологических тестов, где за основу были взяты антитела к глиадину. Несмотря на то, что глиадин является антигеном, ответственным за развитие целиакии, антитела к нему не являются специфическими и могут повышаться при других заболеваниях,

таких как аутоиммунный гепатит, билиарный цирроз, и других воспалительных заболеваниях кишечника, при этом повышение антител к глиадину может наблюдаться у здоровых людей. Поэтому на сегодняшний день чувствительными и специфичными серологическими маркерами целиакии являются антитела к эндомизию и тканевой трансглутаминазе. Актуальная гипотеза о потенциально патогенетических связях между IgAN и целиакией заключается в том, что усиленный или чрезмерный воспалительный ответ на глютен вызывает повышенную кишечную проницаемость, что приводит к высвобождению антигенов в системный кровоток, стимулируя выработку дегликозилированного IgA, который в свою очередь откладывается в мезангии [41].

Повышенная проницаемость кишечника с нарушением плотных соединений эпителиальных клеток, возможно, вследствие повышенной чувствительности к антигенам при IgA-нефропатии или другим триггерам, включая стресс, инфекцию или химическое повреждение, приводит к увеличению абсорбции пищевых антигенов, включая глютен, из просвета кишечника. Апикальный и базолатеральный ретротранспорт пищевых антигенов через кишечный барьер происходит в сочетании с секреторным IgA. Глютеновые пептиды интактно проникают в подслизистую оболочку тонкой кишки, где фермент трансглутаминаза-2, также называемый тканевой трансглутаминазой, дезамидирует их. Дезамидированный глиадин поглощается антиген-презентирующими клетками (дендритными клетками или макрофагами) и взаимодействует с CD4⁺ Т-лимфоцитами. Это приводит к клеточному (Th₁) иммунному ответу с продукцией провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α (ФНО), интерферон-γ (ИФН-γ), который вызывает атрофию слизистой оболочки, апоптоз эпителиальных клеток и дальнейшее увеличение проницаемости кишечника; и к гуморальному (Th₂) иммунному ответу, который приводит к продукции антител В-лимфоцитами, находящимися в MALT, включая антитела IgA и IgG к глиадину и тканевой трансглутаминазе. Антитела IgA к глиадину высвобождаются в кровоток и образуют ИК с растворимым рецептором CD89 (sCD89) и глиадином. В конечном счете иммунные комплексы IgA откладываются в мезангии, что приводит к усилению экспрессии рецептора трансферрина и тканевой трансглутаминазы-2, активации мезангиальных клеток, продукции

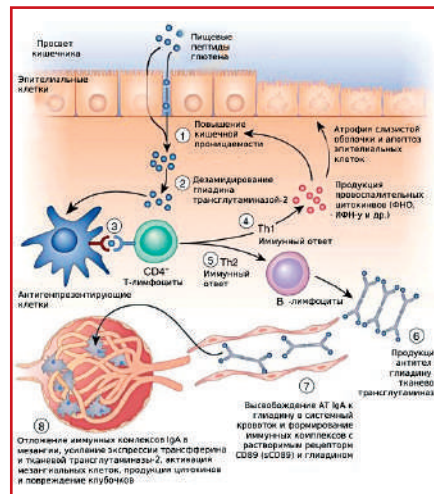


Рис. Потенциальная патогенетическая связь между IgAN и целиакией. Адаптировано из [41] / Potential pathogenetic link between IgA nephropathy (IgAN) and celiac disease. Adapted from [41]

цитокинов и повреждению клубочков (рис.) [41, 42].

Аргумент против этой гипотезы состоит в том, что до настоящего времени не было убедительных доказательств того, что пищевые антигены могут быть обнаружены в циркулирующих иммунных комплексах или в биоптатах клубочков у человека [41]. Однако на основании данной гипотезы К. Rapista и соавт. (2015) провели экспериментальное исследование, в котором использовали двойную трансгенную мышиную модель IgAN (a1KI-CD89), экспрессирующую человеческий IgA1 и CD89. Комплексы IgA1–CD89 образовывались и откладывались в мезангии, вызывая гематурию, ПУ и снижение почечной функции. Для данного фенотипа требовалось взаимодействие IgA1–CD89 с другими рецепторами IgA1, трансферрином-1 (TfR1/CD71) и трансглутаминазой-2 – ферментом, который усиливает отложение комплексов и участвует в других моделях почечного фиброза. Мыши на протяжении трех поколений получали БГД с целью развития чувствительности к глютену. Это привело к уменьшению, хотя и не полному отсутствию, мезангиального IgA1, уменьшению экспрессии трансферрина-1 и трансглутаминазы-2, уменьшению клубочковой воспалительной клеточной инфильтрации (CD11b⁺ и CD3⁺ клетки), уменьшению гематурии и снижению числа комплексов IgA1–sCD89 в сыворотке крови и биоптатах почек. Воздействие глютена у этих сенсibilизированных мышей приводило к повреждению кишечника, проявля-

ющемся воспалением и атрофией ворсинок, повышением числа комплексов IgA1–sCD89, мезангиальным отложением IgA1 и повышением сыровоточных антител IgA1 к глиадину, что коррелировало с уровнем ПУ. Интересно, что была также обнаружена корреляция между уровнем антиглиадиновых антител у пациентов с IgAN и ПУ. Соответственно, раннее введение БГД мышам a1KI-CD89Tg в возрасте 3 недель предотвратило типичное развитие мезангиального отложения IgA1 и гематурии [38]. По нашим наблюдениям, крупные когортные контролируемые исследования, отражающие влияние БГД на клиническое течение IgAN, на сегодняшний день в популяции не проводились. В мировой литературе имеются единичные клинические случаи, которые представляют научный интерес с позиции эффективности БГД в схеме проводимой терапии [43–45].

Так, I. Nabura и соавт. (2019) описывают случай 24-летнего мужчины с морфологически подтвержденной IgAN. Отмечались выраженная ПУ, гипопротейнемия, гематурия и повышение АД. Целиакия заподозрена по причине необъяснимого повышения печеночных трансаминаз и железодефицитной анемии. Антитела IgA и IgG к глиадину и эндомизию были положительными, а гистологическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки соответствовала 3В стадии по Marsh. Пациенту назначены БГД, иАПФ и железо *per os*. В течение 6 месяцев соблюдения назначенного лечения отмечалось улучшение клинико-лабораторных показателей: снижение ПУ, гематурии, нормализация АД, а также снижение титров антител к глиадину и эндомизию [46]. R. Costa и соавт. (2018) показали связь между целиакией и IgAN с точки зрения иммуноопосредованного глютеиндуцированного патогенеза при отсутствии атрофии ворсин слизистой двенадцатиперстной кишки и отрицательных серологических тестах.

Мужчина, 39 лет, обратился за медицинской помощью в связи с обострением хронического заболевания. В анамнезе — муковисцидоз, ассоциированный с сахарным диабетом. В лабораторных исследованиях обращало на себя внимание повышение креатинина, макрогематурия и умеренная ПУ. По результатам морфологического исследования биоптата почки диагностирована IgAN. Ввиду наличия жалоб со стороны ЖКТ выполнена эндоскопия с биопсией слизистой двенадцатиперстной кишки. Патологии не обнаружено. Выявлены аллели *HLA-DQ2*; антитела к эндомизию и тканевой

трансглутаминазе были отрицательными [47]. Авторы впервые определили отложения тканевой трансглутаминазы-2 в биоптатах почек и двенадцатиперстной кишки по методике, описанной Кагропай—Szabo и соавт. [48]. Данному пациенту была назначена шестимесячная стероидная терапия, в результате чего отмечалась ремиссия нефропатии. Учитывая, что отложения тканевой трансглутаминазы являются предикторами предстоящей энтеропатии, через год повторно была проведена эндоскопия, где по результатам гистологического исследования выявлены изменения двенадцатиперстной кишки, соответствующие 2-й стадии по Marsh. Антитела к тканевой трансглутаминазе были отрицательными. Пациенту назначена БГД [47]. По нашему мнению, интерес данного клинического случая заключается в том, что, несмотря на эффективность терапии нефропатии глюкокортикоидами, прогрессировала энтеропатия, что потребовало назначения БГД.

Для изучения распространенности нарушения обмена глютена среди пациентов с IgAN нами было проведено пилотное исследование, в котором

приняли участие 30 пациентов. У 17% больных IgAN была ассоциирована с нарушением обмена глютена, заболевание протекало с более выраженной ПУ и сниженной СКФ, что потребовало включения БГД в качестве дополнительного метода лечения [49]. Особый научный интерес вызывают данные клинического наблюдения пациента с IgAN, у которого было выявлено нарушение обмена глютена по результатам серологической диагностики. На фоне соблюдения БГД в течение 6 месяцев отмечалось снижение содержания антител IgA к тканевой трансглутаминазе и деамидированным пептидам глиаина. Отмечалась тенденция к уменьшению ПУ и гематурии. Нарастания почечной недостаточности отмечено не было [50].

Выводы

На основании имеющихся данных предполагается, что скрининг пациентов с IgAN, предъявляющих жалобы со стороны ЖКТ или без них, на предмет целиакии с помощью серологических тестов целесообразен. Помимо данных мировой литературы, свидетельствующих о существовании потенциальных

патогенетических связей между IgAN и нарушением обмена глютена, мы обладаем собственными данными, которые подтверждают этот факт. Является ли глютен провоцирующим фактором в развитии гломерулонефрита или неким образом усугубляет течение болезни, остается предметом для изучения. Имеющиеся данные подтверждают, что ограничение глютена благоприятно влияет на течение нефропатии. Несмотря на это необходимы дополнительные клинические исследования в крупных когортах с соответствующими контрольными группами. Важность изучения этого вопроса заключается в оценке своевременного выявления и лечения различных клинических форм целиакии в качестве возможной профилактики прогрессирования поздних стадий заболеваний почек у таких пациентов. О перспективах БГД, влиянии ее на дальнейшее течение IgAN будет сообщено в следующих выпусках журнала. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.



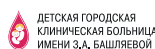
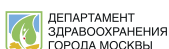
VII Московский Городской Съезд педиатров с межрегиональным и международным участием

«ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ В ПЕДИАТРИИ»

6–8 октября 2021 года | МВЦ «Крокус Экспо», павильон 3, зал №20 | г. Красногорск, ул. Международная, д. 20

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА СЪЕЗДА

- Современная Московская детская поликлиника. Роль первичного звена в ранней диагностике хронических прогрессирующих заболеваний.
- Недоношенные дети. Новые возможности и технологии. Динамическое наблюдение в различные возрастные периоды.
- Мультидисциплинарный подход в детской аллергологии, дерматологии и косметологии. Объединенный взгляд педиатра, аллерголога, дерматолога, гастроэнтеролога, диетолога.
- Детские инфекционные заболевания. Современные подходы к диагностике и лечению.
- Коронавирусная инфекция у детей. Клинический опыт и научный анализ.
- Противовирусные препараты и антибиотикотерапия. Когда лечить и кого лечить?
- Вакцинация и иммунитет.
- Частоболезующие дети (ЧБД). Где миф, а где реальность? Что лечим?
- 3-я Московская научно-практическая конференция «Детская кардиология. Достижения и перспективы».
- Ожирение и метаболический синдром как медико-социальная проблема.
- Заболевания органов пищеварения. От новорожденного к подростку.
- Рациональное сбалансированное питание как основа здоровья детей.
- Сахарный диабет и ребенок. Современные возможности и доступность высокотехнологической медицинской помощи. Школы для родителей.
- Пограничные проблемы в педиатрии и детской хирургии.
- Детская нефроурология. От мочевого синдрома до трансплантологии.
- Лор-патология в практике врача-педиатра.
- Патология нервной системы у детей. Объединение усилий неонатологов, педиатров, неврологов, нейрохирургов, кардиологов, эндокринологов.
- Детская онкогематология на современном этапе.
- Клинические маски ревматологических заболеваний у детей.
- Хронические бронхолегочные заболевания в детском возрасте.
- Неотложные состояния у детей в амбулаторной и стационарной практике. Современные подходы, преемственность, роль педиатра скорой медицинской помощи.
- Инвалидизирующие состояния у детей. Преемственность в оказании медицинской помощи.
- Роль общественных и волонтерских организаций в укреплении и сохранении здоровья детского населения.
- Современные методы гигиены и ухода за детьми раннего возраста.
- Непрерывное медицинское образование детских врачей в системе Московского здравоохранения (передовой опыт в отечественной и мировой практике).
- Статус «Московский врач». Квалификационные категории. Современные требования и возможности подготовки.
- Система добровольного медицинского страхования в педиатрической практике.
- IT-технологии на службе здоровья детей.
- Игрушки и ребенок. Роль родителей и детского врача в правильном и безопасном выборе.



КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР:
АНО ДПО «Институт непрерывного
медицинского образования»
Москва, Чонгарский бульвар, д. 9

КОНТАКТЫ:
Тел. +7 (495) 174-70-01
pediatr@inmo.org.ru | www.pediatr-mos.ru

РЕКЛАМА

Литература/References

- Barratt J., Feehally J. IgA nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. 2005; 7 (16): 2088-2097.
- Manno C. и др. A Novel Simpler Histological Classification for Renal Survival in IgA Nephropathy: A Retrospective Study // Am. J. Kidney Dis. 2007; 6 (49): 763-775.
- Шилова Е. М. Нефрология. Клинические рекомендации / Под ред. Е. М. Шиловой, А. В. Смирнова, Н. Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 816 с. [Shilov Ye. M. Nefrologiya. Klinicheskiye rekomendatsii / Pod red. Ye. M. Shilova, A. V. Smirnova, N. L. Kozlovskoy. [Clinical guidelines] M.: GEOTAR-Media, 2016. P. 816.]
- Soares M. F. An update on pathology of IgA nephropathy // J. Bras. Nefrol. 2016; 4 (38): 435-440.
- Комиссаров К. С., Юркевич М. Ю., Зафранская М. М., Пилотович В. С. Современные представления о патогенезе иммуноглобулин А-нефропатии // Нефрология. 2014; 2 (18): 47-54. [Komissarov K. S., Yurkevich M. Yu., Zafranskaya M. M., Pilotovich V. S. Sovremennyye predstavleniya o patogeneze immunoglobulin A-nefropatii [Modern concepts of the pathogenesis of immunoglobulin A-nephropathy] Nefrologiya. 2014; 2 (18): 47-54.]
- Feehally J., Allen A. C. Structural features of IgA molecules which contribute to IgA nephropathy // J. Nephrol. 1999; 2: 59-65.
- Hiki Y. и др. Underglycosylation of IgA1 hinge plays a certain role for its glomerular deposition in IgA nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. 1999; 4 (10): 760-769.
- Yeo S. C., Cheung C. K., Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy // Pediatr. Nephrol. 2018; 5 (33): 763-777.
- Lemley K. V. и др. Prediction of early progression in recently diagnosed IgA nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. 2008; 1 (23): 213-222.
- Wyatt R. J., Julian B. A. Medical progress: IgA nephropathy // N. Engl. J. Med. 2013; 25 (368): 2402-2404.
- Дадык Е. А. и др. IgA-нефропатия: морфологическая характеристика, особенности клинического течения и прогноз // Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2008; 2 (9): 171-178. [Dadyk Ye. A. i dr. IgA-nefropatiya: morfologicheskaya kharakteristika, osobennosti klinicheskogo techeniya i prognoz [IgA-nephropathy: morphological characteristics, clinical course features and prognosis] Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy meditsiny. 2008; 2 (9): 171-178.]
- Laville M., Alamartine E. Treatment options for IgA nephropathy in adults: A proposal for evidence-based strategy // Nephrol. Dial. Transplant. 2004; 8 (19): 1947-1951.
- Maixnerova D. и др. Markers for the progression of IgA nephropathy // J. Nephrol. 2016; 4 (29): 535-541.
- Добронравов В. А. и др. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз // Нефрология. 2019; 6: 45-60. [Dobronravov V. A. i dr. Immunoglobulin A-nefropatiya v rossiyskoy populyatsii: kliniko-morfologicheskaya prezentatsiya i otdalennyy prognoz [Immunoglobulin A-nephropathy in the Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis] Nefrologiya. 2019; 6: 45-60.]
- Малкох А. В., Бельмер С. В. Нефропатии при целиакии // Лечащий Врач. 2012; 8: 19-21. [Malkoch A. V., Bel'mer S. V. Nefropatii pri tseliakii [Nephropathy in celiac disease] The Lechaschi Vrach Journal. 2012; 8: 19-21.]
- Boonpheng B., Cheungpasitporn W., Wijarnpreecha K. Renal disease in patients with celiac disease // Minerva Med. 2018; 2: 126-140.
- Wijarnpreecha K. и др. Celiac disease and the risk of kidney diseases: A systematic review and meta-analysis // Dig. Liver Dis. 2016; 12 (48): 1418-1424.
- Сабельникова Е. А. и др. Целиакия у пожилых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 12 (173): 48-53. [Sabel'nikova Ye. A. i dr. Tseliakiya u pozhiykh [Celiac disease in the elderly] Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010; 12 (173): 48-53.]
- Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Орешко Л. С. и соавт. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых // Клиническая гастроэнтерология. 2015; 5 (117): 3-12. [Lazebnik L. B., Tkachenko Ye. I., Oreshko L. S. i soavt. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tseliakii vzroslykh [Recommendations for the diagnosis and treatment of celiac disease in adults] Klinicheskaya gastroenterologiya. 2015; 5 (117): 3-12.]
- Крумс Л. М., Парфёнов А. И. Современная концепция целиакии // Русский медицинский журнал. 2003; 2: 81-85. [Krum L. M., Parfenov A. I. Sovremennaya kontseptsiya tseliakii [The modern concept of celiac disease] RMJ. 2003; 2: 81-85.]
- Сабельникова Е. А. Глютенчувствительная целиакия (обзор литературы) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 4: 39-49. [Sabel'nikova Ye. A. Glyutenchuvstvitelnaya tseliakiya (obzor literatury) [Gluten-sensitive celiac disease (literature review)] Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2008; 4: 39-49.]
- Admou B. и др. Atypical celiac disease: From recognizing to managing // Gastroenterol. Res. Pract. 2012; 12 (10): 90-96.
- Парфёнов А. И., Крумс Л. М., Сабельникова Е. А. Современная концепция, дефиниция и классификация целиакии / Материалы V съезда научного общества гастроэнтерологов России. 2005. С. 473-475. [Parfenov A. I., Krum L. M., Sabel'nikova Ye. A. Sovremennaya kontseptsiya, definitsiya i klassifikatsiya tseliakii [Modern concept, definition and classification of celiac disease] Materialy V s'yezda nauchnogo obshchestva gastroenterologov Rossii. 2005. p. 473-475.]
- Парфёнов А. И., Сабельникова Е. А., Нейман К. П. и др. Целиакия и печень (обзор) // Тер. архив. 2006; 1: 70-73. [Parfenov A. I., Sabel'nikova Ye. A., Neyman K. P. i dr. Tseliakiya i pechen' (obzor) [Celiac disease and liver (review)] Ter. arkhiv. 2006; 1: 70-73]
- The Russian consensus on diagnosis and treatment of coeliac disease in children and adults // Alm. Clin. Med. 2016; 6 (44): 661-668.
- Парфёнов А. И., Сабельникова Е. А., Крумс Л. М. и др. Глютенчувствительная целиакия и профилактика аутоиммунных и онкологических заболеваний // Тер. архив. 2007; 2: 5-11. [Parfenov A. I., Sabel'nikova Ye. A., Krum L. M. i dr. Glyutenchuvstvitelnaya tseliakiya i profilaktika autoimmunnykh i onkologicheskikh zabolevaniy [Gluten-sensitive celiac disease and prevention of autoimmune and oncological diseases] Ter. arkhiv. 2007; 2: 5-11.]
- Shumilov P. V. и др. Modern understanding of celiac disease pathogenetic mechanisms: Defining role in course clinical variants // Pediatr. Zhurnal im G. N. Speranskogo. 2016; 6 (95): 110-121.
- Максимов В. А., Далидович К. К., Чернышев А. Л., Куликов А. Г., Неронов В. А. Диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения М.: АдамантЪ, 2016. 848 с. [Maksimov V. A., Dalidovich K. K., Chernyshev A. L., Kulikov A. G., Neronov V. A. Diagnostika i lechenie zabolevanii organov pischevarenia [Diagnostics and treatment of diseases of the digestive system] M.: Adamant, 2016. 848]
- Wyatt R. J., Julian B. A. Medical progress: IgA nephropathy // N. Engl. J. Med. 2013; 25 (368): 2402-2414.
- Helin H., Mustonen J., Reunala T., Pasternack A. IgA nephropathy associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis // Arch Pathol Lab Med. 1983; 6: 324-327.
- Welander A. и др. Increased risk of IgA nephropathy among individuals with celiac disease // J. Clin. Gastroenterol. 2013; 8 (47): 678-683.
- Emancipator B. S. N., Gallo G. R., Lamm M. E. Experimental IgA nephropathy induced by oral immunization // J Exp Med. 1983; 2 (157): 572-582.
- Tomino Y. Diagnosis and treatment of patients with IgA nephropathy in Japan // Kidney Res. Clin. Pract. 2016; 4 (35): 197-203.
- Coppo R. The Gut-Renal Connection in IgA Nephropathy // Semin. Nephrol. 2018; 5 (38): 504-512.
- Coppo R. и др. Gluten-induced experimental IgA glomerulopathy // Lab Invest. 1989; 4: 499-506.
- Coppo R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. 2015; 3 (30): 360-366.
- Coppo R., Roccatello D., Amore A. et al. Effects of a gluten-free diet in primary IgA nephropathy // Clin Nephrol. 1990; 33: 72-86.
- Papista C. и др. Gluten exacerbates IgA nephropathy in humanized mice through gliadin-CD89 interaction // Kidney Int. 2015; 2 (88): 276-285.

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

Комплексная терапия острых респираторных вирусных инфекций с бактериальными осложнениями у детей дошкольного возраста

Е. Н. Ермакова^{*}, ¹, кандидат медицинских наук

А. Н. Шувалов^{**}, кандидат медицинских наук

Г. С. Брагина^{**}

О. В. Паршина^{**}

Т. С. Гусева^{**}

^{*} ФГБУ ВО Тверской ГМУ МЗ России, Тверь, Россия

^{**} ФГБУ НИЦЭМ им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия

Резюме. Представлены результаты проспективного сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности применения ректальных суппозиторий, содержащих рекомбинантный интерферон альфа-2b в сочетании с антиоксидантами — витаминами Е и С, в комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций среднетяжелого и тяжелого течения с бактериальными осложнениями (пневмония, бронхит, синусит, отит, фаринготонзиллит). Обследованы 60 детей от 1 месяца до 6 лет из II-IV групп здоровья, которые были госпитализированы не позднее третьих (80%) и пятых-шестых (20% больных) суток с момента начала острой респираторно-вирусной инфекции. Из них пациенты с патологией нижних дыхательных путей составили 68,3%; внебольничная пневмония, ассоциированная с ОРВИ, в половине случаев (55,6% и 66,6% соответственно) протекала с синдромом бронхиальной обструкции. Терапевтическая эффективность применения рекомбинантного интерферона альфа-2b в сочетании с антиоксидантами — витаминами Е и С по 150 000 МЕ 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 5 дней на фоне стандартной терапии основного заболевания у детей с бактериальными осложнениями острой респираторно-вирусной инфекции проявлялась в виде значимых различий по показателю синдрома бронхиальной обструкции начиная с первого дня терапии и значимого уменьшения симптома кашля и суммарного балла основных клинических симптомов заболевания к четвертому дню терапии по сравнению с группой пациентов, получавших только стандартную терапию респираторного заболевания. В связи с тем, что средняя длительность острой респираторно-вирусной инфекции с осложнениями составила 8 койко-дней ($7,8 \pm 2,37$ и $8,77 \pm 2,6$ койко-дня соответственно), получение значимо лучших результатов в группе пациентов, применявших рекомбинантный интерферон альфа-2b в сочетании с антиоксидантами — витаминами Е и С, доказывает эффективность данной лечебной схемы терапии.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, бактериальные осложнения (пневмония, бронхит, синусит, отит, фаринготонзиллит), терапия, ректальные суппозитории, рекомбинантный интерферон альфа-2b в сочетании с антиоксидантами — витаминами Е и С.

Для цитирования: Ермакова Е. Н., Шувалов А. Н., Брагина Г. С., Паршина О. В., Гусева Т. С. Комплексная терапия острых респираторных вирусных инфекций с бактериальными осложнениями у детей дошкольного возраста // Лечащий Врач. 2021; 8 (24): 25-30. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.004

Complex treatment of acute respiratory viral infections with bacterial exacerbation in preschool children

E. N. Ermakova^{*}, ¹, A. N. Shuvalov^{**}, G. S. Bragina^{**}, O. V. Parshina^{**}, T. S. Guseva^{**}

^{*} FSBEI HE Tver State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Tver, Russia

^{**} FGBOU National Research Centre for Epidemiology and Microbiology N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. The article presents the results of a prospective comparative clinical study of the efficacy and safety of rectal suppositories containing recombinant interferon alfa-2b in combination with antioxidants vitamins E and C in the complex therapy of acute respiratory viral infections (ARVI) with moderate and severe course with bacterial complications (pneumonia, bronchitis, sinusitis, otitis media, pharyngotonsillitis). The research examined 60 children at the age of 1 month to 6 years from II-IV health status groups, which were hospitalized not later than 3 days after coming down with ARVI (80% of patients) or 5-6 days after coming down with ARVI (20% of patients). 68,3% of patients came with lower respiratory tract impairment; the ARVI-associated community-acquired pneumonia in half the cases (55,6% and 66,6%, respectively) proceeded with bronchial obstruction syndrome. Results: the therapeutic efficacy of recombinant interferon alfa-2b in combination with

¹ Контактная информация: tver-laktionova@mail.ru

antioxidants E and C 150 000 ME administration 2 times a day with an interval of 12 hours for 5 days, with underlying routine treatment of primary disease in children with bacterial exacerbation of ARVI, manifested itself in significant difference in bronchial obstruction syndrome indicator starting from the 1st day of treatment, and in significant decrease of cough syndrome and main clinical syndromes total score by the 4th day of treatment, compared to the group of patients treated with a standard ARVI therapy. Due to the fact that the average duration of ARVI disease with complications was 8 bed days ($7,80 \pm 2,37$ bed days and $8,77 \pm 2,60$, respectively), the presence of significantly better results in the group of patients who used recombinant interferon alpha-2b in combination with antioxidants vitamins E and C shows the effectiveness of this treatment regimen.

Keywords: children, acute respiratory viral infections, bacterial exacerbation (pneumonia, bronchitis, sinusitis, otitis, pharyngotonsillitis), therapy, treatment, rectal suppositories, recombinant interferon alfa-2b in combination with antioxidants vitamins E and C.

For citation: Ermakova E. N., Shuvalov A. N., Bragina G. S., Parshina O. V., Guseva T. S. Complex treatment of acute respiratory viral infections with bacterial exacerbation in preschool children // *Lechaschy Vrach*. 2021; 8 (24): 25-30. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.004

Вирусы — наиболее частые возбудители респираторных инфекций у детей. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место в статистике заболеваемости детского населения [1, 2]. Наиболее высокие показатели заболеваемости ОРВИ отмечаются у детей дошкольного возраста, особенно в первые 3 года жизни [1]. Вирусы могут выступать как в роли возбудителя, так и в роли ко-патогена при бактериальной инфекции верхних и нижних дыхательных путей. ОРВИ также могут рассматриваться в качестве фактора риска возникновения внебольничной пневмонии (ВП) у детей раннего возраста [1, 3]. ВП у детей чаще всего вызывают бактериальные возбудители, около 10% случаев приходится на различные вирусные патогены, роль которых в период подъема респираторной заболеваемости может возрастать до 20-30%. Исследования, в которых широко проводилась качественная верификация возбудителя, показывают, что в 23-33% случаев ВП является смешанной вирусно-бактериальной инфекцией [3, 4].

При инфицировании респираторными патогенами у 1/3 детей дошкольного возраста появляются симптомы бронхиальной обструкции [1, 5]. Этиология острого бронхита с бронхиальной обструкцией более чем в 95% случаев вирусная, и клиника заболевания обусловлена проявлениями ОРВИ; заболевание сочетается с инфекциями верхних дыхательных путей (синусит, тонзиллофарингит, ларингит) [5]. Причины возникновения, этиология и патогенез, лечение и прогноз бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста на фоне острых респираторных инфекций привлекают внимание многих исследователей и практических врачей. В последнее десятилетие отмечается выраженная тенденция к росту частоты возникновения бронхиальной обструкции, особенно у детей от одного года до трех лет. Повторные эпизоды бронхиальной обструкции на фоне ОРВИ наблюдаются у большинства детей 5 лет и младше, причем тяжесть состояния нередко требует неотложных мероприятий [1, 5].

Повышенную заболеваемость ОРВИ связывают с особенностями развития иммунной системы у детей. В большей степени риску развития ОРВИ и гриппа подвержены дети из II-IV групп здоровья, у которых выявлены стойкие нарушения функционирования иммунной (в том числе интерфероновой) системы [7, 8]. Согласно всероссийским статистическим данным 2016 г. к указанным группам относятся 69,5% всех детей от 0 до 14 лет [2]. ОРВИ у детей из II-IV групп здоровья часто протекают с осложнениями и присоединением вторичных инфекций [1, 3]. Установлено, что имеющиеся нарушения в функционировании иммунной системы у детей с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья усугубляются на фоне ОРВИ: концентрация как интерферона альфа, так и интерферона гамма

в сыворотке крови значительно снижается по сравнению с детьми из I группы здоровья, больными ОРВИ [7, 8].

Анализ современной литературы свидетельствует о большом интересе исследователей к системе интерферона (ИФН), которая играет важную роль как в осуществлении противовирусного иммунитета, так и в регуляции иммунного ответа при бактериальных и грибковых заболеваниях [7-12].

Биологическое действие ИФН характеризуется:

- универсальностью: ИФН обладают высоким уровнем активности против целого ряда ДНК- и РНК-содержащих вирусов, синтетических двухцепочечных олигонуклеотидов и бактериальных эндотоксинов;
- длительным последствием: после удаления ИФН у обработанных клеток сохраняется способность подавлять размножение вирусов;
- дискретностью: ИФН не чувствительны к антителам против микробных агентов, индуцирующих их выработку [7, 9].

Доказана терапевтическая эффективность и безопасность ректальных суппозиториев Виферон® в комплексной терапии пневмоний у недоношенных новорожденных детей в условиях двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [12]. Установленная в данном исследовании эффективность препарата Виферон® обусловлена комплексным механизмом действия его компонентов: интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного и витаминов Е и С. Интерферон альфа-2b после заражения клеток вирусными ДНК или РНК запускает каскад реакций переноса сигнала к генам ДНК клетки-хозяина. В результате в клетке вырабатывается ряд белков, подавляющих синтез вирусных частиц и активирующих специфические внутриклеточные РНК клеток хозяина, что приводит к быстрой деградации матричных РНК вируса и к прекращению его репликации.

Комбинация витаминов Е (α -токоферола ацетат) и С (аскорбиновая кислота) обладает мощной антиоксидантной активностью, предотвращая процессы перекисного окисления липидов мембран (ПОЛ), повышенная интенсивность которых сопровождается частыми инфекциями респираторного тракта у детей с отклонениями в состоянии здоровья [11]. Продукты ПОЛ очень токсичны и могут нарушать ход обменных процессов.

Исследования В. В. Малиновской выявили связь между интенсивностью процессов ПОЛ мембран клеток и функционированием системы ИФН [7]. Было установлено, что при нарушении баланса между ПОЛ и антиоксидантной защитой в условиях нормального уровня продукции ИФН при тяжелых формах ОРВИ происходит быстрая инактивация и эндогенного, и экзогенного ИФН, что существенно повышает восприимчивость детского организма к инфекционным возбудителям. Показано, что антиоксидантный комплекс витаминов Е и С повышает

эффективность влияния ИФН до 14 раз [7, 12]. Выявленное ИФН-корректирующее и иммуномодулирующее действие препарата, существенное положительное влияние его на сокращение эпизодов ОРВИ [10–12] делают перспективным включение препарата Виферон®, суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b с витаминами Е и С), в комплексную терапию ОРВИ с осложнениями, особенно у детей раннего и дошкольного возраста.

Целью нашего исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности применения препарата Виферон® суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b в комплексе с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С) у детей от 1 месяца до 6 лет в терапии ОРВИ с бактериальными осложнениями. Проведен сравнительный анализ полученных результатов между основной группой (с применением препарата Виферон®) и группой сравнения (без применения препарата Виферон®).

Материалы и методы исследования

Открытое проспективное сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности применения ректальных суппозиторий Виферон® в терапии ОРВИ, среднетяжелое и тяжелое течение с бактериальными осложнениями у детей, было проведено в 2019–2020 гг. на клинической базе Тверского государственного университета, ДКГБ № 1 г. Твери.

Исследование осуществлялось в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики по проведению клинических исследований лекарственного препарата для медицинского применения в РФ, Европейскими предписаниями по надлежащей клинической практике (от англ. — good clinical practice, GCP) и Хельсинкской декларацией. В исследование включались дети в возрасте от 1 месяца до 6 лет на день подписания информированного согласия родителей (законных представителей) пациента II–IV группы здоровья с ОРВИ, которые были госпитализированы не позднее третьих (80% пациентов) и пятых–шестых (20% больных) суток с момента заболевания. Диагноз ОРВИ устанавливался на основании наличия следующих симптомов — гипертермии, катарального синдрома, признаков общей интоксикации.

Всем пациентам проводилось обследование в объеме: клинический анализ крови (скорость оседания эритроцитов, СОЭ, лейкоцитарная формула), общий анализ мочи, биохимический анализ крови (С-реактивный белок, СРБ), иммуноферментный анализ (ИФА) крови на антитела (АТ) к микоплазме и хламидии пневмонии (IgA, M, G); пульсоксиметрия, рентгенограмма органов грудной клетки (по показаниям).

Основные критерии для оценки эффективности и безопасности лечения: улучшение клинической картины заболевания и лабораторных показателей (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи), уменьшение длительности госпитализации.

В исследование не включались пациенты с подозрениями на начальные проявления заболевания, имеющего симптоматику, сходную с ОРВИ, атопическим дерматитом, заболеваниями ЦНС, печени, почек, щитовидной железы и системы кроветворения, сахарным диабетом, психическими расстройствами. Также критерием невключения являлось использование иммуномодулирующих препаратов за 2 недели до начала исследования и необходимость их применения в период исследования. 60 пациентов с ОРВИ среднетяжелого и тяжелого течения с осложнениями (пневмония, бронхит, синусит, отит, ларинготрахеит, фаринготонзиллит) были распределены по группам в соотношении 1:1 (по 30 человек). Рандомизация пациентов в группы проводилась с помощью

метода рандомизационных конвертов. Лечебная схема терапии пациентов основной группы наблюдения включала ректальные суппозитории Виферон® в дозировке по 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней на фоне стандартной терапии основного заболевания. Пациенты группы сравнения получали только стандартную терапию острой респираторной вирусной инфекции.

В результате сравнительного анализа демографических и антропометрических показателей пациентов на скрининге значимых различий между группами выявлено не было. В исследовании преобладали больные с ОРВИ и бактериальными осложнениями нижних дыхательных путей — ВП (код по Международной классификации болезней — J18.9) и острым бронхитом с обструкцией (J20.9) — 68,3% (41 человек), а также верхних дыхательных путей (ВДП) — инфекцией ВДП (J06.9) и острым ларинготрахеитом со стенозом (J04.29) — 31,5% (19 человек). Пациенты из основной группы с ОРВИ, осложненной ВП, составили 30%, острым бронхитом — 20%, инфекцией ВДП — 36,7% и острым ларинготрахеитом со стенозом 0–I степени — 13,3%. Пациенты из группы сравнения с ОРВИ, осложненной ВП, составили 50%, острым бронхитом — 36,7%, инфекцией ВДП — 13,3%.

Стандартная терапия ВП включала антибактериальную терапию и муколитики, при наличии выраженного синдрома бронхиальной обструкции — короткодействующие бронхолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), а именно суспензия будесонида в возрастной дозировке. Стандартная терапия острого бронхита с синдромом бронхиальной обструкции включала бронхолитики, муколитики и ИГКС, при признаках бактериальной инфекции — антибиотикотерапию; острого ларинготрахеита — ИГКС. При инфекции ВДП и признаках бактериальной инфекции проводилась антибиотикотерапия, при наличии кашля использовались муколитики [1, 3].

В результате сравнительного анализа результатов оценки основных клинических симптомов заболевания (гипертермия, интоксикация, ринорея, гиперемия ротоглотки и миндалин, кашель, дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром, стенозирующий ларинготрахеит/ларинготрахеобронхит) у пациентов из основной группы и группы сравнения на скрининге значимых различий выявлено не было, что свидетельствовало об однородности исследуемых групп. В качестве первичных критериев эффективности принимали срок наступления улучшения общего состояния больного, который оценивался на основании положительной динамики основных клинических симптомов заболевания, а также сокращение продолжительности стационарного лечения пациента. В качестве вторичных критериев эффективности оценивалась положительная динамика показателей воспаления (клинический анализ крови в динамике, анализ мочи, биохимические показатели — СРБ, трансаминазы, белки и белковые фракции). С целью уточнения этиологии возбудителя при бактериальной инфекции всем пациентам проводили методом ИФА определение антител классов А, М и G к возбудителям *M. pneumoniae* и *Cl. pneumoniae*.

Критерии безопасности исследуемой терапии включали оценку частоты, характера и исходов нежелательных явлений (НЯ) и их связь с исследуемой терапией, а также динамику лабораторных показателей.

Статистическая методология

В качестве первичной конечной точки эффективности была принята длительность (в днях) основных клинических симптомов заболевания, определяемая в целях расчета выборки для

протокола. Сравнение групп по критериям оценки эффективности и безопасности по окончании исследования проводилось с помощью критерия χ^2 (для частотных показателей), для непрерывных показателей — с помощью t-критерия Стьюдента или U-теста Манна–Уитни (в зависимости от принятого заключения о характере распределения признака). Обработка данных проводилась в программной среде пакета IBM SPSS Statistics 20.0.

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе результатов оценки основных клинических симптомов заболевания на протяжении исследования в пользу эффективности лечебной схемы терапии с применением препарата Виферон®, суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b с витаминами Е и С) при ОРВИ с бактериальными осложнениями у детей от 1 месяца до 6 лет свидетельствовали значимые различия по показателю синдрома бронхиальной обструкции (БОС) начиная с 1-го дня терапии и на 2-й, 4-й, 5-й, 6-й, 7-й дни исследования ($p = 0,002$ во всех случаях), по показателю кашля — на 4-й, 5-й, 6-й, 7-й, 9-й дни ($p = 0,004$ во всех случаях) и на 10-й день исследования ($p = 0,000$) и по суммарному баллу основных клинических симптомов заболевания — на 4-й, 6-й, 7-й, 9-й дни ($p = 0,001$ во всех случаях) и на 10-й день исследования ($p = 0,000$) по сравнению со стандартной лечебной схемой заболевания без применения препарата интерферона альфа-2b в комплексе с антиоксидантами (табл., рис.). При этом практически при всех остальных визитах в группе пациентов, принимавших Виферон®, несмотря на отсутствие статистически значимых данных, наблюдалась меньшая выраженность основных клинических симптомов заболевания, что обусловлено фармакологическим действием препарата: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный обладает противовирусным и антипролиферативным свойствами, подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов; иммуномодулирующие свойства интерферона альфа-2b, такие как усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням, обуславливают его опосредованную антибактериальную активность [10–11]. Примечательно, что к 4-му дню терапии исследуемым препаратом по основным клиническим симптомам (синдром бронхиальной обструкции, кашель, по суммарному баллу) отмечались значимые различия по сравнению с группой пациентов, которые получали толь-

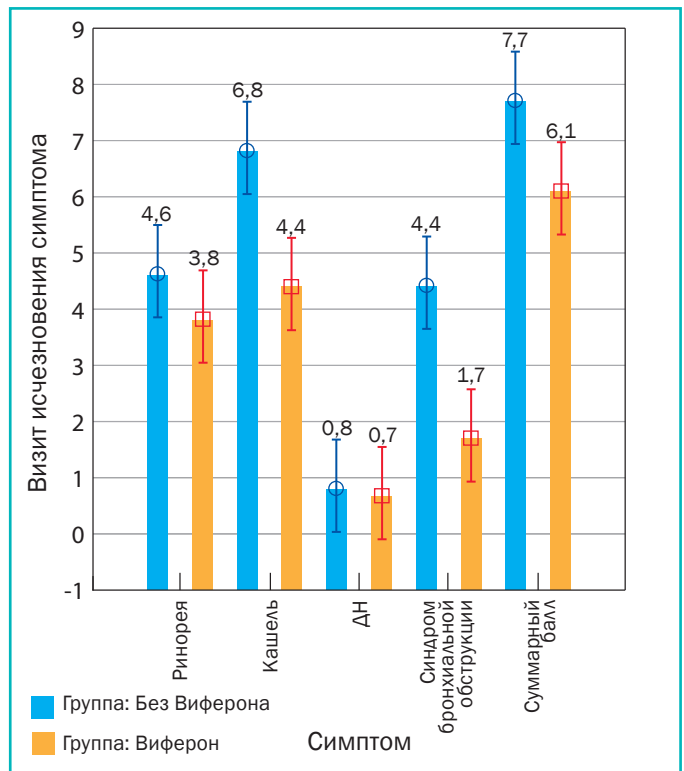


Рис. Результаты оценки основных клинических симптомов заболевания с применением препарата Виферон®, суппозитории ректальные, по сравнению с группой стандартной терапии / Results of the assessment of the main clinical symptoms of the disease with the use of Viferon®, rectal suppositories, compared with the standard therapy group

ко стандартную терапию респираторного заболевания, и на 1-е сутки сократились сроки госпитализации пациентов, которые получали суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b в комплексе с витаминами Е и С). В связи с тем что средняя длительность заболевания ОРВИ с осложнениями составила 8 койко-дней ($7,80 \pm 2,37$ и $8,77 \pm 2,6$ соответственно), получение значимо лучших результатов в группе пациентов, применявших

Результаты оценки основных клинических симптомов заболевания с применением препарата Виферон®, суппозитории ректальные, по сравнению с группой стандартной терапии / Results of the assessment of the main clinical symptoms of the disease with the use of Viferon®, rectal suppositories, compared with the standard therapy group

Таблица

Симптом	Группа	Среднее значение	Медиана	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение	p-value
Ринорея	Основная	3,83	4,00	0,00	8,00	2,18	0,169
	Контроль	4,63	5,00	0,00	8,00	2,33	
Кашель	Основная	4,47	5,00	0,00	9,00	3,20	0,004
	Контроль	6,80	7,00	0,00	11,00	2,86	
Дыхательная недостаточность	Основная	0,67	0,00	0,00	6,00	1,35	0,559
	Контроль	0,77	0,00	0,00	4,00	1,17	
Бронхообструктивный синдром	Основная	1,73	0,00	0,00	7,00	2,26	0,002
	Контроль	4,37	5,00	0,00	9,00	3,26	
Суммарный балл	Основная	6,13	6,00	3,00	9,00	1,53	0,001
	Контроль	7,70	7,50	4,00	11,00	1,58	

препарат Виферон[®], показывает на эффективность данной схемы терапии (табл., рис.).

В результате сравнительного анализа результатов определения доли пациентов с осложнениями гриппа или ОРВИ на протяжении исследования были выявлены значимые межгрупповые различия по показателю «ларингит» на 2-й и 5-й дни исследования ($p = 0,005$) в пользу группы, принимавшей препарат Виферон[®]. По результатам сравнения других осложнений гриппа или ОРВИ значимых различий не наблюдалось. В ходе всего исследования тяжелых осложнений гриппа и ОРВИ зафиксировано не было. Оценку безопасности проводили для всех 60 пациентов, включенных в исследование. В ходе исследования не было обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки клинического анализа крови и клинического анализа мочи. В течение всего периода исследования и в результате сравнительного анализа НЯ по всем показателям не было выявлено значимых межгрупповых различий.

Проведенное исследование продемонстрировало клинически значимую эффективность лечебной схемы терапии с применением интерферона альфа-2b, суппозитории ректальные, при ОРВИ с бактериальными осложнениями у детей от 1 месяца до 6 лет. Терапевтическая эффективность применения ректальных суппозитория Виферон[®] в дозировке по 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней на фоне стандартной терапии основного заболевания проявлялась в уменьшении продолжительности и тяжести основных симптомов ОРВИ (рис.). Эффективность исследуемого препарата проявлялась в виде значимого уменьшения длительности синдрома бронхиальной обструкции по сравнению с группой пациентов, которые получали стандартную схему терапии ОРВИ с осложнениями без применения интерферона альфа-2b; значимо менее были выражены продолжительность и интенсивность кашля.

Эффективность препарата Виферон[®] подтверждалась и меньшей частотой встречаемости в группе пациентов, принимавших этот препарат, такого осложнения гриппа и ОРВИ, как ларингит, а тяжелых осложнений основного заболевания не возникало ни у одного из пациентов. Кроме того, у детей из основной группы наблюдения значимые отличия, полученные по выраженности и длительности синдрома бронхиальной обструкции начиная с 1-х суток терапии и в течение недели наблюдения, привели к уменьшению объема проводимой терапии (потребность в короткодействующих бронхолитиках и ИГКС — суспензия будесонида). Данный результат является весьма существенным, так как в проведенном исследовании ВП, ассоциированная с ОРВИ, в половине процентов случаев (55,6% и 66,6% соответственно) протекала с синдромом бронхиальной обструкции, что совпадает с данными других авторов [5, 6]. Именно в первые дни заболевания ОРВИ с осложнениями у пациентов наблюдается развитие синдрома бронхиальной обструкции [1, 4, 5]. Очень важно уменьшение потребности в гормональной и бронхолитической терапии, что свидетельствует о лучшей переносимости заболевания на фоне применения лечебной схемы с применением препарата Виферон[®] при терапии ОРВИ с бактериальными осложнениями у детей от 1 месяца до 6 лет.

Установленная в проведенном исследовании эффективность препарата обусловлена комплексным механизмом действия его компонентов — интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного и витаминов Е и С. Анализ современной литературы свидетельствует о большом интересе

исследователей к системе ИФН, которая играет важную роль в регуляции иммунного ответа при бактериальных заболеваниях [3-11]. Так, Е. А. Дегтярева с соавт. (2019 г.) в проспективном рандомизированном исследовании клинической эффективности рекомбинантного интерферона альфа-2b в сочетании с витаминами Е и С в комплексном лечении врожденной и постнатальной пневмонии у недоношенных детей выявили, что включение препарата в комплексную терапию способствует более быстрому улучшению клинического состояния, купированию инфекционного токсикоза и дыхательной недостаточности (особенно значимо к 5-му дню терапии), более быстрой ликвидации пневмонической инфильтрации по данным рентгенографии легких, сокращению сроков госпитализации [11].

В настоящее время установлено, что интерферон альфа-2b после заражения клеток вирусными ДНК или РНК запускает каскад реакций переноса сигнала к генам ДНК клетки-хозяина. В результате в клетке нарабатывается ряд белков, подавляющих синтез вирусных частиц и активирующих специфические внутриклеточные РНК клеток хозяина, что приводит к быстрой деградации матричных РНК вируса и к прекращению его репликации [8-10]. При тяжелых формах ОРВИ в условиях нормального уровня продукции ИФН происходит быстрая инаktivация и эндогенного, и экзогенного ИФН, что существенно повышает восприимчивость к инфекционным возбудителям. В присутствии аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола ацетат возрастает специфическая противовирусная активность интерферона альфа-2b, усиливается его иммуномодулирующее действие, что позволяет повысить эффективность собственного иммунного ответа организма на патогенные микроорганизмы. При применении препарата повышается уровень секреторных иммуноглобулинов класса А, нормализуется уровень иммуноглобулина Е, происходит восстановление функционирования эндогенной системы интерферона альфа-2b. Аскорбиновая кислота и альфа-токоферола ацетат, являясь высокоактивными антиоксидантами, обладают противовоспалительным, мембраностабилизирующим, а также регенерирующим свойствами [9-12]. Установлено, что при применении препарата Виферон[®] отсутствуют побочные эффекты, возникающие при парентеральном введении препаратов интерферона альфа-2b, не образуются антитела, нейтрализующие противовирусную активность интерферона альфа-2b.

На сегодняшний день существует несколько способов введения ИФН, которые можно разделить на два вида: энтеральный и парентеральный. Метод введения влияет на то, как быстро лекарственный препарат попадет в очаг воспаления, а также на скорость и продолжительность его действия. Энтеральный способ подразумевает принятие лекарств через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Ректальное введение — введение лекарств через анальное отверстие в прямую кишку. Таким образом, лекарства гораздо быстрее попадают в кровь, чем при пероральном способе. Суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b) содержат фосфолипиды (масло какао), которые позволяют не использовать в производстве синтетические токсичные эмульгаторы, а присутствие полиненасыщенных жирных кислот облегчает введение и растворение препарата. Преимущества ректального введения состоят в том, что лекарство не разрушается под воздействием желудочного сока; инъекции можно проводить только в стационаре, парентеральное введение лекарств детям необходимо ограничить.

Применение препарата Виферон[®] в составе комплексной терапии позволяет снизить терапевтические дозы анти-

бактериальных и гормональных лекарственных средств, а также уменьшить токсические эффекты указанной терапии. Проведенное нами исследование показало, что применение препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b в комплексе с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С в форме ректальных суппозиториях, хорошо сочетается со всеми лекарственными препаратами, используемыми при лечении указанных выше заболеваний и, судя по полученным нами данным, ведет к сокращению применения бронхолитиков и ингаляционных кортикостероидов. Отмечается хорошая переносимость препарата пациентами, в том числе детьми с аллергическими заболеваниями. В течение всего периода исследования и в результате сравнительного анализа НЯ по всем показателям не было выявлено значимых межгрупповых различий.

Таким образом, доказана терапевтическая эффективность и безопасность ректальных суппозиториях Виферон® при лечении гриппа и других ОРВИ с бактериальными осложнениями у детей от 1 месяца до 6 лет в условиях открытого проспективного сравнительного клинического исследования. Применение препарата сокращает продолжительность и уменьшает выраженность синдрома бронхиальной обструкции уже с первого дня лечения, это также ведет к сокращению применения бронхолитиков и ингаляционных кортикостероидов. С четвертого дня лечения достоверно улучшаются показатели суммарного балла основных клинических симптомов и выраженность кашля, значительно реже развивался ларингит; тяжелых осложнений зафиксировано не было. Все это позволяет рекомендовать включение препарата Виферон®, суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b с антиоксидантами витаминами Е и С) в комплексную терапию осложненных форм ОРВИ у детей раннего и дошкольного возраста. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. *Genne H. A.* и др. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. 2-е изд. М.: МедКом-Про, 2020. 254 с.
[*Genne N. A.* i dr. Ostryye infektsii dykhatel'nykh putey u detey. Diagnostika, lecheniye, profilaktika: klinicheskoye rukovodstvo. [Acute respiratory tract infections in children. Diagnostics, treatment, prevention: clinical guidelines.] 2-ye izd. M.: MedKom-Pro, 2020. P. 254.]
2. *Здравоохранение в России. 2017. Стат. сб. / Под ред. Г. К. Оксенойт.* М.: Росстат, 2017. 170 с.
[*Zdravookhraneniye v Rossii. 2017. Stat. sb. [Healthcare in Russia. 2017. Statistical compendium] Pod red. G. K. Oksenoit. M.: Rosstat, 2017. P. 170.]*
3. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет, 2015. 64 с.
[*Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detey. Klinicheskiye rekomendatsii. [Community-acquired pneumonia in children. Clinical guidelines.] M.: Original- maket, 2015. p 64]*
4. *Harris M., Clark J., Coote N., et al.* British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 // *Thorax.* 2011; 66: 2-23.
5. *Genne H. A.* и др. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика. М.: МедКом-Про, 2019. 78 с.
[*Genne N. A.* i dr. Bronkhial'naya obstruktsiya na fone ostroy respiratornoy infektsii u detey doshkol'nogo vozrasta: diagnostika, differentsial'naya diagnostika, terapiya i profilaktika. [Bronchial obstruction against the background of acute respiratory infection in preschool children: diagnosis, differential diagnosis, therapy and prevention.] M.: MedKom-Pro, 2019. p 78]
6. *Самованьян Э. Н., Денисенко В. Б.* Совершенствование терапии острого обструктивного бронхита, ассоциированного с острыми респираторными вирусными инфекциями, у детей раннего возраста // *Педиатрия.* 2018; 97 (1): 65-70.
[*Samovanyan E. N., Denisenko V. B.* Sovershenstvovaniye terapii ostrogo obstruktivnogo bronkhita, assotsiirovannogo s ostrymi respiratornymi virusnymi infektsiyami, u detey rannego vozrasta [Improving the therapy of acute obstructive bronchitis associated with acute respiratory viral infections in young children] // *Pediatrics.* 2018; 97 (1): 65-70.]
7. *Малиновская В. В.* Особенности системы интерферона в онтогенезе. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996. 117-134 с.
[*Malinovskaya V. V.* Osobennosti sistemy interferona v ontogeneze. Sistema interferona v norme i pri patologii. [Features of the interferon system in ontogenesis. The interferon system in health and disease.] M.: Meditsina, 1996. P. 117-134.]
8. *Зайцева О. В.* Инфекция и иммунитет: актуальные вопросы в практике педиатра // *Детские инфекции.* 2015; 1: 36-43.
[*Zaytseva O. V.* Infektsiya i immunitet: aktual'nyye voprosy v praktike pediatria [Infection and immunity: topical issues in the practice of a pediatrician] // *Detskiye infektsii.* 2015; 1: 36-43.]
9. *Кушнарева М. В., Виноградова Т. В., Кешишян Е. С., Парфенов В. В., Кольцов В. Д., Брагина Г. С., Паршина О. В., Гусева Т. С.* Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016; 3: 12-21.
[*Kushnareva M. V., Vinogradova T. V., Keshishyan Ye. S., Parfenov V. V., Kol'tsov V. D., Bragina G. S., Parshina O. V., Guseva T. S.* Osobennosti immunnogo statusa i sistemy interferona u detey rannego vozrasta [Peculiarities of the immune status and the interferon system in young children] // *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016; 3: 12-21.]
10. *Чеботарева Т. А., Заплатников А. Л., Захарова И. Н., Выжлова Е. Н.* Современные возможности интерферонотерапии при гриппе и острых респираторных инфекциях у детей // *Детские инфекции.* 2013; 2: 35-38.
[*Chebotareva T. A., Zaplatnikov A. L., Zakharova I. N., Vyzhlova Ye. N.* Sovremennyye vozmozhnosti interferonoterapii pri grippe i ostryykh respiratornykh infektsiyakh u detey [Modern possibilities of interferon therapy for influenza and acute respiratory infections in children] // *Detskiye infektsii.* 2013; 2: 35-38.]
11. *Нестерова И. В., Ковалева С. В., Клещенко Е. И., Шинкарева О. Н., Малиновская В. В., Выжлова Е. Н.* Ретроспективный анализ клинической эффективности коротких курсов интерферонов в лечении ОРВИ у иммунокомпрометированных часто и длительно болеющих детей // *Педиатрия.* 2014; 93 (2).
[*Nesterova I. V., Kovaleva S. V., Kleshchenko Ye. I., Shinkareva O. N., Malinovskaya V. V., Vyzhlova Ye. N.* Retrospektivnyy analiz klinicheskoy effektivnosti korotkikh kursov interferonov v lechenii ORVI u immunokomprometirovannykh chasto i dlitel'no boleyushchikh detey [Retrospective analysis of the clinical efficacy of short courses of interferons in the treatment of acute respiratory viral infections in immunocompromised often and long-term ill children] // *Pediatrics.* 2014; 93 (2).]
12. *Дегтярева Е. А., Куфа М. А., Кантемирова М. Г., Никопольская А. В., Брагина Е. М., Шербакова М. Ю., Малиновская В. В., Шувалов А. Н.* Эффективность использования рекомбинантного интерферона-α2b в комплексной терапии пневмоний у недоношенных новорожденных детей // *Педиатрия.* 2019; 98 (4): 172-178.
[*Degtyareva Ye. A., Kufa M. A., Kantemirova M. G., Nikopol'skaya A. V., Bragina Ye. M., Shcherbakova M. Yu., Malinovskaya V. V., Shuvalov A. N.* Effektivnost' ispol'zovaniya rekombinantnogo interferona-α2b v kompleksnoy terapii pnevmonii u nedonoshennykh novorozhdennykh detey [The effectiveness of the use of recombinant interferon-α2b in the complex therapy of pneumonia in premature infants] // *Pediatrics.* 2019; 98 (4): 172-178.]

Могут ли пробиотические кисломолочные продукты предотвратить ранние и поздние осложнения антибактериальной терапии у детей раннего возраста? (Результаты открытого рандомизированного клинического исследования)

А. И. Хавкин^{*}, ¹, доктор медицинских наук, профессор

М. М. Гурова^{**}, ^{***}, [#], доктор медицинских наук

В. П. Новикова^{**}, доктор медицинских наук, профессор

О. Б. Федотова^{##}, доктор технических наук

Д. В. Макаркин^{###}, кандидат технических наук

Ю. А. Кошкарлова^{####}

Н. А. Пенкина^{####}

^{*} НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

^{**} ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

^{***} ФГАОУ ВО НИУ БелГУ, Белгород, Россия

[#] СПб ГБУЗ КДЦД, Санкт-Петербург, Россия

^{##} ФГАНУ ВНИМИ, Москва, Россия

^{###} АО «ПРОГРЕСС», Москва, Россия

^{####} ГБУЗ МО Дмитровская ГБ, Дмитров, Россия

Резюме. Представлены результаты мультицентрового открытого рандомизированного клинического исследования, цель которого заключалась в оценке протективных свойств кисломолочного пробиотического напитка, содержащего штаммы *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), обогащенного пребиотиком (инулин), цинком, кальцием и витамином D₃ для профилактики развития ранних и поздних осложнений антибактериальной терапии у детей от 8 до 36 месяцев с острой респираторной инфекцией. В задачи исследования входило определение частоты развития и выраженности желудочно-кишечных расстройств в зависимости от включения в рацион питания пробиотического кисломолочного напитка для ежедневного употребления в течение трех месяцев. Показана информативность использования Брюссельской шкалы форм кала (BITSS) для детей раннего возраста при оценке характера стула у детей с острой респираторной инфекцией, получивших курс антибактериальной терапии. Установлено, что прием кисломолочного пробиотического напитка, содержащего *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, инулин, цинк, кальций и витамин D₃, в течение трех месяцев, начиная с первого дня антибактериальной терапии, способствует поддержанию стабильности консистенции кала в ходе лечения и в период восстановления после него снижает частоту развития желудочно-кишечных расстройств, риск развития ранних и поздних осложнений, связанных с приемом антибиотиков.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, осложнения антибактериальной терапии, профилактика желудочно-кишечных расстройств, Брюссельская шкала форм кала, пробиотический кисломолочный напиток.

Для цитирования: Хавкин А. И., Гурова М. М., Новикова В. П., Федотова О. Б., Макаркин Д. В., Кошкарлова Ю. А., Пенкина Н. А. Могут ли пробиотические кисломолочные продукты предотвратить ранние и поздние осложнения антибактериальной терапии у детей раннего возраста? (Результаты открытого рандомизированного клинического исследования) // Лечащий Врач. 2021; 8 (24):

31-38. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.005

¹ Контактная информация: gastropedclin@gmail.com

Can probiotic fermented milk products prevent early and late complications of antibiotic therapy in young children? (Results of an open randomized clinical trial)

A. I. Khavkin^{*,1}, M. M. Gurova^{**,***,#}, V. P. Novikova^{**}, O. B. Fedotova^{##}, D. V. Makarkin^{###}, Yu. A. Koshkarova^{####}, N. A. Penkina^{####}

^{*} Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltishev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

^{**} Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

^{***} Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod State University», Belgorod, Russia

[#] Saint Petersburg State budgetary Institution of Healthcare «Consultative and diagnostic center for children», St. Petersburg, Russia

^{##} All-Russian Research Institute of the Dairy Industry, Moscow, Russia

^{###} JSC «PROGRESS», Moscow, Russia

^{####} State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Dmitrovskaya City Hospital», Dmitrov, Russia

Abstract. The paper presents the results of a multicenter, open, randomized clinical trial aimed at assessing the protective properties of a fermented milk probiotic drink containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), enriched with prebiotic (inulin), zinc, calcium and vitamin D₃ to prevent the development of early and late complications of antibiotic therapy in children aged 8 to 36 months with acute respiratory infection. The objectives of the study were to determine the incidence and severity of gastrointestinal disorders depending on the inclusion in the diet of a probiotic fermented milk drink for daily use for three months. The informative value of using the Brussels Infant and Toddler Stool Scale (BITSS) for young children in assessing the nature of stool in children with acute respiratory infection who received a course of antibiotic therapy was shown. It was found that taking a fermented milk probiotic drink containing *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, inulin, zinc, calcium and vitamin D₃ for three months, starting from the first day of antibiotic therapy, helps to maintain the stability of the consistency of feces during treatment and during the recovery period after it reduces the incidence of gastrointestinal disorders, the risk of early and late complications associated with taking antibiotics.

Keywords: antibiotic therapy, complications of antibiotic therapy, prevention of gastrointestinal disorders, The Brussels Infant and Toddler Stool Scale, probiotic fermented milk drink.

For citation: Khavkin A. I., Gurova M. M., Novikova V. P., Fedotova O. B., Makarkin D. V., Koshkarova Yu. A., Penkina N. A. Can probiotic fermented milk products prevent early and late complications of antibiotic therapy in young children? (Results of an open randomized clinical trial) // *Lechaschy Vrach*. 2021; 8 (24): 31-38. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.005

Открытие антибиотиков британским ученым Александром Флемингом ознаменовало начало эры эффективной борьбы со многими инфекционными заболеваниями. Антибиотики, или, как их первоначально называли, чудо-препараты, открыли путь для спасения миллионов людей. Однако вскоре уверенность ученых поколебалась и пришло понимание, что антимикробные препараты воздействуют на организм не только положительно. Несмотря на их эффективность, есть и негативная сторона воздействия как на организм в целом, так и на кишечную микробиоту. Поэтому в настоящее время четко обозначились глобальные проблемы, требующие принятия адекватных решений. К ним относятся лекарственная аллергия, токсические осложнения, антибиотикорезистентность, суперинфекция и дисбиоз [1].

Помимо непосредственного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) самим инфекционным агентом, а также постинфекционных осложнений (дисбиоз кишечника, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, синдром избыточного бактериального роста и других расстройств функций ЖКТ), у пациентов высок риск развития антибиотикоассоциированной диареи (ААД) — одного из наиболее частых и достаточно опасных осложнений антибактериальной терапии (АБТ) [2]. ААД обусловлена соответствующими клиническими проявлениями комплекса патологических сдвигов в составе микрофлоры кишечника, развившихся после применения антибиотиков [3].

Согласно современному определению, ААД — это как минимум три и более эпизода неоформленного стула на фоне при-

менения антибактериальных препаратов вплоть до 4–8 недель после их отмены, если не выявлена другая причина диареи. При этом важно представлять, что такое диарея как патологический симптомокомплекс — учащенное опорожнение кишечника с повышенным содержанием воды в кале. Так, у детей раннего возраста диарея может быть верифицирована при объеме стула более 10 г/кг в сутки, а у детей трех лет и старше — при объеме стула более 200 г в сутки с частотой более двух раз в день. Диарея с полифекацией диагностируется также при объеме кала более 2% от съеденной пищи и выпитой жидкости.

Распространенность ААД у детей варьирует в достаточно широких пределах — от 6,2% до 80%, что обусловлено различными критериями постановки диагноза и неоднородными возрастными группами [4]. Тем не менее ААД чаще всего наблюдается у новорожденных и детей до 5 лет, что связано с процессом становления кишечной микрофлоры [1].

Следует отметить, что у здоровых детей первых месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании, частота стула в норме может быть до 10 раз в сутки. Кал при этом мягкий, кашицеобразный или водянистый, может содержать некоторое количество видимой слизи. Изменение характера стула (разжижение, появление большего количества слизи) и увеличение частоты дефекации у новорожденного по сравнению с привычным характером испражнений должно быть расценено как диарея [5]. Факторы риска развития ААД — использование антибиотиков более 3 дней, возраст ребенка младше 6–7 лет, наличие более

одного сопутствующего заболевания, иммунодефицитные состояния [2].

К сожалению, недостаточная информированность о проблеме ААД приводит к тому, что диарею у детей, получающих курс АБТ, чаще всего объясняют дисбактериозом кишечника, который является только фоном данного расстройства. Однако механизмы развития диареи, обусловленной приемом антибактериальных препаратов, намного сложнее и представлены в табл. 1.

Следует отметить и существование зависимости частоты развития ААД от вида применяемого антибиотика. Диарея развивается после курса клиндамицина и линкомицина в 20-30% случаев, амоксициллина/клавулановой кислоты — 10-25%, цефиксима — 15-20%, ампициллина — 5-10% и, наконец, цефалоспоринов и макролидов — в 2-5% случаев. Редко диарею вызывают фторхинолоны, а также триметоприм-сульфаметоксазол (1-2%) [2, 6, 7].

В подавляющем же большинстве случаев причиной ААД является избыточный рост таких микроорганизмов, как *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp. Такая диарея носит название идиопатической [2].

У детей средней и старшей возрастных групп, а также у взрослых в 20-45% всех случаев причиной ААД является грамположительная, спорообразующая, облигатно-анаэробная бактерия *Clostridium difficile*. *C. difficile*, не продуцирующие токсины, относятся к сапрофитной флоре и играют важную роль в процессах метаболизма [3]. Однако *C. difficile*, продуцирующие токсины (энтеротоксин А, цитотоксин В, фактор адгезии

Неинфекционные факторы	Инфекционные факторы
Гиперкинетический механизм стимуляция моторики пищеварительного тракта — мотилиноподобное действие 14-членных макролидов, послабляющее действие клавулановой кислоты Гиперосмолярный механизм скрытая индукция мальабсорбции — неполное всасывание цефоперазона, цефиксима из просвета кишечника Гиперсекреторный механизм прямое токсическое действие на слизистую оболочку кишечника (неомицин, тетрациклин)	Антибиотикоассоциированный колит подавление нормофлоры ЖКТ при <i>Clostridium difficile</i> - ассоциированном колите: Гиперсекреторный механизм воздействие энтеротоксина и желчных кислот Гиперосмолярный механизм нарушение пищеварительно- транспортного конвейера Гиперэкссудативный механизм воспалительная экссудация в просвет кишечника

и гиалуронидазу), переходят из разряда сапрофитов в группу патогенов как возбудители псевдомембранозного колита [1]. Энтеротоксин А и цитотоксин В способны связываться со специфическими рецепторами клеток слизистой оболочки кишки и проникать через клеточные мембраны, вызывая воспаление и лизис клеток, проявляющиеся водянистой диареей.

Обращает на себя внимание тот факт, что у здоровых детей первого года жизни в 30-90% случаев *C. difficile* обнаруживается

- Кисломолочные напитки «Иммуно Бэби» «ФрутоНяня» для детей старше 8 месяцев.
- Сочетает полезные свойства пребиотика инулина, витаминно-минерального премикса «Immuno baby» (минеральное вещество-цинк (Zn), витамин D3), закваски из термофильных молочнокислых стрептококков и пробиотиков – закваска молочнокислых ацидофильных палочек, пробиотика – бифидобактерии (BB-12™).
- Одобрено и рекомендовано Российским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов.
- Помогают поддержать защитные силы организма, при регулярном ежедневном употреблении — доказано клинически в 2021 году.



BB-12™, CHR. HANSEN BB-12® принадлежат Chr. Hansen (A/S). Лучшим питанием для ребенка раннего возраста является грудное молоко. Перед введением прикорма необходимо проконсультироваться с педиатром. Информацию о возрастных ограничениях смотрите на индивидуальной упаковке продукта. Реклама.

в кале. Поэтому на фоне приема антибиотиков у данной группы детей редко развивается псевдомембранозный колит. Это феномен связан с отсутствием на клетках слизистой ЖКТ у детей первого года жизни рецепторов к токсинам *C. difficile*.

Первые клинические симптомы ААД, как правило, появляются на 4–10 дни после начала приема антибиотиков. Это чувство абдоминального дискомфорта или боль, возможные тенезмы, вздутие живота, водянистая диарея с частотой стула до 10 раз в сутки. Отмена антибиотика приводит к прекращению диареи через 3–4 дня. При среднетяжелом течении частота стула возрастает до 10–15 раз в сутки, наблюдаются боль в животе, лихорадка до 38 °С, умеренная дегидратация, лейкоцитоз в общем анализе крови [4]. При легкой и средней степени тяжести специального лечения, как правило, не требуется. При прекращении приема антибиотиков симптомы купируются сами по себе в течение нескольких дней.

Профилактика и лечение ААД включают прекращение антибиотикотерапии, если это возможно, или замену антибиотика менее «агрессивным» по отношению к кишечной микрофлоре, а также прием энтеросорбентов. Важный компонент терапии — пробиотики, живые микроорганизмы, положительно влияющие на состав кишечной микрофлоры [5].

Как и лекарственные препараты, различные виды пробиотиков имеют разные эффекты. При этом метаанализы показывают неоднозначные результаты из-за отсутствия однородности исследований. Например, отмечено значительное снижение случаев ААД при использовании *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* и *Saccharomyces boulardii* в виде капсул, таблеток или йогуртов [7, 8]. Композиция пробиотических препаратов варьирует от микроорганизма одного вида до многовидовых коктейлей, а дозы в разных исследованиях — от 10^7 до 10^{10} КОЕ/г. Исследования у взрослых пациентов показали, что *LGG* можно использовать для лечения устойчивых к ванкомицину *Enterococcus* и предотвращения диареи, связанной с приемом антибиотиков и *Clostridium difficile* [7, 8].

Тем не менее вопросы применения пробиотиков при инфекции, вызванной *Clostridioides difficile* (таксономия обновлена в 2016 г.), являются предметом дискуссии. Так, эксперты Американской коллегии гастроэнтерологии (ACG) опубликовали клинические рекомендации 2021 г. по лечению инфекции *Clostridioides difficile* [7]. В рекомендациях постулирован отказ от использования пробиотиков одновременно с антибиотиками для профилактики инфекции *Clostridioides difficile*. При первом эпизоде легкого течения ассоциация рекомендует пероральный прием ванкомицина в дозировке 125 мг 4 раза в день или фидаксомицина — по 200 мг два раза в день в течение 10 дней. Метронидазол перорально (по 500 мг 3 раза в день в течение 10 суток) может быть рассмотрен для лечения первого нетяжелого эпизода заболевания для пациентов с низким риском. При тяжелом течении в качестве терапии первой линии рекомендуется ванкомицин по 125 мг четыре раза в день или фидаксомицин по 200 мг два раза в день в течение 10 суток. Пациентам начиная со второго рецидива инфекции рекомендуется трансплантация фекальной микрофлоры (ТФМ) для предотвращения дальнейших рецидивов. Рекомендовано проводить ТФМ с помощью колоноскопии или капсул. Возможна повторная ТФМ пациентам, у которых возник рецидив инфекции в течение 8 недель после проведенной ТФМ. Больным с тяжелым, фульминантным течением инфекции, резистентной к терапии антибиотиками, тоже рекомендована ТФМ. Это также относится к пациентам, которым противопоказано хирургическое вмешательство. Новые антибиотики узкого спектра действия оказывают меньшее

влияние на микробный состав кишечника, что может снизить риск рецидива, считают авторы рекомендаций. Развитие технологий работы с микробиотой позволит более эффективно подходить к лечению инфекции *Clostridioides difficile* [8–10].

В настоящее время существуют единичные исследования, посвященные изучению эффективности пробиотических кисломолочных продуктов у детей. Данные продукты все чаще рассматриваются как привлекательные средства доставки терапевтического агента, потому что они легкодоступны, экономичны, хорошо переносятся и, помимо лечебного эффекта, являются источником нутриентов [11, 12]. В РФ коммерчески доступными детскими кисломолочными продуктами являются продукты, содержащие заквасочные культуры в комбинации с *Bifidobacterium lactis*.

Предыдущие исследования [13–17], оценивающие влияние продуктов, обогащенных пробиотиками, на пациентов при приеме антибиотиков, были сосредоточены только на наличии или отсутствии ААД. Однако этот подход не в полной мере позволяет оценить степень отрицательного влияния АБТ: использование Бристольской шкалы, не учитывающей особенности форм кала у детей раннего возраста, а также учет не только ранних, но и поздних осложнений.

Учитывая вышеизложенное, нами было проведено исследование, целью которого стала оценка протективных свойств кисломолочного пробиотического напитка, содержащего в качестве закваски *Lactobacillus acidophilus* и обогащенного пробиотическим штаммом *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) 1×10^6 КОЕ/г, пребиотиком инулином, а также цинком, кальцием и витамином D₃, для профилактики развития желудочно-кишечных расстройств на фоне АБТ у детей от 8 до 36 месяцев с острыми респираторными инфекциями (ОРИ) [5, 18–20].

В задачи исследования входило определение частоты развития и выраженности желудочно-кишечных расстройств в зависимости от подключения к диетотерапии пробиотического кисломолочного напитка для ежедневного употребления в течение трех месяцев.

Материалы и методы исследования

В мультицентровое исследование были включены 60 детей от 8 до 36 месяцев (средний возраст составил $22 \pm 0,3$ мес), поступивших в стационар детского инфекционного отделения ГБУЗ МО Дмитровская ГБ на 1–3 сутки заболевания с симптомами, типичными для ОРИ, а также дети, находившиеся под наблюдением в отделении абдоминальной патологии с эндоскопией и функциональной диагностикой ГБУЗ КДЦД Санкт-Петербурга. В отделении при первичном осмотре проводился сбор анамнеза, объективный осмотр с оценкой симптомов респираторной инфекции, назначалось лабораторное обследование (клинический анализ крови, общий анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства по показаниям) и стартовое лечение лечащим врачом согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России.

После подписания родителем информированного согласия на участие в клиническом исследовании пациент рандомизировался в одну из двух групп в зависимости от назначенной лечащим врачом терапии (табл. 1).

Для анализа частоты возникновения ранних осложнений АБТ пациенты были разделены на 2 группы: первую основную группу ($n = 30$) и вторую группу сравнения ($n = 30$). В основную подгруппу вошли дети, получавшие АБТ

и кисломолочный пробиотический напиток «Иммуно Бэби» ФрутоНяня, содержащий *Lactobacillus acidophilus* 1×10^7 КОЕ/г и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) 1×10^6 КОЕ/г, пребиотик инулин, а также цинк, кальций и витамин D₃; в группу сравнения — дети, получавшие АБТ и кисломолочный напиток, содержащий *Lactobacillus acidophilus* 1×10^7 КОЕ/г. АБТ назначалась курсом 5–10 дней, дети из основной группы вместе с АБТ с 1-х суток и в течение всего периода (90 ± 1 день) получали кисломолочный пробиотический напиток; дети из группы сравнения находились под наблюдением во время или после окончания ОРИ и получали кисломолочный продукт без пробиотических бактерий, содержащий *Lactobacillus acidophilus* 1×10^7 КОЕ/г.

Для анализа частоты возникновения поздних осложнений АБТ в обеих группах был проведен анализ характера стула для выявления пациентов, страдающих функциональными нарушениями ЖКТ (избыточным метеоризмом или функциональным запором). У детей от 8 до 36 месяцев была использована Брюссельская шкала форм кала и проведено сопоставление с Бристольской шкалой форм кала для валидации полученных данных о характере стула у детей от одного до 48 месяцев (рис. 1).

Несмотря на достоинства Бристольской шкалы форм кала (BSS), таких как возможность визуальной оценки, унифицированный подход, соотношение плотности стула со временем транзита по толстой кишке, у нее есть недостатки — невозможность использования у детей раннего возраста, риск неправильной интерпретации может привести к неправильной формулировке диагноза. Поэтому Бристольская шкала оценки характера стула не рекомендуется к применению у детей раннего возраста с несформированными навыками пользования туалетом [21], в связи с чем экспертами Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов

(ESPGHAN) была разработана Брюссельская шкала оценки стула для детей раннего возраста (BITSS) (рис. 2).

Как показали исследования, по шкале BSS чаще выявлялся нормальный характер стула (58,6%) по сравнению с BITSS (13,6%), ($p < 0,0001$), а по BITSS чаще выявлялись нарушения стула (86,4%) по сравнению со шкалой BSS (41,4%), ($p < 0,0001$). Это значит, что шкала BITSS помогает лучше выявлять плотный стул, чем шкала BSS, при соответствии детей другим критериям диагностики функционального запора [22–25].

Таким образом, пациентам обеих групп проводили анализ частоты дефекации, кала и его оценку по BITSS для детей раннего возраста, сопоставляя с целью валидации со шкалой BSS в пяти точках: до начала болезни, в первый день проведения АБТ, в день окончания АБТ (7 ± 1 день от начала терапии); через 14 дней после окончания АБТ (21 ± 1 день от начала терапии) и на 90 ± 1 день от начала терапии. Сравниваемые подгруппы были статистически проверены на сбалансированность по полу, характеру вскармливания, заболеванию (ОРИ), назначенному антибиотическому препарату, частоте стула, его оценке по Бристольской шкале, возрасту. Статистический анализ проводился путем попарного сравнения всех временных точек.

Статистический анализ включал в себя расчет объема выборки, валидацию данных, анализ полученных переменных. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью методов вариационной статистики с использованием лицензионных программ средств Microsoft Excel, а также статистического пакета Statistica-6. Проводилась оценка относительных и абсолютных показателей: процентное выражение ряда данных (%), расчет среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), стандартной ошибки (m), медианы (Me), максимального (Max) и минимального (Min) значений. Для анализа качественных переменных применялись критерии непараметрической статистики, для количественных — критерии параметрической или непараметрической статистики после проверки распределений на соответствие нормальности распределения.

Для оценки различий между показателями использовались t-критерий Стьюдента и критерий χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$, высокодостоверными — при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными — при $p > 0,05$. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью двухстороннего критерия Фишера для частот менее 5.

Исследование проведено в строгом соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964–2004 гг.), правилами Надлежащей клинической практики (ICH GCP), Федеральным законом № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств», Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика», постановлением Правительства РФ № 714 от 13 сентября 2010 г. «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата», другими соответствующими законодательными актами и приказами Минздрава РФ.

Результаты и обсуждение

При обследовании у 16 пациентов основной группы (53,3%) диагностирована внебольничная пневмония, у 5 (16,7%) — острый тонзиллит, у 6 (20,0%) — острый синусит, у 3 (10%) — острый отит. Течение заболевания во всех наблюдениях имело среднюю степень тяжести. Большинство пациентов — 24 (80,0%) получали цефотаксим, 5 пациентов (16,7%) —



Брюссельская шкала форм кала (1–48 мес.)		Бристольская шкала форм кала > 48 мес	
Тип кала	Описание внешнего вида кала	Форма	
1	Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются		
2	В форме колбаски комковатой		
3	В форме колбаски с ребристой поверхностью		
4	В форме колбаски или змеи, гладкий, мягкий		
5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями		
6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашецеобразный стул		
7	Водянистый без твердых частиц		

Рис. 2. Соответствие Брюссельской и Бристольской шкал форм кала [22, 23] / Correspondence of the Brussels and Bristol scales of feces forms [22, 23]

Таблица 2

Состав обследованных пациентов / The composition of the examined patients

Параметры		Группы				Статистически достоверная разница (p)
		Основная		Сравнения		
		п	%	п	%	
Всего пациентов		30	100	30	100	> 0,05
Пол	М	14	46,7	15	50,0	> 0,05
	Ж	16	53,3	15	50,0	> 0,05
Основной диагноз (уровень поражения)	Внебольничная пневмония	16	53,3	15	50,0	> 0,05
	Острый тонзиллит	5	16,7	6	20,0	> 0,05
	Острый синусит	6	20,0	5	16,7	> 0,05
	Острый отит	3	10,0	4	13,3	> 0,05
Цефтриаксон		5	16,7	6	20,0	> 0,05
Цефотаксим		24	80,0	22	73,3	
Цефтриаксон + цефотаксим		1	3,3	2	6,7	

цефтриаксон, у одного ребенка в ходе терапии была проведена смена антибактериального препарата с цефотаксима на цефтриаксон. Длительность АБТ составила от 5 до 10 дней. Сравняемые группы были сопоставимы по основным анализируемым характеристикам до начала терапии (табл. 2), а также статистически проверены на сопоставимость по частоте стула, его оценке по Бристольским шкалам.

Анализ результатов лечения основной группы и группы сравнения позволил оценить различия в клинических показателях. На фоне проводимой терапии температура снизилась в течение первых двух суток у 37% детей из основной группы и только у 18% детей в группе сравнения ($p < 0,05$). Общая продолжительность лихорадки у всех пролеченных детей не превышала 4 дней. До начала терапии у 80% детей сравниваемых групп был снижен аппетит. Нормализацию аппетита в течение первых суток мы наблюдали у 44% детей из основной группы и у 32% пациентов из группы сравнения. К моменту выписки из стационара снижение аппетита сохранялось в 22% наблюдений в основной группе и в 40% — в группе сравнения ($p < 0,05$).

До начала терапии повышенную раздражительность отметили 81% матерей обследованных детей. К моменту выписки из стационара (7 ± 2 дня) выраженная раздражительность сохранялась в 14% наблюдений в основной группе и в 57% — в группе сравнения ($p < 0,05$). В большинстве случаев беспокойство детей подгрупп сравнения связано с желудочно-кишечным дискомфортом (вздутие, дискомфорт и боли в животе, метеоризм, флатуленция, борборигмы).

Таким образом, назначение кисломолочного пробиотического продукта питания с первых дней проводимой АБТ значимо уменьшало выраженность синдрома интоксикации и желудочно-кишечного дискомфорта по сравнению с детьми, получавшими монотерапию антибиотиками и кисломолочный продукт без пробиотиков только как компонент рациона.

За все время наблюдения был зафиксирован характер кала по шкале BITSS от 1-го до 4-го типа. Для удобства оценки мы определяли кал 1-го типа по шкале BITSS как плотный стул или склонность к запорам (соответствие 1-му и 2-му типу шкалы BSS), 2-го типа — как нормальный кал (соответствие 3-му и 4-му типам шкалы BSS), 3-го типа — как кашицеобразный стул (соответствие 5-6 типу по шкале BSS) и 4-го типа — как водянистый, соответствующий 7-му типу по шкале BSS. То есть 3-й и 4-й типы форм кала по шкале BITSS условно расценивались нами как диарея в соответствии с определени-

ем данного понятия [1-3]. Полученные данные представлены графически на рис. 1 и 2.

До начала АБТ кратность стула превышала 3 раза в сутки у 2 детей из основной группы и 2 — из группы сравнения. Перед выпиской из стационара учащение стула (максимально до 5 раз в сутки) было зафиксировано у 2 пациентов из основной подгруппы и у 16 детей в группе сравнения (рис. 3).

Через неделю после поступления в стационар у большинства детей из основной группы сохранялся нормальный стул, у двух отмечался разжиженный, частый (до 4 раз в сутки) пенистый стул, у троих — склонность к запорам. У детей из группы сравнения более чем в половине случаев имел место учащенный, пенистый, зловонный стул. На 21 ± 1 день от начала терапии у большинства наблюдаемых пациентов из основной группы отмечена тенденция к нормализации частоты стула, у двух детей отмечалась склонность к запорам. У 8 детей, не получавших кисломолочный пробиотический продукт, сохранялись запоры, у трех — учащение стула по сравнению с моментом поступления до 4 раз в сутки максимально. Анализ динамики

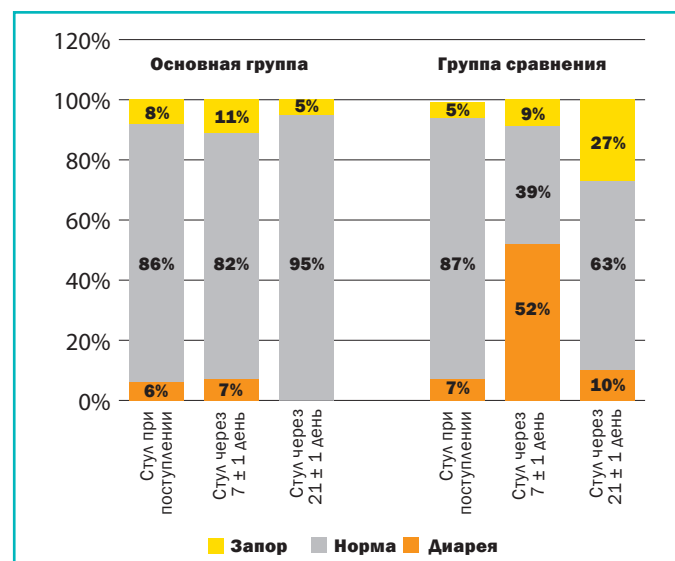


Рис. 3. Динамика характера стула на фоне АБТ / The dynamics of the nature of the stool against the background of antibiotic therapy

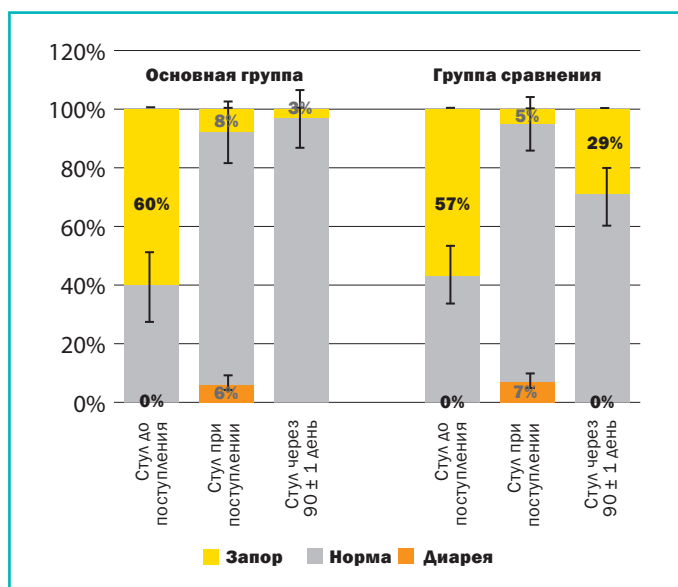


Рис. 4. Динамика характера стула на фоне приема кисломолочного пробиотического напитка / The dynamics of the nature of the stool against the background of taking a fermented milk probiotic drink

характера стула в обеих группах по сравнению с периодом до начала заболевания и применения АБТ и через 90 дней с момента приема кисломолочного пробиотического напитка и без пробиотика показал (рис. 4), с одной стороны, сопоставимость и отсутствие статистической межгрупповых различий ($p > 0,05$) до начала лечения и, с другой стороны, выраженные отличия в характере стула ($p < 0,01$) с преобладанием запоров в группе сравнения. Кроме того, у 17 пациентов группы сравнения (51%) даже при нормальном стуле (2-й вид по шкале BITS) отмечались выраженный метеоризм и флатуленция с отхождением газов с неприятным запахом, борборигмы, вздутие живота после приема пищи и перед дефекацией.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования показана информативность использования Брюссельской шкалы форм кала (BITSS) для детей раннего возраста (до 48 мес), преимущество перед Бристольской шкалой форм кала (BSS), использование которой оптимально после 48 месяцев жизни. Установлено, что прием кисломолочного пробиотического напитка, содержащего *Lactobacillus acidophilus* 1×10^7 КОЕ/г и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) 1×10^6 КОЕ/г, пребиотик инулин, а также цинк, кальций и витамин D₃, в течение трех месяцев, начиная с первого дня АБТ, способствует поддержанию стабильности консистенции кала в ходе антибиотикотерапии и в период восстановления после нее, а также протективно влияет на частоту развития желудочно-кишечных расстройств, снижая риск развития ранних и поздних осложнений АБТ. Важно отметить, что в процессе исследования ни у одного пациента основной группы не было отмечено побочных реакций на фоне применения пробиотического продукта. Кисломолочный напиток «Иммуно Беби» ФрутоНяня может служить эффективной профилактикой нарушений ЖКТ.

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И., Алхасов А. Б., Бехтерева М. К., Волинец Г. В. и др. Болезни кишечника у детей. Том 2. М.: ИД «Медпрактика-М», 2018. 496 с.
[Belmer S. V., Razumovsky A. Yu., Khavkin A. I., Alkhasov A. B., Bekhtereva M. K., Volynets G. V., etc. *Bolezni kishchechnika u detei*. [Intestinal diseases in children.] Vol. 2. M.: Publishing House «Medpraktika-M», 2018. 496 p.]
- Хавкин А. И. Антибиотик-ассоциированная диарея: возможности применения пробиотиков // Трудный пациент. 2018; 1-2 (16): 21-26.
[Khavkin A. I. Antibiotik-assotsirovannaya diareya: vozmozhnosti primeneniya probiotikov [Antibiotic-associated diarrhea: the possibility of using probiotics] // Trudnyi patsient. 2018; 1-2 (16): 21-26.]
- Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И., Алхасов А. Б., Бехтерева М. К., Волинец Г. В. и др. Болезни кишечника у детей. Т. 1. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018. 436 с.
[Belmer S. V., Razumovsky A. Yu., Khavkin A. I., Alkhasov A. B., Bekhtereva M. K., Volynets G. V., etc. *Bolezni kishchechnika u detei* [Intestinal diseases in children.] Vol. 1. M.: Publishing House «Medpraktika-M», 2018. 436 p.]
- Алешина Е. И., Бельмер С. В., Бехтерева М. К., Богданова Н. М., Бойцова Е. А., Воронцова Л. В., Гасилина Т. В. и др. Неонатальная гастроэнтерология. СПб: СПГПМУ, 2020. 344 с.
[Aleshina E. I., Belmer S. V., Bekhtereva M. K., Bogdanova N. M., Boytsova E. A., Vorontsova L. V., Gasilina T. V. et al. *Neonatalnaya gastroenterologiya* [Neonatal gastroenterology.] St. Petersburg: From: «St. Petersburg State Pediatric Medical University», 2020. 344 p.]
- Хавкин А. И., Комарова О. Н. Пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) — опыт и перспективы применения в клинической практике // Вопросы практической педиатрии. 2017; 5 (12): 25-34.
[Khavkin A. I., Komarova O. N. Probioticheskiy shtamm *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) — opyt i perspektivy primeneniya v klinicheskoy praktike [The probiotic strain *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) — experience and prospects of application in clinical practice] // Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2017; 12 (5): 25-34. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1817-7646-2017-5-25-34.
- Kelly C. R., Fischer M., Allegretti J. R., La Plante K., Stewart D. B., Limketkai B. N., Stollman N. H. // The American Journal of Gastroenterology. 2021; 6 (116): 1124-1147. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001278.
- Комарова О. Н., Хавкин А. И. Кисломолочные продукты в питании детей: пищевая и биологическая ценность // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2017; 62 (5): 80-86.
[Komarova O. N., Havkin A. I. Kislomolochnye produkty v pitanii detei: pishchevaya i biologicheskaya tsennost [Cultured milk foods in children's nutrition: nutritional and biological value] // Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. 2017; 62 (5): 80-86. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-5-80-86>.
- Шрайнер Е. В., Хавкин А. И., Власов В. В. Микробиоценоз кишечника у больных с рецидивирующей инфекцией *Clostridium difficile*, язвенным колитом и синдромом раздраженной кишки после трансплантации фекальной микрофлоры // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; (7): 69-77.
[Shrainer E. V., Khavkin A. I., Vlasov V. V. Intestinal microbiocenosis in patients with recurrent Microbiocenoz kishchechnika u bolnyh s recidiviruyushchei infekciei *Clostridium difficile*, yavennym kolitom i sindromom razdrzhennoi kishki posle transplantatsii fekalnoi mikroflory [Clostridium difficile infection, ulcerative colitis and irritable bowel syndrome after transplantation of fecal microflora] // Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; (7): 69-77. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-179-7-69-77>.
- Шрайнер Е. В., Морозов В. В., Хавкин А. И., Власов В. В., Куликов В. Г., Кольцова С. Т. Опыт проведения трансплантации фекальной микрофлоры у пациентки с клостридиальной инфекцией // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 12 (160): 80-83.
[Shrainer E. V., Morozov V. V., Khavkin A. I. et al. Opyt provedeniya transplantatsii fekalnoi mikrobioty u pacientki s klostridialnoi infekciei [Experience with

- transplantation of fecal microbiota in a patient with clostridial infection] // Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018; 12 (160): 80–83. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-80-83.
10. *Хавкин А. И., Шрайнер Е. В., Денисов М. Ю., Деровс А. А., Горелова Ю. С.* Трансплантация фекальной микрофлоры при воспалительных заболеваниях кишечника у детей: опыт и перспективы // Вопросы практической педиатрии. 2018; 3 (13): 20–28.
[*Khavkin A. I., Shrainer E. V., Denisov M. Yu., Derovs A. A., Gorelova Yu. S.* Transplantaciya fekalnoi mikroflory pri vospalitelnykh zabolevaniyakh kishchechnika u detei: opyt i perspektivy [Transplantation of fecal microflora in inflammatory bowel diseases in children: experience and prospects] // Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2018; 3 (13): 20–28.] DOI: 10.20953/1817-7646-2018-3-20-28.
 11. *Хавкин А. И.* Нарушения микробиологии кишечника и их диетологическая коррекция. В кн. Клиническая диетология детского возраста Руководство для врачей / Под ред. Боровик Т. Э., Ладодо К. С. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008 г. С. 393–400.
[*Khavkin A. I.* Narusheniya mikroekologii kishchechnika i ikh diyetologicheskaya korrektsiya. V kn. Klinicheskaya diyetologiya detskogo vozrasta Rukovodstvo dlya vrachey / Pod red. Borovik T. E., Ladodo K. S. M.: ООО «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo», 2008. S. 393–400.]
 12. *Хавкин А. И., Федотова О. Б., Волюнец Г. В., Кошкарлова Ю. А., Пенкина Н. А., Комарова О. Н.* Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию // Вопросы детской диетологии. 2019; 1 (17): 29–37.
[*Khavkin A. I., Fedotova O. B., Volynets G. V., Koshkarova Yu. A., Penkina N. A., Komarova O. N.* Rezultaty prospektivnogo sravnitel'nogo otkrytogo randomizirovannogo issledovaniya po izucheniyu effektivnosti jogurta, obogashchennogo prebiotikami i probiotikami, u detei rannego vozrasta, pereneshih ostruyu respiratornuyu infektsiyu [The results of a prospective comparative openlabel randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection] // Vopr. det. dietol. 2019; 17 (1): 29–37. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37.
 13. *Богданова Н. М., Хавкин А. И., Колобова О. Л.* Перспективы использования ферментированных молочных продуктов у детей с первичной гиполактазией взрослого типа // Рос. вестн. перинат. и педиатр. 2020; 65 (3): 160–168.
[*Bogdanova N. M., Khavkin A. I., Kolobova O. L.* Perspektivy ispolzovaniya fermentirovannykh molochnykh produktov u detei s pervichnoy gipolaktaziei vzroslogo tipa [Prospects of fermented milk products in children with primary hypolactasia of the adult type] // Ros. Vestn. Perinatol. i Pediatr. 2020; 65 (3): 160–168. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-160-168.
 14. *Хавкин А. И., Волюнец Г. В., Федотова О. Б., Соколова О. В., Комарова О. Н.* Применение кисломолочных продуктов в питании детей: опыт и перспективы // Трудный пациент. 2019; 17 (1–2): 28–36.
[*Khavkin A. I., Volynets G. V., Fedotova O. B., Sokolova O. V., Komarova O. N.* Primenenie kislomolochnykh produktov v pitanii detei: opyt i perspektivy [The use of dairy products in children's nutrition: experience and prospects] // Trudnyi patsient. 2019; 17 (1–2): 28–36. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10005.
 15. *Хавкин А. И., Ковтун Т. А., Макаркин Д. В., Федотова О. Б.* Кисломолочные продукты и здоровье ребенка // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2020; 6 (65): 155–165.
[*Khavkin A. I., Kovtun T. A., Makarkin D. V., Fedotova O. B.* Kislomolochnye produkty i zdorovie rebenka [Fermented Milk Products and Child Health.] // Ros. Vestn. Perinatol. i Pediatr. 2020; 6 (65): 155–165. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-155-165.
 16. *Хавкин А. И.* Lactobacillus rhamnosus GG и кишечная микробиота. Вопросы детской диетологии. 2018; 16 (2): 42–51.
[*Khavkin A. I.* Lactobacillus rhamnosus GG i kishhechnaya mikrobiota [Lactobacillus rhamnosus GG and intestinal microbiota] // Voprosy detskoy dietologii. 2018; 16 (2): 42–51. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-2-42-51. (In Russ.)]
 17. *Комарова О. Н., Хавкин А. И.* Влияние пребиотиков на пищеварительный тракт // Вопросы практической педиатрии. 2018; 13 (5): 33–39.
[*Komarova O. N., Khavkin A. I.* Vliyaniye prebiotikov na pishchevaritelnyi trakt [Effect of prebiotics on the gastrointestinal tract] // Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2018; 13 (5): 33–39. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-33-39.
 18. *Хавкин А. И., Блат С. Ф.* Микробиоценоз кишечника и иммунитет // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011; 1 (56): 159–174.
[*Khavkin A. I., Blat S. F.* Mikrobiocenozy kishchechnika i immunitet [Intestinal microbiocenosis and immunity] // Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2011; 1 (56): 159–174. (In Russ.)]
 19. *Хавкин А. И., Богданова Н. М., Новикова В. П.* Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2021; 1 (66): 31–38.
[*Khavkin A. I., Bogdanova N. M., Novikova V. P.* Biologicheskaya rol zonulina i effektivnost ego ispolzovaniya v kachestve biomarkera sindroma povyshennoy kishhechnoy pronicaemosti [Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome] // Ros. Vestn. Perinatol. i Pediatr. 2021; 1 (66): 31–38. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38.
 20. *Хавкин А. И., Ковтун Т. А., Макаркин Д. В., Федотова О. Б.* Кисломолочные пробиотические продукты — пища или лекарство? // Вопросы детской диетологии. 2021; 19 (3): 58–68. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-3-58-68
[*Khavkin A. I., Kovtun T. A., Makarkin D. V., Fedotova O. B.* Kislomolochnye probioticheskiye produkty — pishha ili lekarstvo? [Probiotic fermented dairy products — food or medication?] // Vopr. det. dietol. 2021; 19 (3): 58–68. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-3-58-68.]
 21. *Benninga M. A., Faure C., Hyman P. E., Roberts I. St. James, Schechter N. L., Nurko S.* Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler // Gastroenterology. 2016; S0016-5085(16)00182-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
 22. *Huysentruyt K., Koppen I., Benninga M., Cattaeert T., Cheng J., De Geyter C.* et al. BITSS working group. The Brussels Infant and Toddler Stool Scale: A Study on Interobserver Reliability // Multicenter Study J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019; 68 (2): 207–213. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002153.
 23. *Velasco-Benitez C. A., Llanos-Chea A., Saps M.* Utility of the Brussels Infant and Toddler Stool Scale (BITSS) and Bristol Stool Scale in non-toilet-trained children: A large comparative study. Neurogastroenterology and Motility // the Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society. 2020; e14015. DOI: 10.1111/nmo.14015.
 24. *Дубровская М. И., Грязнова Е. И., Хавкин А. И.* Взаимосвязь между эмоциональным состоянием матери во время беременности и функциональными нарушениями пищеварения у ребенка // Вопросы детской диетологии. 2020; 18 (4): 54–61.
[*Dubrovskaya M. I., Griaznova E. I., Khavkin A. I.* Vzaimosvyaz mezhdru emocional'nym sostoyaniem materi vo vremya beremennosti i funktsional'nymi narusheniyami pishchevareniya u rebenka [Interrelation between the maternal emotional state during pregnancy and childhood functional gastrointestinal disorders] // Vopr. det. dietol. 2020; 18 (4): 54–61. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2020-4-54-61.
 25. *Басина Р. М., Палаус Е. И., Махаури К. М., Фесенко Н. К., Абзалиева А. Д., Боган Н. В., Гречаный С. В., Хавкин А. И.* Связь пищевого поведения младенцев с развитием детско-материнских отношений и уровнем тревоги и депрессии матерей // Вопросы детской диетологии. 2020; 18 (3): 99–110.
[*Basina R. M., Palaus E. I., Mahauri K. M., Fesenko N. K., Abzalieva A. D., Bogan N. V., Grechanyi S. V., Khavkin A. I.* Svyaz pishchevogo povedeniya mladencev s razvitiem detsko-materinskih otnoshenij i urovnem trevogi i depressii materei [Interrelations between baby eating behaviours and the development of the mother-infant relationships and maternal anxiety and depression levels] // Vopr. Det. dietol. 2020; 18 (3): 99–110. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2020-3-99-110.

Междисциплинарное оказание помощи новорожденным с расщелиной губы и нёба в условиях детской многопрофильной больницы

А. А. Мамедов^{*, **}, доктор медицинских наук, профессор

Ю. О. Волков^{*, **}, кандидат медицинских наук

А. А. Корсунский^{**}, доктор медицинских наук, профессор

С. А. Паршикова^{*, 1}, кандидат медицинских наук

Л. А. Мазурина^{*}, кандидат медицинских наук

Л. М. Макарова^{**}

Ю. В. Жиркова^{**, ***}, доктор медицинских наук, профессор

Г. П. Тукабаев^{**}

Г. Ма^{*}

Х. Го^{*}

Н. В. Горлова^{*}

^{*} ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

^{**} ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, Москва, Россия

^{***} ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Накопленный опыт детской хирургии новорожденных и современные методы диагностики (компьютерная и магнитно-резонансная томография, пренатальная диагностика) позволили изменить существующие сроки коррекции врожденных пороков лица. В статье подробно описана «Система оказания помощи детям с расщелиной губы и нёба в период новорожденности», разработанная и внедренная на кафедре стоматологии детского возраста и ортодонтии Сеченовского университета. Сформулированы необходимые условия для оказания помощи данной категории пациентов и показания к предхирургической подготовке, обоснована тактика лечения, анестезиологического обеспечения у данной категории новорожденных. В работе приведены результаты ранней хирургической коррекции врожденных пороков лица 46 новорожденным с расщелиной губы и нёба. Детей с расщелиной губы и альвеолярного отростка разделили на 2 группы. В первую группу (n = 30) вошли пациенты, у которых диастаз в области альвеолярных отростков составлял 10 мм и менее. В этом случае сразу выполнялась хейлоринопластика. Во вторую группу (n = 16) вошли дети с диастазом альвеолярного отростка верхней челюсти более 10 мм. Этим новорожденным проводилась предхирургическая ортодонтическая подготовка в течение 10-12 дней (установка ортоимплантатов и наложение эластической тяги – цепочки). Критерием готовности к операции являлось достижение ширины диастаза между фрагментами альвеолярного отростка 10 мм и менее. После этого проводилось одномоментное удаление ортоимплантатов и операция – хейлоринопластика. Новорожденным с расщелиной твердого и мягкого нёба (n = 4) выполнялась уранопластика по методике А. А. Мамедова. У всех пациентов достигнуты хорошие эстетические и функциональные результаты.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, алгоритм, новорожденные, хирургия, расщелина губы, нёба, хейлоринопластика, уранопластика.

Для цитирования: Мамедов А. А., Волков Ю. О., Корсунский А. А., Паршикова С. А., Мазурина Л. А., Макарова Л. М., Жиркова Ю. В., Тукабаев Г. П., Ма Г., Го Х., Горлова Н. В. Междисциплинарное оказание помощи новорожденным с расщелиной губы и нёба в условиях детской многопрофильной больницы // Лечащий Врач. 2021; 8 (24): 39-44. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.006

Interdisciplinary care for newborns with cleft lip and palate in a children's multidisciplinary hospital

A. A. Mamedov^{*, **}, Yu. O. Volkov^{*, **}, A. A. Korsunsky^{**}, S. A. Parshikova^{*, 1}, L. A. Mazurina^{*}, L. M. Makarova^{**}, Yu. V. Zirkova^{**, ***}, G. P. Tukabaev^{**}, G. Ma^{*}, H. Guo^{*}, N. V. Gorlova^{*}

^{*} I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

^{**} Moscow state budgetary healthcare institution «Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky, Moscow City Health Department», Moscow, Russia

^{***} N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia

¹ Контактная информация: svetlana.parshikova@rambler.ru

Abstract. The accumulated experience of pediatric surgery of newborns and diagnostic methods (CT, MRI, prenatal diagnostics) have made it possible to change the existing terms for the correction of congenital facial defects. The article describes in detail «A system of care for children with cleft lip and palate in the neonatal period», developed and implemented at the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Sechenov University. The necessary conditions for rendering assistance to this category of patients are described, indications for pre-surgical preparation are formulated, the tactics of treatment, anesthetic management in this category of newborns are substantiated. The article presents the results of early surgical correction of 46 newborns with cleft lip and palate. Children with cleft lip and alveolar bone were divided into 2 groups. The first group (n = 30) included patients whose diastasis in the area of the alveolar processes was 10 mm or less. In this case, cheilorinoplasty was performed immediately. Group 2 (n = 16) included children with alveolar ridge diastasis of the upper jaw of more than 10 mm. This group of newborns underwent pre-surgical orthodontic preparation for 10-12 days, which consisted of installing ortho-implants and applying an elastic traction chain. The criterion for readiness for surgery was the achievement of a diastasis width between the fragments of the alveolar process of 10 mm or less. This was followed by simultaneous removal of ortho-implants and surgery – cheilorinoplasty. Newborns with a cleft of the hard and soft palate (n = 4) underwent uranoplasty according to the method of A. A. Mamedov. All patients received good aesthetic and functional results.

Keywords: prenatal diagnosis, algorithm, newborns, surgery, cleft lip, palate, cheilorinoplasty, uranoplasty.

For citation: Mamedov A. A., Volkov Yu. O., Korsunsky A. A., Parshikova S. A., Mazurina L. A., Makarova L. M., Zirkova Yu. V., Tukabaev G. P., Ma G., Guo H., Gorlova N. V. Interdisciplinary care for newborns with cleft lip and palate in a children's multidisciplinary hospital// *Lechaschy Vrach*. 2021; 8 (24): 39-44. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.006

В последние десятилетия активное развитие получила хирургия новорожденных. Частота врожденных пороков развития (ВПР), требующих коррекции в период новорожденности, остается достаточно высокой, достигая 5% [1]. По данным Российского регистра и Европейской сети популяционных регистров эпидемиологического надзора за врожденными аномалиями (EUROCAT) одним из самых частых ВПР является расщелина губы и нёба (РГН) – 0,67 и 0,81 на 1000 рождений соответственно [2]. Накопленный опыт хирургии новорожденных и внедрение в широкую практику современных методов диагностики, таких как компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ), пренатальная диагностика пороков развития плода, сделали возможным оказывать помощь детям в максимально ранние сроки, в том числе и пациентам с РГН [3]. Оперативное лечение новорожденных с патологией челюстно-лицевой области требует не только высочайшего хирургического мастерства, но и комплекса организационных мероприятий, направленных на обеспечение преемственности между всеми звеньями лечебного процесса. Профессором А. А. Мамедовым, заведующим кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии Сеченовского университета с 2011 г., разработана и внедрена «Система оказания помощи детям с расщелиной губы и нёба в период новорожденности». В данном исследовании приводятся результаты лечения 46 новорожденных, прооперированных с 2018 по 2020 гг.

Целью настоящего исследования было повысить эффективность лечения детей с РГН за счет внедрения результатов разработанного междисциплинарного алгоритма лечения в период новорожденности.

Материалы и методы исследования

С 2018 по 2020 гг. проведено комплексное обследование с междисциплинарным подходом и лечение 46 новорожденных с РГН. Лечение проводилось на базе отделения челюстно-лицевой хирургии (ЧЛХ) ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ (клиническая база Сеченовского университета). Протокол междисциплинарного лечения детей с РГН в период новорожденности представлен на рис. 1.

В основу разработанного алгоритма положен принцип междисциплинарного подхода, преемственности и ранней коррекции ВПР челюстно-лицевой области, позволяющего на ранних стадиях развития ребенка устранить анатомические дефекты, что приводит к раннему эстетическому и функциональному (дыхание, сосание, глотание) восстановлению.

Первым шагом в предложенном алгоритме является выполнение пренатальной диагностики. Данному виду исследований наследственных и врожденных болезней плода в последние десятилетия уделяется особое внимание, что обусловлено в том числе активным применением в медицине репродуктивных технологий. Комплекс мероприятий направлен на выявление морфологических нарушений внутриутробного развития и прогнозирование возможности их полноценной коррекции после рождения. К сожалению, возможности фетальной хирургии в этой области пока ограничены.

Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “Акушерство и гинекология”» в России проводится трехразовый ультразвуковой скрининг всех беременных на сроках 11-14, 18-22 и 30-34 недели беременности.

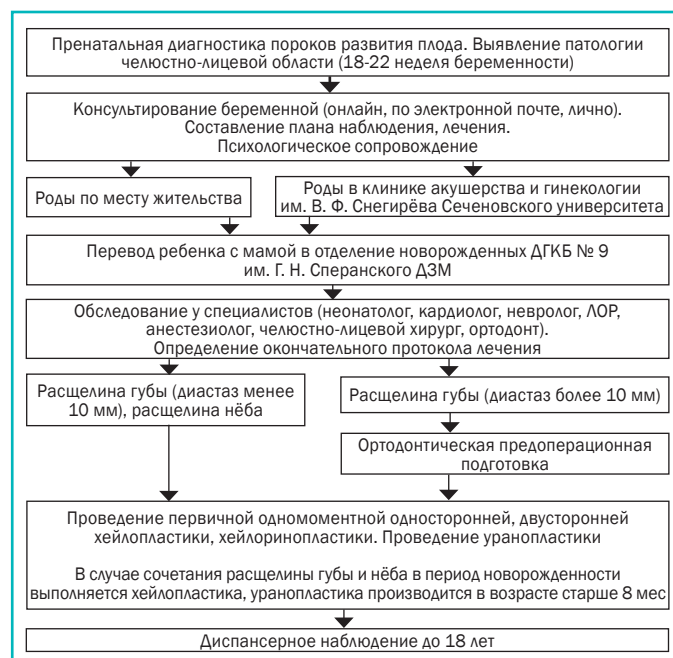


Рис. 1. Протокол междисциплинарного лечения детей с расщелиной губы и нёба в период новорожденности / Protocol of interdisciplinary treatment of children with cleft lip and palate during the newborn period

Наиболее часто РГН выявляется во II (38,9%) и III (61,1%) триместрах беременности [4]. При анализе сопутствующей патологии зафиксирован высокий процент заболеваний нервной и сердечно-сосудистой системы. У пациентов с РГН в 23,8% случаев отмечены нарушения в виде аномалии развития ствола головного мозга, задней черепной ямки и краниовертебрального перехода. После рождения у 100% детей с данным ВПР выявляются элементы бульбарного синдрома [5, 6]. Даже при отсутствии обнаруженного при ультразвуковом исследовании (УЗИ) порока сердца у 79% детей с РГН отмечаются нарушения функция автоматизма, проводимости и возбудимости миокарда [7]. Эти факторы, как установленные при проведении УЗИ, так и выявленные после рождения, учитываются при составлении протокола реабилитации детей с РГН.

Ультразвуковая диагностика постоянно совершенствуется, а значит, появляются все новые критерии раннего выявления ВПР лица и челюстей. Н. В. Старикова с соавт. (2013) считает необходимым включить в стандартный протокол второго ультразвукового скрининга беременных анализ положения и моторики языка как признак наличия изолированной расщелины нёба [5]. Другой автор (А. Н. Чуков, 2020) указывает на целесообразность применения ультразвуковой эластографии для повышения эффективности пренатальной диагностики пороков лица во время скрининговых исследований. В случае расщелины нёба определен визуализационный диагностический критерий — раздвоение язычка (*uvulae*) [8]. По нашему мнению, это может относиться как к истинной частичной расщелине нёба, так и к скрытой форме расщелины нёба (*submucosae*).

В предложенном протоколе консультирование и психологическое сопровождение родителей пациентов начинаются еще до рождения ребенка, сразу после первого пренатального выявления ВПР челюстно-лицевой области — расщелины губы и нёба на 18-20 неделях беременности (рис. 2, 3).

Для взаимодействия между будущими родителями и челюстно-лицевым хирургом используются все современные техноло-

гии коммуникации: заочное дистанционное консультирование с предоставлением результата УЗИ по электронной почте, онлайн-консультирование в режиме реального времени, проведение телемедицинских консультаций с сотрудниками кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Сеченовского университета, при возможности — личная беседа с будущими родителями. При дистанционном консультировании их информируют о характере врожденной патологии, особенностях развития и ухода за новорожденным с РГН, дают рекомендации по предстоящему кормлению, а также составляют предварительный план лечения. Использование современных информационных технологий позволяет значительно расширить географию оказания помощи детям с РГН, предоставляя ее не только россиянам, но и иностранным гражданам (как правило, стран СНГ).

Психологическое сопровождение беременной сотрудниками кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Сеченовского университета и сотрудниками отделения ЧЛХ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского после выявления порока оказывает положительный эффект в виде снижения напряженности в семье и позитивного настроения родителей на предстоящее комплексное (в том числе хирургическое) лечение. Главные вопросы, которые нам задают будущие родители: «В каком возрасте делают операции? Возможно ли кормление грудью? Как будет проходить формирование речи?»

Следующим шагом в предложенном протоколе является родовспоможение. Преемственность между клиническими кафедрами Сеченовского университета позволяет госпитализировать женщин с пренатально установленным у ребенка диагнозом РГН в клинику акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева УКБ № 2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Родовспоможение осуществляется бесплатно, доступно всем гражданкам РФ. После родов мама с ребенком переводятся в отделение новорожденных ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ под наблюдение неонатологов.

Работа с новорожденными с РГН сопряжена с определенными трудностями (затрудненный осмотр полости рта, спокойное поведение ребенка, наличие в ряде случаев сопутствующей соматической патологии, послеродовой стресс у матери). В этих условиях особенно актуальны современные методы визуализации, позволяющие быстро, неинвазивно и с высокой точностью оценить имеющуюся патологию лица и полости рта, определить протокол дальнейшего лечения. В отделении новорожденных проводится весь необходимый спектр клинко-лабораторных исследований, ребенка осматривают профильные детские специалисты (неонатолог, кардиолог, невролог, ЛОР-врач, анестезиолог, челюстно-лицевой хирург, ортодонт). При необходимости выполняются дополнительные диагностические исследования (МРТ, УЗИ и др.). После получения результатов обследования на консилиуме принимается решение о возможности операции и определяется протокол лечения. При выявлении противопоказаний пациенту назначают необходимое консервативное лечение, а коррекция ВПР лица выполняется после компенсации состояния. При отсутствии противопоказаний новорожденному выполняется оперативное лечение — хейлоринопластика.

Проведение общей анестезии у данной категории пациентов является чрезвычайно сложным моментом. Имеющийся ВПР верхней губы, твердого и мягкого нёба сопровождается нарушением анатомического строения верхних дыхательных путей. Данные условия препятствуют «комфортной» интубации и требуют от анестезиолога-реаниматолога широкого спектра навыков. В силу разнообразия клинических проявлений РГН каждый случай интубации новорожденного

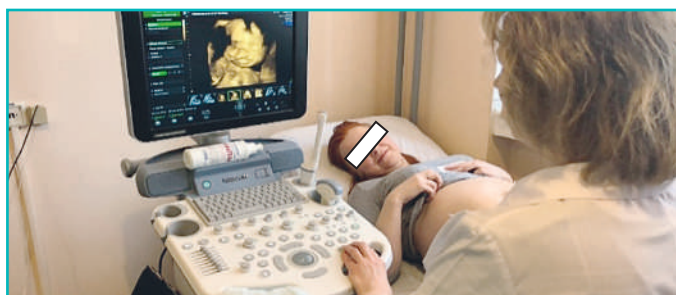


Рис. 2. Проведение ультразвуковой диагностики плода у беременной, 20 недель / Ultrasound diagnosis of the fetus in a pregnant woman, 20 weeks



Рис. 3. Пациент Б. УЗИ-картина левосторонней расщелины губы / Ultrasound picture of cleft lip

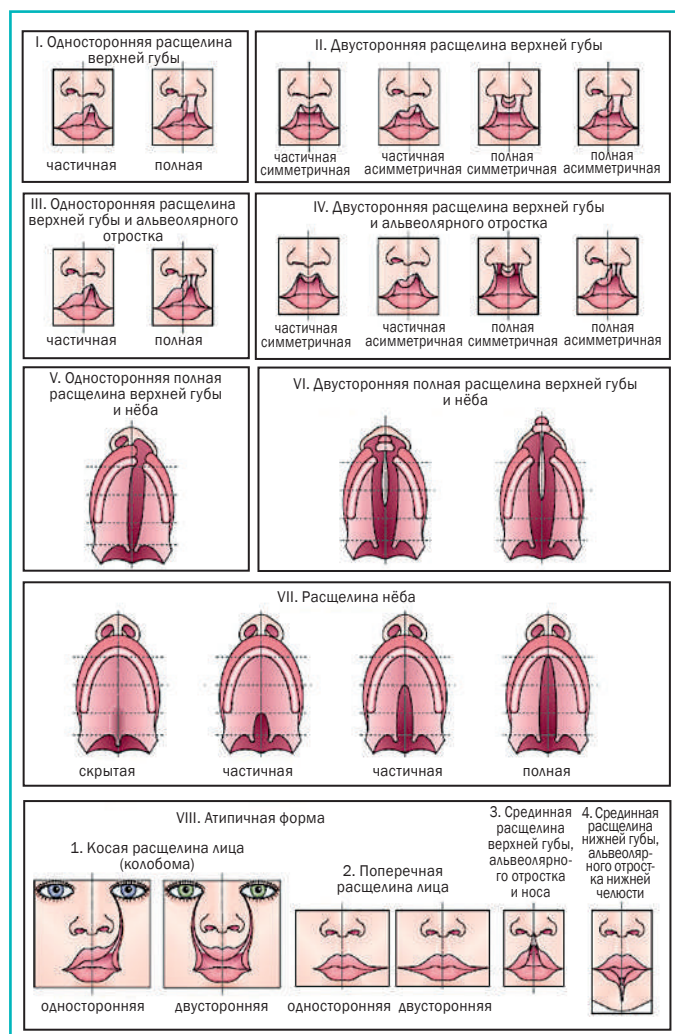


Рис. 4. Клинико-анатомическая классификация врожденной расщелины верхней губы и нёба по А. А. Мамедову (1998 г.) / Clinical-anatomical classification of congenital cleft lip and palate by A. A. Mamedov (1998)

является уникальным, требующим нестандартного подхода. Возникают вопросы, которые решаются индивидуально для каждого пациента (необходимость стилета, прямой или изогнутый ларингоскоп, трансназальная интубация, установка желудочного зонда как ориентира для прохождения интубационной трубки и т. д.). Таким образом, выполнение операций по устранению пороков лица в период новорожденности возможно лишь в условиях специализированного детского хирургического стационара при наличии опытного анестезиолога-реаниматолога. Перевод ребенка из клиники акушерства и гинекологии Сеченовского университета в многопрофильный детский хирургический стационар позволяет в короткие сроки обследовать новорожденного и провести необходимое лечение (как хирургическое, так и педиатрическое).

В период с 2018 по 2020 г. было проведено хирургическое лечение 46 новорожденных с РГН (26 мальчиков и 20 девочек). Пациенты распределялись по классификации А. А. Мамедова (рис. 4).

Клинико-анатомическая классификация врожденной расщелины верхней губы и нёба по А. А. Мамедову (1998 г.):

I. Односторонняя расщелина верхней губы — полная, частичная.

Таблица Распределение пациентов / Patient allocation		
Вид патологии	Без ортодонтической подготовки	С ортодонтической подготовкой
Односторонняя расщелина губы и нёба	20	10
Двусторонняя расщелина губы и нёба	6	6
Расщелина нёба	4	—
Итого	30	16

II. Двусторонняя расщелина верхней губы — частичная, симметричная, полная, асимметричная.

III. Односторонняя расщелина верхней губы и альвеолярного отростка — полная, частичная.

IV. Двусторонняя расщелина верхней губы и альвеолярного отростка — частичная, полная, симметричная, асимметричная.

V. Односторонняя полная расщелина верхней губы и нёба.

VI. Двусторонняя полная расщелина верхней губы и нёба.

VII. Расщелина нёба скрытая, частичная, полная.

VIII. Атипичная форма:

1) косая расщелина лица (колобома), односторонняя, двусторонняя;

2) поперечная расщелина лица, односторонняя, двусторонняя;

3) срединная расщелина верхней губы, альвеолярного отростка и носа;

4) срединная расщелина нижней губы и альвеолярного отростка нижней челюсти.

Детей с расщелиной губы и альвеолярного отростка разделяли на 2 группы (рис. 5). В первую группу (n = 30) вошли больные, у которых диастаз в области альвеолярных отростков составлял 10 мм и менее. В этом случае сразу выполнялась хейлоринопластика. Во вторую группу (n = 16) вошли дети с диастазом альвеолярного отростка верхней челюсти более 10 мм. Этим новорожденным проводилась предхирургическая ортодонтическая подготовка в течение 10-12 дней — установка ортоимплантатов и наложение эластической тяги — цепочки (табл.). Критерием готовности к операции являлось достижение ширины диастаза между фрагментами альвеолярного отростка 10 мм и менее.

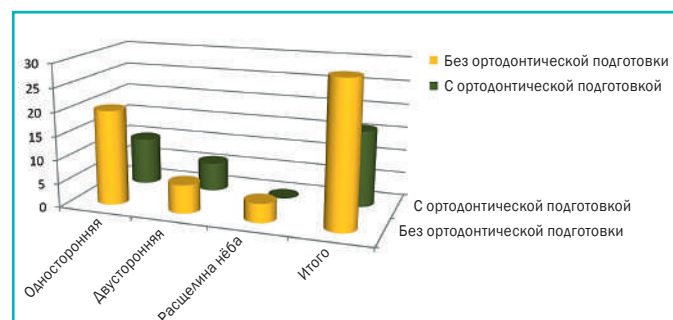


Рис. 5. Распределение пациентов в зависимости от предхирургической ортодонтической подготовки / Distribution of patients depending on the conduct of pre-surgical orthodontic preparation

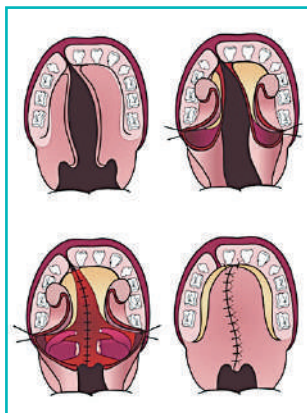


Рис. 6. Уранопластика по методике А. А. Мамедова (1995 г.) / Operation — uranoplasty according to the method of A. A. Mamedov (1995)



Рис. 7. Пациент И., возраст 7 дней. Состояние при поступлении в отделение новорожденных ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского г. Москвы / Patient I., 7 days. Condition upon admission to the hospital



Рис. 8. 3D-сканирование ротовой полости пациента И., 7 дней / Carrying out optical scanning for patient I.

Далее проводилось одномоментное удаление ортоимплантатов и операция — хейлоринопластика. Новорожденным с расщелиной твердого и мягкого нёба ($n = 4$) выполнялась уранопластика по методике А. А. Мамедова (1995 г.) (рис. 6) — операция с выделением дистальных концов *m. palatopharyngeus*, *m. levator veli palatine*, *m. tensor veli palatine*, с последующим сшиванием их стык в стык или внахлест для создания тем самым правильного анатомического образования — нёбно-глоточного кольца. В послеоперационный период всем пациентам проводилось антибактериальное лечение, десенсибилизирующая терапия, обезболивание, ежедневно выполнялись перевязки. Швы с верхней губы снимали на 7-е сутки после оперативного лечения.

Клинический случай

Приводим пример лечения новорожденного И., 5 дней, с левосторонней расщелиной губы и нёба (рис. 7). Помощь оказана с применением разработанного протокола.

Пациент И., 5 дней, переведен в отделение новорожденных ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ из клиники акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирёва Сеченовского университета.

Диагноз установлен пренатально, на 20-й неделе беременности. Проводилось заочное консультирование, психологическое сопровождение с результатами УЗИ, составлен предварительный план лечения. Согласно разработанному протоколу ребенку выполнено клинично-лабораторное обследование, его осмотрели специалисты (неонатолог, анестезиолог, челюстно-лицевой хирург, ортодонт). Противопоказаний к оперативному лечению в период новорожденности не выявлено. С учетом имеющего диастаза между фрагментами альвеолярного отростка верхней челюсти (12 мм) принято решение о проведении ортодонтической подготовки. С целью визуализации зоны патологии и проведения антропометрических измерений выполнено 3D-сканирование ротовой полости новорожденного. На полученных моделях произведен расчет места установки имплантатов (рис. 8, 9).

На первом этапе лечения установлены ортоимплантаты и произведена фиксация эластической цепочкой из резиновых колец (рис. 10). Период перемещения составил 10 дней. Достигнуто уменьшение диастаза между фрагментами альвеолярного отростка верхней челюсти в зоне расщелины с 12 мм до 7 мм (рис. 11). Далее ребенку под общей анестезией проведено

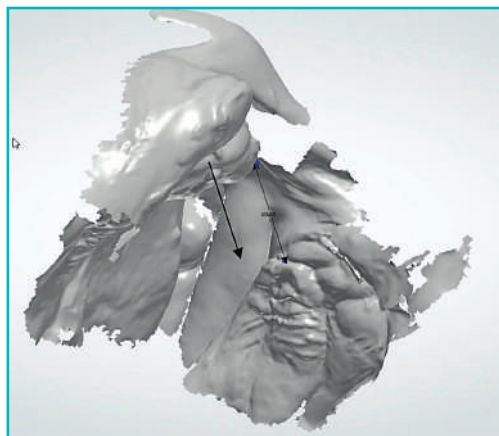


Рис. 9. Компьютерная модель ротовой полости пациента И., 7 дней, выполненная внутриротовым сканером / Computer model of the patient's upper jaw



Рис. 10. Первый этап хирургического лечения — установка ортоимплантатов и фиксация эластической резиновой цепочки / Installation of ortho-implants and rubber elastic chain

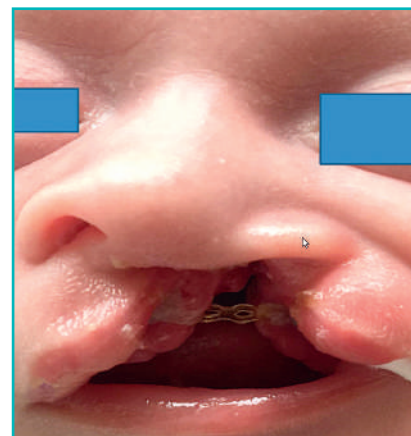


Рис. 11. Результат ортодонтической подготовки пациента И. / The result of the pre-surgical orthodontic treatment of the patient I



Рис. 12. Непосредственный результат хирургического лечения ребенка И. / The result of surgical treatment of patient I.



Рис. 13. Грудное вскармливание / Breastfeeding a patient with a cleft upper lip



Рис. 14. Кормление из бутылочки / Bottle feeding a newborn with a cleft lip and palate



Рис. 15. Кормление из бутылочки в вертикальном положении / Bottle feeding in an upright position

одномоментное удаление ортоимплантатов и одномоментная хейлоринопластика слева. Результат операции представлен на рис. 12. Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии на 10-е сутки после операции. Всем пациентам грудное вскармливание начинали на следующий день после операции. При отсутствии грудного молока проводилось обучение родителей кормлению из бутылочки со специальной соской (рис. 13-15).

Результаты

Применение разработанного протокола лечения новорожденных в условиях многопрофильного детского стационара показало свою эффективность. У всех 46 прооперированных новорожденных получены хорошие эстетические и функциональные результаты. Осложнений не было. Проведение ортодонтической подготовки у пациентов с расщелиной альвеолярного отростка верхней челюсти с диастазом 10 мм и более способствовало созданию оптимальных, комфортных условий для работы хирурга и достижению хорошего конечного эстетического результата. Коррекция порока челюстно-лицевой области в период новорожденности позволила сохранить грудное вскармливание и способствовала благоприятному соматическому развитию ребенка.

Применение разработанного протокола представляется перспективным, в настоящий момент работа по исследованию результатов хирургического лечения и поиск новых подходов к лечению новорожденных с РГН продолжаются.

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Исаков Ю. Ф., Кулаков В. И., Кучеров Ю. И. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и новая концепция оказания помощи новорожденным // Вопросы современной педиатрии. 2007; 3: 15-17. [Isakov Yu., Kulakov V., Kuchеров Yu. Vrozhdennye poroki razvitiya: prenatalnaya diagnostika i novaya koncepciya okazaniya pomoshchi novorozhdennym [Congenital malformations: prenatal diagnostics and novel conception of medical help to newborns] // Voprosy sovremennoi pediatrii. 2007; 6 (3): 15-17.]
- Демикова Н. С., Лапина А. С., Подольная Б. А., Кобринский Б. А. Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006-2012 гг.) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 2: 72-77.

- [Demikova N. S., Lapina A. S., Podol'naya M. A., Kobrinsky B. A. Dinamika chastoty vrozhdennykh porokov razvitiya v RF (po dannym federal'noy bazy monitoringa VPR za 2006-2012 gg. [Trends in the incidence of congenital malformations in the Russian Federation (according to the 2006-2012 Congenital Malformations Monitoring Base data)] // Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. 2015; 60 (2): 72-77.]
- Морозов Д. А., Пименова Е. С., Горемыкин И. В., Филиппов Ю. В. Организация хирургической помощи новорожденным (результаты и пример региональной модели) // Детская хирургия. 2015; 19 (4): 36-41. [Morozov D. A., Pimenova E. S., Goremykin I. V., Filippov Y. V. Organizatsiya khirurgicheskoi pomoshchi novorozhdennym (rezultaty i primer regional'noy modeli) [Organization of neonatal surgical care as exemplified by a regional model] // Detskay khirurgiya. 2015; 19 (4): 36-41.]
- Васильев Ю. А., Редько А. Н., Гуленко О. В., Удина И. Г. Выявление врожденных расщелин губы и неба в ходе пренатального УЗИ-исследования в Краснодарском крае // Российский стоматологический журнал. 2017; 21 (4): 190-193. [Vasil'ev Yu. A., Red'ko A. N., Gulenko O. V., Udina I. G. Vyyavlenie vrozhdennykh rasshchelin guby i neba v hode prenatal'nogo UZI-issledovaniya v Krasnodarskom krae [Prenatal ultrasonic detection of congenital clefts of lip and palate in Krasnodarskii kraj] // Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal. 2017; 21 (4): 190-193. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2017-21-4-190-193>.]
- Старикова Н. В., Надточий А. Г., Агеева М. И. Пренатальная диагностика расщелины неба по структурным особенностям и функции языка // Стоматология. 2013; 1: 70-75. [Starikova N. V., Nadtochiya G., Ageeva M. I. Prenatalnaya diagnostika rasshchelin neba po strukturnym osobennostyam i funktsii yazyka [Prenatal cleft palate diagnostics by structural and functional peculiarities of the tongue] // Stomatologia. 2013; 1.]
- Ковражкина Е. А., Старикова Н. В., Надточий А. Г., Губский Л. В. Неврологические нарушения у детей с расщелиной губы и неба // Журнал неврологии и психиатрии. 2016; 4 (2): 76-82. [Kovrazhkina E. A., Starikova N. V., Nadtochiya A. G., Gubskiy L. V. Nevrologicheskie narusheniya u detei s rasshchelinoj guby i neba [Neurologic disturbances in children with cleft lip and cleft palate] // Zhurnal nevrologii i psikiatrii. 2016; 4: 76-82.]
- Водолацкий М. П., Чумаков П. И., Баландина А. В. Характер сопутствующих пороков развития у детей с расщелиной верхней губы и неба // Вестник новых медицинских технологий. 2009; 4 (XVI): 195. [Vodolatskiy M. P., Chumakov P. I., Balandina A. V. Kharakter soputstvuyushchikh porokov razvitiya u detei s rasshchelinoj verkhnei guby i neba [The nature of concomitant developmental defects in children with cleft upper lip and palate] // Journal of New Medical Technologies. 2009; 4: 195.]
- Чуканов А. Н. Повышение эффективности дородовой диагностики расщелин губы и неба // Проблемы здоровья и экологии. 2020; 3 (65): 36-42. [Chukanov A. N. Povyshenie effektivnosti dorodovoy diagnostiki rasshchelin guby i neba [Improving the efficiency of prenatal diagnosis of cleft lip and palate] // Problemy zdoroviya i ekologii. 2020; (3): 36-42. (In Russ.)]

Некротическая мигрирующая эритема как диагностический маркер рака поджелудочной железы

М. М. Тлиш*, доктор медицинских наук, профессор

Ж. Ю. Наатыж*,¹, кандидат медицинских наук

Т. Г. Кузнецова*, кандидат медицинских наук

Д. И. Масько**

Я. В. Козыр*

* ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

** ГБУЗ ДККБ Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

Резюме. К паранеопластическим синдромам относят заболевания, возникающие вследствие развития злокачественного новообразования и проявляющиеся симптомами, отдаленными от локализации самой опухоли и ее метастазов. Паранеопластические дерматозы — это многочисленная группа различных кожных проявлений, указывающих на возможность наличия опухоли, в том числе на ранней бессимптомной стадии развития. Одним из таких дерматозов является некротическая мигрирующая эритема — патология кожи, имеющая ассоциацию с глюкагономой — альфа-клеточной опухолью поджелудочной железы, продуцирующей глюкагон. Представленное в статье описание клинического случая поможет улучшить понимание общности патогенетических аспектов между новообразованием и дерматозом, повысить онкологическую настороженность смежных специалистов и организовать эффективное междисциплинарное взаимодействие, улучшив качество жизни больных с опухоль-ассоциированными дерматозами.

Ключевые слова: паранеопластический синдром, глюкагонома, междисциплинарный подход.

Для цитирования: Тлиш М. М., Наатыж Ж. Ю., Кузнецова Т. Г., Масько Д. И., Козыр Я. В. Некротическая мигрирующая эритема как диагностический маркер рака поджелудочной железы // Лечащий Врач. 2021; 8 (24): 45-47. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.007

Necrolytic migrating erythema as a diagnostic marker of pancreatic cancer

M. M. Tlish*, Zh. Yu. Naatyzh*,¹, T. G. Kuznetsova*, D. I. Masko**, Ya. V. Kozyr*

* FSBEI HE Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

** SBHI Children's Regional Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russia

Abstract. Paraneoplastic syndromes include diseases that arise as a result of the development of a malignant neoplasm, manifested by symptoms that are remote from the localization of the tumor itself and its metastases. Paraneoplastic dermatoses are a large group of various skin manifestations that indicate the possibility of the presence of a tumor, including at an early asymptomatic stage of development. One of these dermatoses is necrolytic migrating erythema, a skin pathology associated with glucagonoma, an alpha — cell tumor of the pancreas that produces glucagon. The description of the clinical case presented in the article will help to improve the understanding of the common pathogenetic aspects between neoplasm and dermatosis, increase the oncological alertness of related specialists and organize effective interdisciplinary interaction, as a result, improving the quality of life of patients with tumor-associated dermatoses.

Keywords: paraneoplastic syndrome, glucagonoma, interdisciplinary approach.

For citation: Tlish M. M., Naatyzh Zh. Yu., Kuznetsova T. G., Masko D. I., Kozyr Ya. V. Necrolytic migrating erythema as a diagnostic marker of pancreatic cancer // Lechaschy Vrach. 2021; 8 (24): 45-47. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.007

Паранеопластические синдромы (ПС) рассматриваются как результат опосредованного воздействия злокачественного новообразования на регуляторные системы организма, проявляющегося отдаленными симптомами, не связанными с локализацией и метастазированием опухолевых клеток [1]. Обширную группу среди ПС представляют пара-

неопластические дерматозы — кожные заболевания, являющиеся первыми и часто единственными маркерами бессимптомного опухолевого роста, ранняя диагностика которых имеет колоссальную прогностическую значимость для жизни пациентов [2, 3].

Одним из таких дерматозов является некротическая мигрирующая эритема (НМЭ) — патология кожи, имеющая

ассоциацию с глюкагономой — альфа-клеточной опухолью поджелудочной железы, продуцирующей глюкагон [4]. Предполагается, что именно устойчивый высокий уровень глюкагона вызывает гликолитические и глюконеогенные эффекты, приводящие к истощению эпидермального белка и увеличению концентрации арахидоновой кислоты, вызывающие дальнейшее воспаление и некролиз [5]. НМЭ является распространенной (до 70% случаев)

¹ Контактная информация: nzhanau@mail.ru

дерматологической находкой при глюкономе [6]. Дерматологическая картина представлена эритематозными шелушащимися очагами, быстро растущими по периферии, располагающимися преимущественно в естественных складках кожи, на коже туловища, конечностей, а также в местах постоянного трения, давления и травматизации [4]. Кожные проявления сопровождаются мучительным зудом и болезненностью, за счет присоединения вторичной инфекции возможно возникновение глоссита и хейлита [6]. Другими клиническими проявлениями, указывающими на наличие альфа-клеточной опухоли, наряду с НМЭ могут быть психоневрологические расстройства, рецидивирующий тромбоз глубоких вен, нормохромная нормоцитарная анемия, сахарный диабет (СД) [5].

Важным аспектом диагностического поиска является тот факт, что НМЭ как проявление ПС может формироваться параллельно с развитием опухоли или задолго до ее клинического дебюта [3]. Раннее установление верного диагноза и своевременное хирургическое лечение до начала метастазирования опухоли являются важнейшими факторами благоприятного прогноза для пациента [1]. Коморбидный статус пациента с ПС требует интегральной тактики ведения [7]. В связи с трудностью дифференциальной диагностики и частыми ошибками дерматологов при постановке диагнозов приводим описание собственного клинического наблюдения.

Клиническое наблюдение

Пациентка Л., 49 лет, считает себя больной с июля 2018 г., когда впервые появились высыпания на коже нижних конечностей, которые связывает с перенесенным стрессом. Обратилась к дерматологу по месту жительства, выставлен диагноз «дерматит неуточненный»,

назначена терапия топическими глюкокортикостероидами, после которой пациентка отмечала незначительное улучшение. Спустя 2 недели отметила появление новых высыпаний в складках под молочными железами. Вновь обратилась к дерматологу по месту жительства, выставлен диагноз «микоз гладкой кожи», после проведения курсового лечения высыпания не регрессировали, а имели тенденцию к распространению на кожу рук и ног. С января 2019 г. неоднократно обращалась к различным специалистам — дерматологу, терапевту, аллергологу. Выставлялись различные диагнозы: «микоз гладкой кожи», «токсикодермия», «микотическая экзема, аллергиды распространенные». Проводилась дезинтоксикационная, гипосенсибилизирующая, седативная и другая симптоматическая терапия, без видимого эффекта.

В январе 2019 г. пациентка обратилась на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

На момент осмотра пациентка предъявляла жалобы на высыпания, периодический зуд в течение дня, жжение в очагах, ноющие боли в тазобедренных суставах. Также отмечала повышенную утомляемость, подавленность настроения, снижение массы тела на 12 кг за последние 6 месяцев. Со стороны других органов и систем жалоб не предъявляла.

Из представленной медицинской документации стало известно: 1) пациентка неоднократно обращалась к психотерапевту по поводу депрессивного расстройства, однако прием медикаментов отрицает; 2) состоит на диспансерном учете у эндокринолога по месту жительства: «СД 2 типа. Целевой уровень гликозилированного гемоглобина менее 6,5%».

Объективно: на коже туловища (в области живота, спины, с переходом на крестец и ягодицы), коже рук (в обла-

сти разгибательных поверхностей плеч, предплечий, тыльной стороне кисти) и ног (передняя и задняя поверхность бедер и голеней) визуализируются множественные единичные и сгруппированные милиарные папулы ярко-розового цвета, четко отграниченные, возвышающиеся над поверхностью кожи. На коже в складках под молочными железами, паховых складках, межъягодичной области располагаются пятна ярко-красного цвета, с четкими границами, с участками экзематизации и мокнутия (рис. 1-3).

При общем осмотре: периферические лимфатические узлы не увеличены. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. на обеих руках. Живот мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное. Стул регулярный, без особенностей. Индекс массы тела — 29,2 кг/м².

Результаты лабораторно-инструментальных исследований:

- общий анализ крови: гемоглобин — 80 г/л; эритроциты — $2,9 \times 10^{12}$; ретикулоциты — 2,9%;
- биохимический анализ крови: глюкоза — 6,3 ммоль/л;
- общий анализ мочи — показатели в пределах нормы.

Соскоб на патогенные грибы — обнаружен псевдомикелий дрожжеподобного гриба в паховых складках.

Рентгенограмма легких без патологии.

Заключение УЗИ гепатобилиарной зоны: «Признаки гепатомегалии, аномалия формы желчного пузыря — загиб тела; выраженные диффузно-неоднородные изменения экоструктуры поджелудочной железы, солидное образование (Tumor?) тела поджелудочной железы».

Консультация терапевта: «Объемное образование поджелудочной железы? Анемия неясного генеза».



Рис. 1. Сгруппированные и единичные милиарные папулы на коже в области ягодиц / Grouped and single milium papules on the skin in the buttocks



Рис. 2. Пятна с участками экзематизации и мокнутия в области паховых складок / Spots with areas of eczematization and oozing in the groin folds



Рис. 3. Ярко-красные пятна с четкими границами в области складок под грудью / Bright red spots with clear boundaries in the area of the folds under the breast

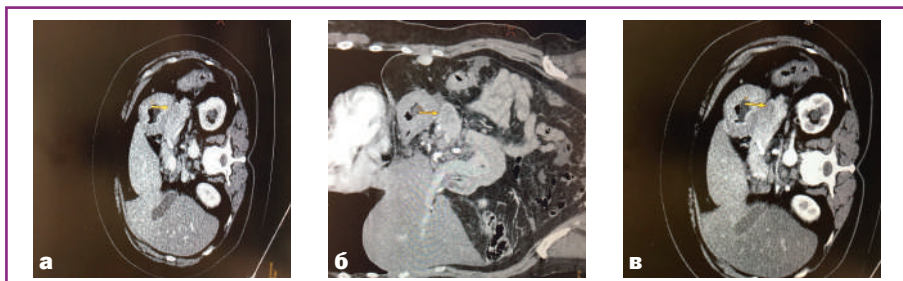


Рис. 4. Очаговое образование поджелудочной железы (а-в) / Focal formation of the pancreas

На основании данных анамнеза, лабораторных исследований, а также имеющейся клинической картины выставлен предварительный диагноз: «Некротическая мигрирующая эритема? Кандидоз крупных складок».

С целью установления окончательного клинического диагноза назначен дополнительный метод исследования — компьютерная томограмма (КТ) органов брюшной полости.

Описание: на серии КТ-срезов получено изображение органов брюшной полости, забрюшинного пространства в нативном виде и после болюсного контрастного усиления Ультравист 370.

Печень имеет четкие ровные контуры, не увеличена, паренхима однородная, ее плотностные характеристики в пределах нормы — 55 ед. Н. Признаков портальной и билиарной гипертензии не выявлено. Краниокаудальный размер правой доли — 169 мм, левой — 54 мм. Желчный пузырь грушевидный, патологических образований не содержит. Холедох и внутрипеченочные протоки не расширены.

Поджелудочная железа нерезко увеличена в размерах. На уровне головки толщина — 26 мм, тело — 24 мм, хвост — 19 мм. В паренхиме на границе тела и хвоста железы определяется очаг пониженной плотности в нативном виде до 25 ед. Н, с размытыми контурами, размером 12 × 9 × 7 мм. После контрастного усиления определяется повышение плотности в очаговом образовании до 52 ед. Н. Вирсунгов проток не расширен.

Селезенка с продольным размером 86 мм, толщина — 44 мм, паренхима однородная. Почки не увеличены, контрастирование паренхимы адекватное. Чашечно-лоханочная система не расширена.

Увеличенных лимфоузлов на исследованном уровне не выявлено. После контрастного усиления зон патологического повышения плотности в паренхиматозных органах не определяется.

Заключение КТ органов брюшной полости: «КТ-признаки очагового образования поджелудочной железы (не исключен с-г)» (рис. 4, а-в).

После получения результатов обследования и на основании кожного патологического процесса выставлен окончательный клинический диагноз: «Некротическая мигрирующая эритема. Кандидоз крупных складок», назначена топическая терапия комбинированными ГКС, анилиновые красители. Для определения дальнейшей тактики ведения пациента переведена в Клинический онкологический диспансер № 1.

Таким образом, представленный нами клинический случай демонстрирует, что своевременная диагностика НМЭ является определяющим фактором раннего выявления рака поджелудочной железы. Понимание общности патогенетических аспектов между новообразованием и дерматозом, онкологическая настороженность смежных специалистов и полноценный комплекс диагностических мероприятий позволят организовать эффективное междисциплинарное взаимодействие и оказать своевременное лечение, повысив качество жизни больных с опухоль-ассоциированными дерматозами. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Геворков А. Р., Дарьялова С. Л. Паранеопластические синдромы // Клиническая геронтология. 2009; 2: 34-49. [Gevorkov A. R., Daryalova S. L. Paraneoplastic syndromes] Klinicheskaya gerontologiya. 2009; 2: 34-49.]
2. Барабанов А. Л., Бобко Н. В., Симчук И. И. Некоторые вопро-

сы классификации, эпидемиологии, этиопатогенеза, диагностики паранеопластических дерматозов (обзор литературы и собственные данные) // Дерматовенерология. Косметология. 2017; 4 (3): 415-425. [Barabanov A. L., Bobko N. V., Simchuk I. I. Nekotoryye voprosy klassifikatsii, epidemiologii, etiopatogeneza, diagnostiki paraneoplasticheskikh dermatozov (obzor literatury i sobstvennyye dannyye) [Some issues of classification, epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis of paraneoplastic dermatoses (literature review and own data)] Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. 2017; 4 (3): 415-425.]

3. Павлова В. Ю., Соколов С. В., Гайдай А. В. Паранеопластический синдром — прогностическая значимость // Лечащий Врач. 2020; 4: 48. [Pavlova V. Yu., Sokolov S. V., Gayday A. V. Paraneoplasticheskiy sindrom — prognosticheskaya znachimost [Paraneoplastic syndrome — prognostic significance] The Lechaschi Vrach Journal. 2020; 4: 48.]
4. Тлиш М. М., Глузмин М. И., Кузнецова Т. Г. Некротическая эритема: Казуистика // Вестник дерматологии и венерологии. 2011; 6: 73-76. [Tlish M. M., Gluzmin M. I., Kuznetsova T. G. Nekroliticheskaya eritema: Kazuistika [Necrotic erythema: Casuistry] Vestnik dermatologii i venerologii. 2011; 6: 73-76.]
5. Tolliver S., Graham J., Kaffenberger B. H. A review of cutaneous manifestations within glucagonoma syndrome: necrotic migratory erythema // International Journal of Dermatology. 2018; 57 (6): 642-645.
6. John A. M., Schwartz R. A. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2016; 12 (30): 2016-2022.
7. Тлиш М. М., Наатыж Ж. Ю., Кузнецова Т. Г. Коморбидность как междисциплинарная проблема: возможности прогнозирования // Лечащий Врач. 2020; 11: 55-58. [Tlish M. M., Naatyzh Zh. Yu., Kuznetsova T. G. Komorbidnost' kak mezhdistsiplinarnaya problema: vozmozhnosti prognozirovaniya [Comorbidity as an interdisciplinary problem: predictive capabilities] Lechaschi Vrach Journal. 2020; 11: 55-58.]

Принципы онкологической настороженности на амбулаторном терапевтическом этапе

А. С. Сычёва¹

А. Л. Кебина

А. В. Носова, кандидат медицинских наук

А. Л. Вёрткин, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Цель данной работы состоит в увеличении выявления ранних стадий онкологических заболеваний с помощью анкетирования на амбулаторном этапе. В исследование включены 25 467 пациентов, обратившихся к терапевту или врачу общей практики по любому поводу. Врачи первичного звена вне зависимости от цели посещения проводили структурированное анкетирование по вопросам рисков развития злокачественных новообразований. Частота выявления онкологических заболеваний возросла до 60,4% за первое полугодие 2018 г. против 56,3% за аналогичный период 2017 г. Выявляемость рака желудка выросла на 3%, ободочной кишки — на 2%, злокачественных новообразований трахеи, бронхов и легких — на 6%, опухолей молочной железы, шейки матки и предстательной железы на 1%, 8% и 2% соответственно. Формирование четкого стереотипа онкологической настороженности у врача первичного амбулаторного звена способствует раннему выявлению и снижению частоты продвинутых стадий опухолей и более раннему началу специализированного лечения. Выявление подозрительной на злокачественные новообразования симптоматики с использованием алгоритмизированного подхода с последующим направлением пациента в специализированное учреждение должно улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: онкологические заболевания, злокачественные новообразования, коморбидность, онкологическая настороженность, амбулаторное звено.

Для цитирования: Сычёва А. С., Кебина А. Л., Носова А. В., Вёрткин А. Л. Принципы онкологической настороженности на амбулаторном терапевтическом этапе // *Лечащий Врач*. 2021; 8 (24): 48-52. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.008

The principles of oncological alertness at the outpatient therapeutic stage

A. S. Sycheva¹, A. L. Kebina, A. V. Nosova, A. L. Vertkin

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract. Objective of the study is an increasing the detection rate of oncological diseases in the early stages using questionnaires. The study involved 25,467 patients who came to an appointment with a general practitioner/general practitioner for any request. During the study, primary care physicians, regardless of the purpose of the visit, purposefully asked questions regarding the risks of malignant neoplasms. The detection rate of oncological diseases was 60,4% in the first half of 2018 against 56,3% in the same period of 2017. In accordance with specific localizations, the following results were obtained: detection of stomach cancer increased by 3%, colon cancer by 2%, malignant neoplasms of the trachea, bronchi and lungs increased by 6%, and the mammary gland, cervix and prostate increased by 1%, 8%, and 2%, respectively. The presence of a clear stereotype of oncological alertness in the primary care physician may contribute to a decrease in the number of advanced stages of tumors due to the initiation of specialized treatment at earlier stages. In such a situation, the main task of the therapist and general practitioner is to identify suspicious symptoms of malignant neoplasms using an algorithmized approach and refer the patient to a specialized institution.

Keywords: oncological diseases, malignant neoplasms, comorbidity, oncological alertness, outpatient hospital.

For citation: Sycheva A. S., Kebina A. L., Nosova A. V., Vertkin A. L. The principles of oncological alertness at the outpatient therapeutic stage // *Lechaschy Vrach*. 2021; 8 (24): 48-52. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.008

В настоящее время во всем мире отмечается устойчивый рост заболеваемости онкологической патологией, что объясняется несколькими причинами, включая старение населения, экологические, экономические и дру-

гие факторы. В 2019 г. в РФ впервые выявленный диагноз злокачественных новообразований (ЗНО) был выставлен 640 391 человеку, из них 291 497 мужчин и 348 894 женщины. Таким образом, прирост по сравнению с 2018 г. составил 2,5%.

На конец 2019 г. в специализированных учреждениях России онкологического профиля состояло на учете 3 928 338 пациентов (на конец 2018 г. — 3 762 218, +4,4%). Совокупный показатель распространенности составил 2 676,6 на 100 тыс. населения [1].

Структура самых частых локализаций общей (оба пола) онкологической

¹ Контактная информация: docsycheva@gmail.com

Своевременно заподозрить злокачественное новообразование можно только при наличии у врача постоянной онкологической настороженности, умения провести углубленный и вдумчивый опрос больного, правильно истолковать жалобы и динамику развития заболевания.

Н. Н. Трапезников (1992 г.)

заболеваемости в РФ такова: рак кожи — 13,1%, вместе с меланомой — 15,0%, рак молочной железы (РМЖ) — 11,6%, трахеи, бронхов и легких — 9,4%, ободочной кишки — 7,1%, предстательной железы — 7,1%, желудка — 5,7%, прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса — 5,0%, ЗНО лимфатической и кроветворной ткани — 4,8%, тела матки — 4,2%, почки — 3,9%, поджелудочной железы — 3,1%, шейки матки — 2,7%, мочевого пузыря — 2,7%, яичника — 2,2% [1].

Материалы и методы исследования

В 2018 г. проведено исследование с использованием специализированного опросника в поликлиниках Тюмени, в котором приняли участие 25 467 пациентов, обратившихся к прием к терапевту или врачу общей практики по любой причине. В ходе исследования врачи на приеме целенаправленно задавали вопросы, касающиеся факторов риска возникновения ЗНО.

1. Возраст.
2. Социальный статус.
3. Наличие вредных привычек.
4. Отмечаете ли немотивированное снижение веса?
5. Сохранен ли аппетит?
6. Отмечалось ли повышение температуры тела?
7. Есть ли одышка?

Наиболее частыми ответами были:

1. Возраст старше 40 лет.
2. Курение — необязательный фактор риска (менее 40% у мужчин).
3. Социальный статус — сохраненный.
4. Отмечалось прогрессирующее быстрое похудание.
5. Аппетит сниженный.
6. Повышение температуры (не часто).
7. Эпизоды усиления одышки.

При подозрении на ЗНО пациенту назначали набор скрининговых исследований:

1. Клинический анализ крови с обязательным определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

2. Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, глюкоза).

3. Рентгенография органов грудной клетки.

4. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

5. Электрокардиография (ЭКГ).

Характерными изменениями у пациентов с впервые выявленным онкологическим заболеванием были:

1. Наличие анемии, высокая СОЭ.

2. Биохимические показатели: изменения либо отсутствовали, либо определялась гипопропротеинемия.

3. Наличие новообразований, выпота в плевральной полости.

4. УЗИ: без изменений или сонографические находки в виде новообразований.

5. По данным ЭКГ отмечались как варианты нормы, так и рубцовые изменения, гипертрофия левых и правых отделов сердца.

Полученные данные сравнивались с результатами приема пациентов в поликлинике за аналогичный период 2017 г. Выявляемость онкологических заболеваний составила 60,4% за первое полугодие 2018 г. против 56,3% за аналогичный период 2017 г. Отмечено, что алгоритмизированный подход к опросу/диагностике и ведению пациентов привел к повышению частоты раннего выявления ЗНО с 2% до 8% (обобщенные результаты отражены на рис. 1 и 2).

По конкретным локализациям были получены следующие результаты: выявляемость рака желудка выросла на 3%, ободочной кишки — на 2%, ЗНО трахеи, бронхов и легких — на 6%, молочной

железы — на 1%, шейки матки — на 8%, предстательной железы — на 2%.

Обсуждение

ЗНО как причина смертности занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний [2].

• ЗНО обусловили 15,5% смертей в 2015 г. в России.

• Удельный вес ЗНО в структуре смертности мужского населения составил 16,4%, женского — 14,4%. Среди лиц обоего пола, умерших в трудоспособном возрасте, доля летальности от ЗНО составила 16,0%, среди женщин репродуктивного возраста — 16,3%.

• Более половины смертей людей трудоспособного возраста в России приходится на заболевания из группы предотвратимой смертности и еще треть — на предотвратимые причины, зависящие от первичной и вторичной профилактики, а также качества оказываемой медицинской помощи.

К ведущим медико-социальным причинам высокого показателя смертности от ЗНО относят:

- позднюю обращаемость населения за медицинской помощью;
- недостаточный уровень онкологической настороженности у медицинских работников;
- дефекты в маршрутизации пациентов с подозрением на ЗНО.

Доказано, что ведущим фактором увеличения продолжительности жизни населения является профилактика, рассматриваемая как активный метод укрепления и сохранения здоровья населения. Однако существующие в настоящее время подходы к пропаганде основ здорового образа жизни преимущественно направлены лишь на профилактику поведенческих факторов риска — табакокурения, нерационального питания, недостаточной физической активности и пагубного употребления алкоголя. При этом, по оценкам экспертов, даже воздействие только на эти факторы позволит предотвратить по меньшей мере 40% случаев ЗНО.

В России функционирует трехуровневая система оказания медицинской помощи. В основном профилактическая направленность здравоохранения реализуется на первом уровне: при оказании первичной медико-санитарной помощи. Правильно организованное проведение диспансеризации способно обеспечить существенный, до 30%, вклад в снижение общей смертности населения, в том числе и смертности от ЗНО. Очевидна необходимость повышения роли



Рис. 1. Раннее выявление пациентов с новообразованиями на основе алгоритмизированного опроса терапевтами поликлиник / Early detection of patients with neoplasms based on an algorithmized survey by therapists of polyclinics

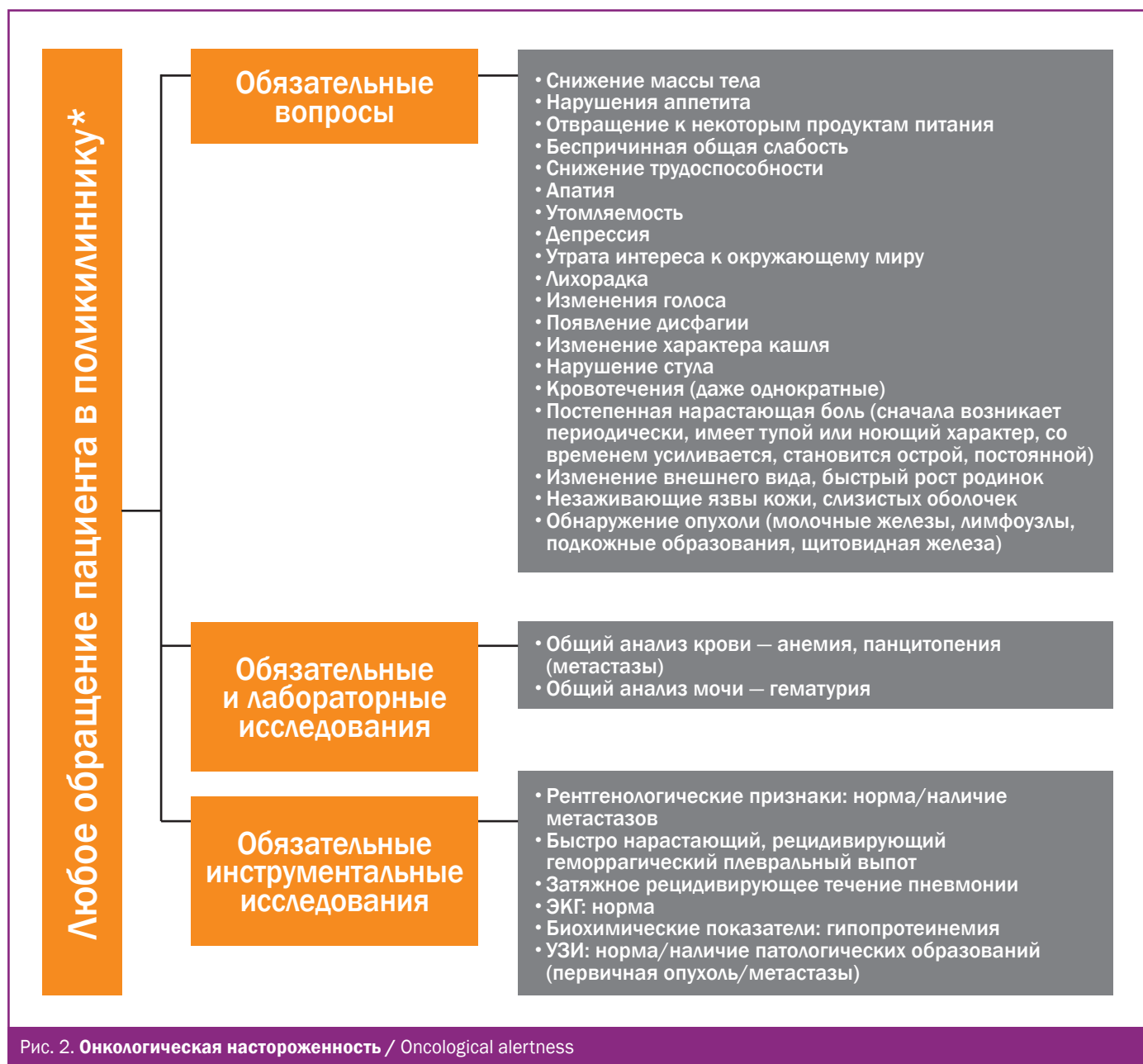


Рис. 2. Онкологическая настороженность / Oncological alertness

онкологической службы в первичном звене здравоохранения (амбулатории, поликлиники). В этой связи особое внимание должно уделяться мероприятиям по диспансеризации взрослого населения, играющей важную роль в раннем выявлении онкологических заболеваний и факторов риска их развития.

Первым звеном на пути онкологического заболевания являются терапевты, к которым пациенты обращаются с жалобами общего характера (утомляемость, субфебрилитет, боли в суставах и т. д.). Наиболее актуальной задачей в работе терапевта является своевременное выявление опухолевого заболевания и направление больного на лечение к врачу-онкологу.

И. Л. Киселевым и соавт. (2019) было проведено исследование по оценке онкологической настороженности и онкологической грамотности у врачей первичного звена [3] путем анкетирования медицинских работников центральных районных больниц, фельдшерско-акушерских пунктов, городских больниц, стоматологической районной клиники. Всего были опрошены 1111 человек из 38 больниц (областных, городских, районных) Курска и Курской области. Анкета содержала 7 тематических блоков: симптоматика и диагностика рака губы, органов полости рта и глотки, желудка, легких, колоректального рака, РМЖ, меланомы. Результаты оценивались по одному качеству — преодолению порога

в 70% для учета достаточной онкологической настороженности. 562 анкеты (47,88%) характеризовались результатами менее 70% правильных ответов, что свидетельствует о недостаточной онкологической настороженности, а в 579 анкетах (52,12%) онкологическая настороженность была достаточной. Оказалось, что большинство неправильных ответов было дано в разделе диагностических мероприятий на этапе первичного осмотра.

Проведенное анкетирование выявило недостаточный уровень онкологической настороженности среди медицинских работников, особенно при раке легкого, колоректальном раке, РМЖ и меланоме.

Нами разработаны алгоритмы диагностики наиболее распространенных онкологических заболеваний, рекомендованные для применения на амбулаторном терапевтическом этапе (табл. 1-5) [4].

Заключение

Наличие у врача первичного звена четкого стереотипа онкологической настороженности может способствовать уменьшению количества продвинутых стадий опухолей вследствие начала специализированного лечения на более ранних этапах. В такой ситуации основной задачей терапевта и врача общей практики является выявление подозрительной на злокачественные новообразования симптоматики с использованием алгоритмизированного подхода и направление пациента в специализированное учреждение. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost') / Ed. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V.] M.: MNIOI P. A. Herzen branch of the National Medical Research Center of Radiology, 2020. 252 p. (in English).]
2. Александрова Л. М., Старинский В. В., Каприн А. Д. и соавт. Профилактика онкологических заболеваний как основа взаимодействия онкологической службы с первичным звеном здравоохранения // Исследования и практика в медицине. 2017; 4 (1): 74–80. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-1-10. [Alexandrova L. M., Starinskiy V. V., Kaprin A. D. et al. Profilaktika onkologicheskikh zabolevaniy kak osnova vzaimodeistviya onkologicheskoi sluzhby s pervichnym zvenom zdorvoohraneniya [Prevention of oncological diseases as the basis for interaction of the oncological service with primary health care] // Issledovaniya i praktika v medicine. 2017; 4 (1): 74–80. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-1-10.]
3. Киселев И. Л., Хвостовой В. В., Долгин В. И. и соавт. Анализ общей онкологической настороженности у медицинских работников первичного звена. Материалы Первого Международного Форума онкологии и радиологии. Москва, 23–27 сентября 2019 г. С. 143. [Kiselev I. L., Khvostova V. V., Dolgin V. I. et al. Analiz obshchei onkologicheskoi nastorozhennosti u medicinskih rabotnikov pervichnogo zvena. Materialy Pervogo Mezhdunarodnogo Foruma onkologii i radiologii. [Analysis of malignancies among health care workers in primary care. Materials of the First International Forum of Oncology and Radiology] Moscow, September 23–27, 2019. P. 143.]
4. Сычёва А. С., Верткин А. Л., Кебина А. Л. Онкологическая настороженность у пациентов на амбулаторном терапевтическом этапе // Медицинский алфавит. 2021; 7: 41–45. [Sycheva A. S., Vertkin A. L., Kebina A. L. Onkologicheskaya nastorozhennost u patsientov na ambulatornom terapevtichskom etape [Oncological alertness in patients at outpatient therapeutic stage] // Med. alfavit. 2021; 7: 41–45.]

Таблица 1

Подозрение на РМЖ / Suspected breast cancer			
РМЖ — злокачественная опухоль, исходящая из эпителия ткани молочной железы			
Симптомы опухолевой патологии	Лабораторные исследования	Инструментальные исследования	Консультации
- Изменения формы молочной железы, ее кожи и соска - Выделения из соска молочной железы - Уплотнения в молочной железе - Увеличение подмышечных лимфоузлов	- Развернутые клинический и биохимический анализ крови, включая показатели функции печени (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ), исследование свертывающей системы крови, анализы крови на уровень фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола, анализ мочи - Раково-эмбриональный антиген (РЭА) и СА15.3. Другие представители семейства гена MUC-1, такие как MCA, CA549, CA27-29, BRMA и др., имеют чувствительность и специфичность, аналогичные таковым у СА15.3	- Билатеральная маммография - УЗИ молочных желез и регионарных зон - MPT молочных желез при наличии показаний - УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза для исключения отдаленного метастазирования	Консультация онколога-маммолога (уточняющая диагностика)

Таблица 2

Подозрение на рак трахеи, бронхов, легкого / Suspected cancer of the trachea, bronchi, lung			
Рак легкого – собирательное понятие, объединяющее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли. Развиваются они из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, бронхиальных слизистых желез бронхиол и легочных альвеол			
Симптомы опухолевой патологии	Лабораторные исследования	Инструментальные исследования	Консультации
- Длительный кашель, сухой или с мокротой, кровохарканье - Изменение характера кашля у курильщиков - Одышка - Боль в грудной клетке - Слабость - Беспричинное повышение температуры тела - Общая слабость, похудание	- Развернутые клинический и биохимический анализ крови, исследование свертывающей системы крови, анализ мочи - Опухолевые маркеры: нейрон-специфическая енолаза (НСЕ), раково-эмбриональный антиген (РЭА), цитокератиновый фрагмент (CYFRA 21-1), маркер плоскоклеточного рака (SCC)	- Rg-графия ОГК - КТ ОГК — золотой стандарт диагностики - КТ-ангиография ОГК - Фибробронхоскопия с биопсией - УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза для исключения отдаленного метастазирования	Консультация онколога (уточняющая диагностика)

Таблица 3

Подозрение на колоректальный рак / Suspected colorectal cancer

Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела — злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки толстой кишки

Симптомы опухолевой патологии	Лабораторные исследования	Инструментальные исследования	Консультации
- Вздутие живота, прощупываемая опухоль живота - Запоры, сменяемые поносами - Анемия - Схваткообразные боли в животе, кишечные кровотечения (кровь в кале) - Чувство инородного тела в заднем проходе - Выделение слизи и крови при акте дефекации, чувство неполного опорожнения прямой кишки при акте дефекации, частые, ложные позывы на стул	- Развернутые клинический и биохимический анализ крови, онкомаркеры РЭА, СА 19-9, исследование свертывающей системы крови, анализ мочи - Генетическое тестирование на мутации в генах <i>MLH1</i>, <i>MSH2</i>, <i>MSH6</i>, <i>PMS2</i>: - при соответствии пациента критериям Amsterdam II - при наличии у пациента родственника первой или второй линии с установленным диагнозом синдрома Линча - при развитии у пациентки рака эндометрия в возрасте до 50 лет	- Тотальная колоноскопия с биопсией - Ирригоскопия или КТ-колонография при невозможности тотальной колоноскопии - КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием или УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства - Рентгенография грудной клетки в двух проекциях либо КТ органов грудной клетки для исключения отдаленного метастазирования - Остеосцинтиграфия при подозрении на метастатическое поражение костей скелета	Консультация онколога (уточняющая диагностика)

Таблица 4

Подозрение на рак желудка / Suspected stomach cancer

Рак желудка – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки желудка

Симптомы опухолевой патологии	Лабораторные исследования	Инструментальные исследования	Консультации
- Ухудшение общего самочувствия, беспричинная слабость, снижение трудоспособности, быстрая утомляемость, отвращения к пище, стойкое снижение аппетита, потеря веса - Беспричинное прогрессирующее похудание, ощущение переполнения и тяжести в желудке после еды - Боли после приема пищи - Отрыжка, рвота, приносящая облегчение, желудочные кровотечения - Анемия	- Гистологическое и цитологическое исследование - Определение опухолевых маркеров: - РЭА, Са 19-9, Са 72-4 в сыворотке крови	- ФГС - Рентгенологическое исследование желудка - УЗИ брюшной полости, лимфатических узлов шейно-надключичных зон	Консультация онколога (уточняющая диагностика)

Таблица 5

Подозрение на рак предстательной железы / Suspected prostate cancer

Рак предстательной железы – злокачественное новообразование предстательной железы

Симптомы опухолевой патологии	Лабораторные исследования	Инструментальные исследования	Консультации
- Учащенное мочеиспускание, частые ночные мочеиспускания, вялая струя мочи, мочеиспускание малыми порциями, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, неприятные ощущения при мочеиспускании, появление крови в моче (гематурия) - Задержка мочеиспускания. В далеко зашедших случаях может развиваться острая задержка мочи, а также симптомы раковой интоксикации — резкое похудание, слабость, бледность кожи	Определение уровня простатоспецифического антигена (ПСА)	- Пальцевое ректальное исследование простаты - Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), УЗИ простаты, при показаниях — одновременно с биопсией	Консультация онколога (уточняющая диагностика)

Сексуальные расстройства как следствие коронавирусной инфекции и карантина по поводу пандемии COVID-19

Н. Д. Кибрик¹, доктор медицинских наук, профессор

Ю. П. Прокопенко, кандидат медицинских наук

Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ НМИЦПН им. В. П. Сербского Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. В статье рассматриваются факторы, связанные с пандемией COVID-19, влияющие на интимную жизнь в постоянных парах. Исследования сексологов, психологов, психотерапевтов, репродуктологов, объединение разносторонних проявлений самооценки и взаимоотношений в интимной сфере демонстрируют довольно стройную картину явлений, связанных с психологическими, психическими и физиологическими запросами и возможностями как отдельных индивидуумов, так и макросоциальных образований. Отмечается зависимость проявлений сексуальности от напряженности инфекционной ситуации и карантинной политики. Предлагаются практические подходы для стабилизации и улучшения интимного поведения в супружеских парах при проживании в ограниченных условиях в присутствии других членов семьи, направленные на снижение риска депрессии и сексуальных расстройств в условиях самоограничения при пандемии COVID-19. В настоящее время, после зимы 2020-2021 гг., сопровождающейся прогрессивным снижением уровня заболеваемости и смертности, растет число людей с рациональным отношением к происходящему, которые активно адаптируются внутри семьи, а также в социуме. **Ключевые слова:** ковид, пандемия, сексуальность, самоограничение, партнерские отношения.

Для цитирования: Кибрик Н. Д., Прокопенко Ю. П. Сексуальные расстройства как следствие коронавирусной инфекции и карантина по поводу пандемии COVID-19 // Лечащий Врач. 2021; 8 (24): 53-56. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.009

Sexual dysfunction as a consequence of coronavirus infection and quarantine due to the COVID-19 pandemic

N. D. Kibrik¹, Yu. P. Prokopenko

Moscow Research Institute of Psychiatry — branch of the V. P. Serbsky National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Abstract. The article examines the factors associated with the COVID-19 pandemic, affecting intimate life in long-term couples. Research by sexologists, psychologists, psychotherapists, reproductologists, combining versatile manifestations of self-esteem and relationships in the intimate sphere demonstrate a fairly harmonious picture of phenomena associated with psychological, mental and physiological needs and capabilities of both individuals and macrosocial formations. The dependence of manifestations of sexuality on the intensity of the infectious situation and quarantine policy is noted. Practical approaches are proposed to stabilize and improve intimate behavior in married couples living in limited conditions in the presence of other family members, aimed at reducing the risk of depression and sexual dysfunction in self-restraint conditions in the COVID-19 pandemic. Currently, after the winter of 2020-2021, accompanied by a progressive decrease in the level of morbidity and mortality, the number of people with a rational attitude to what is happening is growing, who are actively adapting within the family, as well as in society.

Keywords: Covid, pandemic, sexuality, self-restraint, partnerships.

For citation: Kibrik N. D., Prokopenko Yu. P. Sexual dysfunction as a consequence of coronavirus infection and quarantine due to the COVID-19 pandemic // Lechaschy Vrach. 2021; 8 (24): 53-56. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.009

Пандемия COVID-19 продолжается более года, и ее закономерности постепенно становятся все более понятными. Комплексное влияние на население Земли, на государственные структуры, на международные связи и другие индивидуальные и социальные показатели создают причудливое сочетание в каждом микро- и макросоциуме.

Значительные людские потери (по данным ВОЗ на 25 мая 2021 г. от осложнений COVID-19 погибли 3 472 068 человек

[1]), страх за здоровье (собственное и родственников), растущая бедность, хронический стресс, изоляция отдельных личностей или микроколлективов семьи — эти и многие другие факторы рассматривают разные специалисты — от психологов до PR-менеджеров.

Исследования сексологов, психологов, психотерапевтов, репродуктологов, объединение разносторонних проявлений самооценки и взаимоотношений в интимной сфере демонстрируют довольно стройную картину явлений, связанных с психологическими, психическими и физиологическими запросами

¹ Контактная информация: doc-kibrik@mail.ru

и возможностями как отдельных индивидуумов, так и макро-социальных образований.

Первой массовой реакцией на ограничения поведения, связанные с пандемией, оказался протест против обязательного ношения маски. Отдельные люди и организации болезненно восприняли отсутствие визуального контакта с окружающими. Невозможность увидеть эмоциональные проявления на лице провоцировало взаимное непонимание, сомнения в словах собеседника, интимного или рабочего партнера [2]. Такая же закономерность наблюдалась и в рамках микросоциума. Выросло число людей, как взрослых, так и в возрасте 17-25 лет, обращающихся за помощью к психологам с жалобами на эмоциональную скудость отношений в семье. Имеющие постоянного сексуального партнера отмечали эмоциональное оскудение контактов, снижение полового влечения, урежение оргазма у женщин, рост сношений, заканчивающихся ослаблением эрекции до эякуляции.

Исследователи [3] провели через социальные сети онлайн-опрос, касавшийся состояния эректильной функции или способности контролировать эякуляцию. Для этого использовали тесты Международного индекса эректильной функции-5 (МИЭФ-5) и Диагностический тест определения преждевременной эякуляции (PEDT).

Обработано 612 анкет. 52,6% опрошенных не состояли в браке. Около 8,4% и 8,5% мужчин сообщили об ухудшении эректильной функции, а 31,9% и 17,9% мужчин показали снижение баллов по МИЭФ-5 или повышение баллов по PEDT. Кроме того, после первой волны эпидемии все мужчины имели высокий уровень по анкете Генерализованного тревожного расстройства и высокий балл по Опроснику здоровья пациента. Более того, у мужчин с ухудшившейся эректильной функцией и сниженными баллами по МИЭФ-5 снизилась частота половой жизни. Мужчины с пониженной частотой половой жизни имели пониженный доход, повышенную тревогу и депрессию.

Вторым фактором, не предусмотренным никакими предварительными исследованиями подобных всемирных процессов, оказалась вынужденная изоляция в рамках ограниченного пространства, то есть, как правило, в семье или партнерской паре. Природа человека, подчиняющаяся известному закону любопытства «что такое», для нормальной работы психики требует постоянного притока свежей информации по любым каналам. В обычной ситуации этот приток осуществляется за счет как постоянных (семья, место работы), так и непредсказуемо переменчивых ситуаций (на улице, в транспорте, со случайными встречами и др.). В условиях ограничения потоков информации (депривации) — в данном случае сочетания наиболее значимых ее каналов — когнитивной, эмоциональной, сенсорной, двигательной, социальной, — человек постепенно теряет связь с реальностью, отмечает как невротизирующий сам факт этого состояния, а также переживания ограниченности собственных шансов справиться с ним [4].

В таких условиях довольно быстро развивалось состояние напряженности в отношениях как супругов, так и между родителями и совместно проживающими детьми.

Эти изменения выявлялись как в семьях/парах, имеющих недостаточно крепкие эмоциональные связи, так и в первоначально устойчивых семьях. При этом, по данным разных источников, различия в степени снижения семейного благополучия в этих двух группах были незначительные. Круглосуточное общение с узким кругом родных приводило к развитию конфликтных ситуаций более чем у половины участников уличного опроса [5].

Третий фактор, влияющий на взаимоотношения в супружеской паре, — страх заражения и смерти. Несмотря на наличие практически во всех странах ковид-диссидентов, бравирую-

щих собственным пренебрежением к рискам инфицирования и неблагоприятного исхода заболевания, большинство населения находится под влиянием данных статистики, распространяемых в СМИ, а также широко муссируемых слухов, предположений, пророчеств разных личностей и даже отдельных организаций (в том числе и медицинских).

В таких условиях качество жизни — как семейной, так и интимной — напрямую зависит от общей атмосферы в паре/семье.

Любой хронический стресс в конце концов вынуждает человека к определенной адаптации к сложившейся ситуации. Приспособление к существованию в условиях данного стрессогенного фактора является поводом для изменения как психических условно-рефлекторных реакций, так и физического поведения. Известны три стратегии реакции на стресс: пассивная (П), кратковременная активная (КА), рациональное распределение ресурсов (РРР) в борьбе со стрессом. При этом способ реагирования данного человека диктуется в большей степени врожденными психологическими особенностями, чем рациональными стратегиями поведения.

Как показали исследования [6], хронический сильный стресс весны 2020 г. привел в первую очередь к активизации группы КА — быстрое и активное реагирование на выраженные витальные угрозы проявилось в недоверии к фактам, активном сопротивлении новой картине мира, нежелании подчиняться непривычным влияниям со стороны здравоохранения и организационных структур государства.

Затем, в связи с хронизацией процесса (изоляция, нарастающее давление со стороны государства и СМИ, внутренние процессы в мини-группах семьи и др.), доля группы КА в популяции постепенно снижалась вследствие истощения энергетических стимулов. Летнее ослабление психологического давления ускорило этот процесс, и к осени 2020 г. представители КА-группы составили не более 5-7% населения.

В то же время повышалось представительство «кроликов» и «быков»: одна часть населения без особой переработки принимает очередные запреты и разрешения, другая пытается приспособиться к складывающейся ситуации на каждой волне изменений, связанных с пандемией.

В настоящее время, после зимы 2020-2021 гг., сопровождающейся прогрессивным снижением уровня заболеваемости и смертности, растет число людей с рациональным отношением к происходящему (РРР), которые активно адаптируются внутри семьи (отмена изоляции, дачные работы, расширение области свободного перемещения и др.), а также и в социуме (необходимость получения работы даже в неблагоприятных условиях, смена работы, не пользующейся спросом, изменения в соотношениях социальных и национальных групп и т. д.).

К весне 2021 г. социальная адаптация больших масс стабилизировалась: около 55% населения относится к безразлично-пассивным, принимающим ситуацию как данность и не стремящимся на что-то влиять; не менее 40% составляет группа РРР — стремящихся к выживанию гораздо более активно, но не рассчитывающих на изменения в причинах ситуации; около 5% популяции относятся к КА, количество которых остается неизменным, поскольку на смену выработавшим свой ресурс приходят новые персонажи. Приток таких активных личностей в любой социальной группе связан с психопатическими и истероидными личностями, для которых дискомфортной может стать любая ситуация, но реакция их сопротивления недолгая.

Адаптация в любой среде требует изменений в первую очередь оценки происходящего, изыскания позитивных моментов в происходящих негативных процессах, выработки ритуалов сброса напряжения, а также сопротивления наиболее

дискомфортным моментам стрессовой ситуации. Таким образом, речь идет об изменениях личности, которые в первую очередь замечают окружающие, но зачастую не сам человек. Он может расценивать себя как неизменную личность, хотя и способен видеть реальные отличия своих реакций до возникновения стресса и в настоящее время.

В супружеской паре, в семье адаптация, как правило, усложняется вследствие одновременности и разнонаправленности процессов у каждого члена микросоциума.

Для сглаживания проблем одновременной адаптации используют достаточно известные методы: общие дела и увлечения, совместные настольные игры, поделки, хобби, изучение иностранных языков и другие групповые занятия. В связи с ограничениями карантина обязательны физические упражнения любого уровня, ограниченно-подвижные игры, даже спортивные тренировки.

При наличии детей отношения с ними должны перестраиваться в соответствии с их возрастом и режимом ограничений. Желательны разговоры на возрастные темы, поддержка в их адаптационных режимах, общие игры (в основном настольные или электронные), поддержка виртуального общения с друзьями и родственниками. Кроме того, в любом возрасте приветствуется вовлечение ребенка во взрослые заботы: обсуждение работы родителей, перспектив пандемии, распределение нового бюджета и др.

Кроме того, осуществление интимных отношений может быть затруднено вследствие постоянного присутствия родственников в пределах места проживания. Адаптация в этом случае должна быть наиболее корректной, не несущей негативный подтекст. В то же время возрастные особенности, например, родителей, должны учитываться, даже если это требует определенных усилий.

Хронический стресс, постоянно подпитываемый и поддерживаемый на уровне макросоциума, снижает уровень полового влечения, как правило, в рамках невротической и депрессивной симптоматики [7].

Около 30% людей, состоящих в браке и имевших достаточно близкие отношения до пандемии, отмечают состояние усталости, потери аппетита и сна, интереса к жизни. При этом осознание снижения интереса к сексу само по себе нередко становится источником депрессии. В связи с широким распространением аффективных расстройств ВОЗ опубликовала послание по поводу психического здоровья при пандемии [8]. Рекомендации ВОЗ сводятся к следующим:

- Поддерживать социальные связи на расстоянии: по телефону, через интернет, при помощи видеоконференций.
- Стараться поддерживать обычную рутину (совместные бытовые привычки), насколько это возможно, или создать новую рутину и придерживаться ее.
- В стрессовые периоды придавать значение своим нуждам и чувствам, уделять им внимание, не игнорировать их.
- Как можно больше радовать себя, делать то, что нравится (это должны быть не вредные занятия).
- Регулярно упражняться физически, поддерживать правильный ритм сна, следить за питанием.
- Не нужно постоянно читать новости о COVID-19. Лучше делать это периодически, обращаясь только к авторитетным ресурсам.

Кроме того, для оживления эмоциональных связей в паре рекомендуются и другие простые действия.

- Разбавляйте серый поток жизни в карантине небольшими более яркими событиями: купите букет цветов, устройте интимный ужин, отмечайте все семейные и несемейные праздники, заведите котенка или щенка.

- Давайте себе высокую физическую нагрузку: ежедневные физические упражнения по утрам, а лучше и в течение дня позволяют создать усталость своему телу, сбросить адреналиновую нагрузку, получать удовольствие от постепенных изменений фигуры и веса.

- Обдумайте, проработайте и примите с удовольствием понимание, что именно в данный момент вы можете осуществить какой-то свой давний проект или постоянно откладываемое действие. Это может быть любой процесс, исполнение которого вы откладывали из-за нехватки времени, необходимости все время кого-то или что-то догонять и т. д. Причем это может быть осуществление даже детской фантазии. Такая линия поведения будет проявлением свободы воли как противопоставления себя чуждому влиянию. Осознание реализации своей воли, игры по своим правилам поднимает самооценку и снижает риск развития депрессии.

- Те, кто увлечен восточными учениями, могут медитировать, выполнять асаны и мудры (упражнения йоги для пальцев рук). Исследование непривычных принципов жизни, взаимоотношений, самопознание отвлекают от депрессивных тенденций.

- Продолжайте общаться с другими людьми: с родственниками и друзьями по телефону и онлайн с видеоизображением, участвуйте в работе интересных групп в интернете и т. д. В наше время разнообразные социальные контакты становятся доступны даже при физической изоляции.

Вынужденный постоянный контакт с супругом/партнером, отсутствие информационного окружения влияют на интимную жизнь постоянной пары. В начале пандемии многими исследованиями было отмечено некоторое обострение сексуального общения — несмотря на определенное увеличение неудачных половых актов. К лету 2020 г. частота сношений почти вернулась к обычным показателям, но неудовлетворенность сексом осталась на высоком уровне. Зимой 2020–2021 гг., на фоне новой волны пандемии, отмечено более умеренное повышение числа лиц, страдающих невротическими и депрессивными расстройствами, а также ухудшение межличностных и сексуальных отношений.

Эффективная адаптация включает в себя изменение осознания ценности секса и ценности отношений [9]. Излишки свободного времени, отсутствие других вариантов отвлечения и развлечения во время домашнего режима для многих, особенно молодых, пар создают предпосылки для более интимного общения. Адаптация к новым условиям сексуального поведения может протекать в разных вариантах. Например, расширение диапазона приемлемости без обязательного проведения коитуса позволяет нивелировать тревожность, участить сексуальное общение в виде петтинга в интересах любого из партнеров. Изучение техники секса по любым источникам (в том числе и порнографической видеопроодукции) обостряет эмоциональную вовлеченность супругов. Изменение посткоитального поведения дает возможность сближения на основе романтических взаимоотношений.

В этом плане возможность сексуальных проявлений, не ограниченных временными рамками, можно в определенной мере сравнить с самостоятельной супружеской секс-терапией (1-й и 2-й этапы чувственного фокусирования) [10].

Исследование, проведенное B. Yuksel и F. Ozgor, дало следующие результаты [11]:

- Сексуальное желание и частота половых контактов значительно увеличились во время пандемии COVID-19.
- Качество сексуальной жизни значительно снизилось.
- Пандемия привела к уменьшению желания забеременеть у женщин, более редкому использованию контрацепции, более частому выявлению нарушений менструального цикла. Снизились также показатели индекса женской сексуальной

функции (FSFI): в 2018 г. этот показатель составлял 20,52, а в 2020 г. — 17,56.

Исследования, проведенные в отношении интимного поведения, привели к выработке рекомендаций, направленных на предотвращение заражения COVID-19 в партнерских отношениях. Так, в рекомендациях ВОЗ [12] обращается внимание на то, что не отмечено случаев половой передачи вируса, поэтому при соблюдении обычного масочного режима, а также при достаточном расстоянии между лицами партнеров риск заражения остается на обычном уровне. Это означает, что классическая поза наиболее опасна в плане воздушно-капельной передачи инфекции. Использование презервативов рекомендуется в связи с риском обострения заболеваний, передающихся половым путем, на фоне снижения иммунитета в доклинической стадии COVID-19. Не рекомендована половая жизнь в острой стадии вирусного поражения, даже если заболевание протекает в легкой форме. Не рекомендуется секс со случайным партнером, хотя нет данных относительно риска заражения по отношению к постоянному партнеру.

Показателем сексуальной активности явились статистические данные по России в отношении репродуктивного поведения [13]. В январе 2021 г. отмечено снижение рождаемости на 9% по сравнению с январем 2020 г.: 106,6 тысячи и 118,4 тысячи. Наибольшее снижение показателя отмечено в Петербурге — на 20% и Московской области — на 17%. Наибольший прирост рождаемости в Туве — на 18%, Дагестане — на 19,5%, Москве — на 14,5%.

По данным отделения сексологии и терапии сексуальных дисфункций Московского НИИ психиатрии обращаемость пациентов обоих полов в сентябре-декабре 2021 г. практически не отличалась от обращаемости осенью 2020 г.

По мере хронизации пандемической ситуации происходит постепенное привыкание к уровню стресса, а снятие основных ограничений домашнего режима привело к стабилизации межличностных и интимных отношений. СМИ демонстрируют примерно одинаковый уровень заболевших ежедневно, панические прогнозы сменились более спокойными оценками, нарушения трудовых и бизнес-процессов постепенно становятся привычным фактором жизни. Ярким показателем стабилизации на уровне микросоциума стал выраженный интерес к отдыху в Турции, закрытие границ с которой затронуло более полумиллиона человек [14].

В этой ситуации следует ожидать весной-летом 2021 г. стабилизацию интимных, сексуальных, репродуктивных процессов на допандемическом уровне или несколько ниже.

Различные рекомендации по снижению риска во время интимных занятий сводятся, в принципе, к памятке, изданной весной 2020 г. Нью-Йоркским Департаментом здоровья (NYC Health). Она носит непрофессиональный характер, но имеет практический смысл.

1. Рекомендуется мастурбация в различных модификациях для исключения личных контактов с другими людьми, а также виртуальные сексуальные контакты.

2. Исключение или резкое ограничение сексуальных контактов с любыми людьми, не проживающими на одной территории.

3. Соблюдение, по мере возможности, социальной дистанции, то есть определенных поз при коитусе, использование маски, исключение поцелуев.

Исследования, проведенные в отделении сексологии и терапии сексуальных дисфункций Московского НИИ психиатрии, позволили предложить следующие действия, направленные на снижение риска депрессии и сексуальных расстройств в условиях самоограничения при пандемии COVID-19.

1. Построение семейного общения таким образом, чтобы каждый из супругов и/или членов семьи имел возможность уединения на время, необходимое для восстановления стабильности в плане общения с окружающими.

2. Установление режима взаимных уступок для каждого члена семьи, толерантности в оценке поведения и настроения в течение всего периода общения.

3. Использование для общения настольных игр и других общих процессов игрового общения для разрядки напряжения.

4. При возможности прогулки и игры на свежем воздухе — как для поддержания физической формы, так и для охраны личного пространства от постоянного присутствия других людей.

5. В супружестве — перенос интимных акцентов на эротическое поведение, постоянные прикосновения и несексуальные объятия, которые переходят в сексуальный контакт только при обоюдном согласии, высказанном прямо и не допускающем двоякого толкования.

Приближение третьей волны пандемии уже не вызывает того ажиотажного волнения, как это было в начале карантина. Перенос внимания СМИ с самого заболевания на непосредственные и отдаленные последствия перенесенного COVID-19 не связывается с интимной жизнью, поэтому можно ожидать постепенной нормализации всех ее показателей как в микро-, так и в макросоциуме. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Официальный сайт Всемирной Организации Здравоохранения. <https://covid19.who.int/> [Ofitsial'nuy sayt Vsemirnoy Organizatsii Zdravookhraneniya. [Official site of the World Health Organization.] <https://covid19.who.int/>]
2. Pascoal P. M., Carvalho J., Raposo C. F., Almeida J., Beato A. F. The Impact of COVID-19 on Sexual Health: A Preliminary Framework Based on a Qualitative Study With Clinical Sexologists // Original research psychology. 2021; (9 (Iss. 1): 10029.
3. An online questionnaire survey on the sexual life and sexual function of Chinese adult males during the COVID-19 epidemic // Sex. Med. 2020; 1 (9): 100293. DOI: 10.1016/j.esxm.2020.100293.
4. Jacob L., Smith L., Butler L., et al. COVID-19 social distancing and sexual activity in a sample of the British public // J Sex Med. 2020; 17: 1229-1236.
5. Cacci A., Giunti D., Tonioni C. et al. Love at the time of the Covid-19 pandemic: preliminary results of an online survey conducted during the quarantine in Italy // Int J Impot Res. 2020; 32: 556-557.
6. Brooks S. K., Webster R. K., Smith L. E., et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence // The Lancet. 2020; 395: 912-920.
7. De Oliveira L., Carvalho J. The Link between Boredom and Hypersexuality: a systematic review // J Sex Med. 2020; 17: 994-1004.
8. Официальный сайт Всемирной Организации Здравоохранения. Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/mental-health-considerations.pdf>. [Ofitsial'nuy sayt Vsemirnoy Organizatsii Zdravookhraneniya [Official site of the World Health Organization.]]
9. Hargreaves J., Davey C., Auerbach J. et al. Three lessons for the COVID-19 response from pandemic HIV // Lancet HIV. 2020; 7: 309-311.
10. Кибрик Н. Д., Прокопенко Ю. П. Супружеская секс-терапия. М.: Книгоиздательство АБВ, 2015. 224 с. [Kibrik N. D., Prokopenko Yu. P. Supruzheskaya seks-terapiya. [Marital sex therapy] M.: Knigoizdatel'stvo ABV, 2015. P. 224.]
11. Yuksele B., Ozgor F Effect of the COVID-19 pandemic on female sexual behavior // Int J Gynecol Obstet. 2020; 150: 98-102.
12. Cyranowski J. M., Bromberger J., Young A., et al. Lifetime depression history and sexual function in women at midlife // Arch Sex Behav. 2004; 33: 539-548.
13. Кулькова И. А. Влияние пандемии коронавируса на демографические процессы в России // Human Progress 2020; т. 6, вып. 1. DOI: 10.34709/IM.161.5.
14. Kul'kova I. A. Vliyaniye pandemii koronavirusa na demograficheskiye protsessy v Rossii [The impact of the coronavirus pandemic on demographic processes in Russia] Human Progress 2020; t. 6, vyp. 1. DOI: 10.34709/IM.161.5.]
15. Safer Sex and COVID-19. <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/imm/covid-sex-guidance.pdf>.

Факторы риска замедленного течения репаративных процессов после деструктивного вмешательства на покровных тканях стопы

А. А. Кубанов^{*, **}, доктор медицинских наук, профессор

Е. К. Мураховская^{*, 1}, кандидат медицинских наук

Р. Н. Комаров^{***}, доктор медицинских наук, профессор

А. Н. Дзюндзя^{***}

И. А. Винокуров^{***}, кандидат медицинских наук

^{*} ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

^{**} ФГБУ «ГНИЦДК» Минздрава России, Москва, Россия

^{***} ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. В статье обобщены сведения о заболеваниях и состояниях, оказывающих влияние на процессы нормального заживления после деструктивных вмешательств на покровных тканях стопы, представлены современные данные литературы, посвященные этим вопросам. Неадекватная оценка состояния пациента перед проведением планового деструктивного вмешательства на нижних конечностях может привести к формированию длительно незаживающего раневого дефекта и нарушению функции конечности. Проведение деструктивного вмешательства требует осторожности в отношении ряда заболеваний и состояний, влияющих на процессы нормального заживления, таких как сахарный диабет, метаболический синдром, иммунодефицит. Особое внимание в статье уделено оценке состоятельности кровотока нижних конечностей в связи с тем, что хроническая артериальная недостаточность является одной из наиболее значимых причин замедленного течения репаративных процессов в области стоп. Представлено собственное клиническое наблюдение, иллюстрирующее отсутствие нормальной регенерации в условиях гипергликемии и хронической артериальной недостаточности нижних конечностей.

Ключевые слова: деструкция, деструктивные вмешательства, атеросклероз, заживление ран, регенерация, хроническая артериальная недостаточность, нижние конечности, замедленное заживление.

Для цитирования: Кубанов А. А., Мураховская Е. К., Комаров Р. Н., Дзюндзя А. Н., Винокуров И. А. Факторы риска замедленного течения репаративных процессов после деструктивного вмешательства на покровных тканях стопы // Лечащий Врач. 2021; 8 (24): 57-61. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.010

Risk factors for a delayed course of reparative processes after destructive intervention on the integumentary tissues of the foot

A. A. Kubanov^{*, **}, E. K. Murakhovskaya^{*, 1}, R. N. Komarov^{***}, A. N. Dzyundzya^{***}, I. A. Vinokurov^{***}

^{*} FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

^{**} SRCDC MOH Russia, Moscow, Russia

^{***} FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia, Moscow, Russia

Abstract. The article summarizes information about diseases and conditions that affect the processes of normal healing after destructive interventions on the integumentary tissues of the foot, presents modern literature data on these issues. An inadequate assessment of the patient's condition before a planned destructive intervention on the lower extremities can lead to a long-term non-healing wounds and dysfunction of the extremity. A destructive intervention requires attention to a number of diseases and conditions that affect normal healing processes, such as diabetes mellitus, metabolic syndrome, and immunodeficiency. Particular attention is paid to the assessment of the consistency of the blood flow of the lower extremities because chronic arterial insufficiency is one of the most significant reasons for the slow reparative processes in the foot area. The authors present their own clinical observation that illustrates the absence of normal regeneration in conditions of hyperglycemia and chronic arterial disease of the lower limbs.

Keywords: destruction, destructive interventions, atherosclerosis, wound healing, regeneration, chronic arterial insufficiency, lower limbs, delayed healing.

For citation: Kubanov A. A., Murakhovskaya E. K., Komarov R. N., Dzyundzya A. N., Vinokurov I. A. Risk factors for a delayed course of reparative processes after destructive intervention on the integumentary tissues of the foot // Lechaschy Vrach. 2021; 8 (24): 57-61. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.010

¹ Контактная информация: murakhovskayaek@mail.ru

Согласно профессиональному стандарту врача-дерматовенеролога необходимым умением при оказании первичной специализированной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях является проведение электрокоагуляции, криодеструкции и лазерной деструкции ткани кожи [1].

Перед проведением планового деструктивного вмешательства на нижних конечностях врач-дерматовенеролог, осматривающий пациента, должен уметь выявить значимые симптомы сопутствующих заболеваний, способных повлиять на процессы последующего заживления. Неадекватная оценка состояния пациента может привести к формированию длительно незаживающего раневого дефекта. Нарушение функции конечности влечет за собой временную или стойкую потерю трудоспособности и оказывает значительное влияние на здоровье и качество жизни пациента, а также ведет к повышенным затратам системы здравоохранения на лечение [2].

Скорость и качество заживления после деструктивного вмешательства зависят от таких сопутствующих заболеваний и состояний, как сахарный диабет (СД), иммунодефицит, метаболический синдром, анемии, нефропатии, тромбофилии, атеросклеротическое поражение артерий, характеризующееся нарушением притока артериальной крови, нарушение венозного оттока [2, 3]. При осмотре и обследовании пациента следует обращать внимание на проявления так называемого метаболического синдрома: ожирение, дислипидемию и артериальную гипертензию (АГ), так как их наличие напрямую и опосредованно влияет на кровообращение в нижних конечностях [2, 4]. Гипотиреоз сопровождается атерогенной дислипидемией, гипергомоцистеинемией, способствует развитию атеросклеротического поражения сосудов [5, 6]. Анемия приводит к хронической гипоксии покровных тканей. Замедляет репаративные процессы дефицит витаминов А, С, Е и цинка. Жесткие диеты и недостаточное потребление белка приводят к снижению синтеза и прочности коллагена [2, 3, 7-9].

По состоянию на 31 декабря 2017 г. в России общая численность пациентов с СД составила 4 498 955 человек (3,06% населения страны) [10]. На фоне СД даже незначительная травматизация может сопровождаться развитием гнойно-некротических осложнений

вследствие замедленной эпителизации и склонности к развитию инфекционного процесса. Неправильная лечебная тактика при наличии у пациента диабета может привести к осложненному течению заболевания и ампутации конечности [2, 3, 11].

Факторами риска развития СД 2 типа, которые следует учитывать при сборе анамнеза, являются возраст старше 45 лет, ожирение и избыточная масса тела, низкая физическая активность, наличие СД в семейном анамнезе, АГ, дислипидемия, наличие сердечно-сосудистых заболеваний. Пациента могут беспокоить жажда, полиурия, никтурия, кожный зуд, длительно не поддающиеся лечению пиодермии, грибковые инфекции. Лицам старше 45 лет с избыточной массой тела и наличием одного и более факторов риска диабета рекомендовано проводить определение уровня глюкозы плазмы натощак [4, 11].

При диабете наблюдается макро- и микроангиопатия, образование микротромбов, сладж-феномен; воспалительный компонент доминирует над репаративным. Вследствие гипергликемии базальная мембрана стенок сосудов утолщается, в ней происходит отложение иммунных комплексов. Эндотелиальная дисфункция сосудистой стенки приводит к повышению ее проницаемости для белков плазмы и атерогенных липидов, снижению кровотока и гипоксии тканей. Активация коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев свертывающей системы крови, снижение антикоагулянтной активности и замедление фибринолиза обуславливают тенденцию к тромбообразованию и также вносят свой вклад в нарушение микрогемодинамики. В условиях гипергликемии восстановление тканей затруднено из-за повышения уровня окислительного стресса, подавления пролиферации фибробластов, снижения синтеза коллагена, повышения активности матриксных металлопротеиназ (ММП-2, 3, 9, 13). При диабете нарушены клеточная пролиферация и высвобождение факторов роста, нарушается иннервация сосудов. Макрофаги, кератиноциты и жировые стволовые клетки секретируют сниженное количество VEGF (фактора роста эндотелия сосудов), в результате чего нарушается ветвление эндотелиальных клеток и ангиогенез. Гипергликемия приводит к снижению миграции нейтрофилов из кровяного русла в очаг повреждения, уменьше-

нию продолжительности жизни нейтрофилов, нарушению фагоцитоза. В результате страдают процессы элиминации патогенных микроорганизмов, обуславливая высокий риск развития гнойных осложнений. У пациентов с СД выявляется генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза. Прогрессирование заболеваний артерий нижних конечностей на фоне СД ускоряет развитие критической ишемии нижних конечностей [2, 3, 8, 9, 11, 12].

Врач-дерматовенеролог, осматривающий пациента перед деструктивным вмешательством на коже стоп, должен уметь оценить состояние артерий и вен нижних конечностей, иметь навык пальпации пульса артерий нижних конечностей, так как процессы нормального заживления значительно затрудняет наличие у пациента синдрома хронической ишемии конечности, развивающегося в условиях хронической артериальной недостаточности.

Хроническая артериальная недостаточность обусловлена облитерацией просвета артерий и характеризуется медленным прогрессирующим течением. Постепенная окклюзия артериальных сосудов приводит к тому, что гемодинамические и метаболические компенсаторные механизмы перестают предотвращать угнетение перфузии и приводят к циркуляторной гипоксии тканей дистальных отделов конечностей. Нормальное заживление требует достаточного количества кислорода, необходимого для взаимодействия многочисленных цитокинов, поддержания активности пролиферирующих клеток. В условиях ухудшающегося периферического кровообращения доставка кислорода и метаболических субстратов достаточна для поддержания жизнедеятельности клеток и базального потребления АТФ в покое, но недостаточна для ресинтеза АТФ в условиях его повышенного потребления. Для заживления требуется воспалительная реакция и дополнительный объем перфузии. В условиях присоединения инфекции кислород необходим клеткам для обеспечения реакции кислород-зависимого «респираторного взрыва», приводящего к образованию эндогенных бактерицидных веществ, и для нормальной работы фагоцитоза. Подсчитано, что для заживления раны требуется давление кислорода в тканях более 40 мм рт. ст. При длительно незаживающих ранах давление кислорода может снижаться до 5 мм рт. ст. [3, 13].

Причинами развития хронической артериальной недостаточности могут служить диабетическая ангиопатия, узелковый периартериит, болезнь Рейно, неспецифический аортоартериит, облитерирующий тромбангиит и другие системные васкулиты, а также заболевания соединительной ткани. Однако в конце двадцатого столетия основной причиной развития хронической артериальной периферической недостаточности стал атеросклероз [13].

Как правило, атеросклероз развивается у мужчин старше 40 лет, имеющих сопутствующую патологию в виде нарушения обмена веществ, АГ, гиперхолестеринемии. При облитерирующем атеросклерозе происходят системные дегенеративные изменения сосудистой стенки, когда в субинтимальном слое артерий формируются атеромы, содержащие отложения эстерифицированного и неэстерифицированного холестерина. Это обуславливает сужение артерий и ухудшение кровоснабжения тканей. Атеросклеротические измене-



Рис. 2. Пациент К., 59 лет. Клиническая картина при обращении / Patient K., 59 years old. Clinical picture before treatment

ния способствуют тромбообразованию, так как покрышка фиброзной бляшки подвержена повреждению и изъязвлению, являясь местом формирования пристеночных тромбов, при этом в зоне атерогенных формирований эндотелиальными и другими клетками вырабатываются факторы, активизирующие тромбоциты [13, 14].

Атеросклеротическое поражение, как правило, мультифокальное. Одним из локусов поражения является бедренно-подколенно-берцовый сегмент. При осмотре и опросе пациента перед деструктивным вмешательством на стопе следует обращать внимание на ключевые симптомы хронической артериальной непроходимости нижних конечностей: болезненность, дискомфорт, онемение, слабость в области мышц нижних конечностей при нагрузке и в покое (симптом перемежающейся хромоты), парестезии, гипотрофию мышечной ткани, атрофическое истончение кожи и подкожно-жировой клетчатки, сниженную температуру и бледность кожных покровов стопы, отсутствие волосного покрова на коже конечности, гипертрофию и слоистость ногтевых пластинок [13, 15].

В оценке хронической артериальной непроходимости нижних конечностей велика значимость оценки пульсации периферических артерий. Пальпацию пульса артерий нижних конечностей проводят в области:

- тыльной артерии стопы между I и II плюсневыми костями;
- задней большеберцовой артерии между медиальной лодыжкой и ахилловым сухожилием;

- подколенной артерии в глубине подколенной ямки при положении больного на животе или на спине и при согнутой в коленном суставе ноге под углом 120°;
- бедренной артерии на 2 см ниже середины паховой связки (рис. 1) [13, 15].

При наличии соответствующих жалоб и клинической картины, выявлении снижения или отсутствия пульсации артерий нижней конечности перед проведением деструктивного вмешательства на ногах следует направить пациента на консультацию сердечно-сосудистого хирурга для проведения ультразвуковой доплерографии и определения дальнейшей тактики ведения. В противном случае возможно не только замедленное заживление раны, но и полное его отсутствие с развитием хронического незаживающего раневого дефекта. В качестве примера приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент К., 59 лет, обратился в отделение сосудистой хирургии с жалобами на незаживающий в течение 6 месяцев дефект, возникший после краевой резекции ногтевой пластины первого пальца стопы справа вследствие лечения онихогрифоза и вросшего ногтя. При расспросе обращал внимание на дискомфорт и боли в области икроножных мышц при ходьбе, перемежающуюся хромоту до 10-50 метров. В анамнезе жизни — длительный стаж курения по одной пачке сигарет в день.

При осмотре наблюдался раневой дефект с ровными краями без признаков краевой эпителизации размерами 0,4 × 0,8 см у свободного края ногтевой пластинки первого пальца правой стопы, сопровождавшийся экссудацией, отеком, покраснением и болезненностью (рис. 2). В области нижних конечностей наблюдались явления мышечной гипотрофии, кожные покровы голени и стоп субатрофичны, на ощупь холодные, волосистой покров практически отсутствует, ногтевые пластинки значительно утолщены, желтого цвета. При пальпаторном определении отсутствует пульсация на подколенных артериях и артериях стопы с обеих сторон. Пациент нормостенического телосложения. Пульс 76 ударов в минуту, давление 150/90 мм рт. ст., температура тела нормальная. По органам и системам без особенностей.

По данным лабораторных исследований отмечалось повышение уровня глюкозы плазмы натощак до 9 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина — 8,6 ммоль/л, дислипидемия. В общем анализе мочи, клиническом

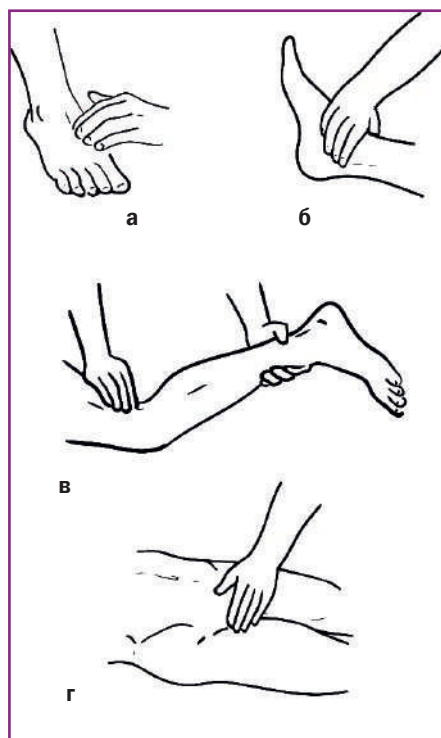


Рис. 1. Схема определения пульсации периферических артерий нижних конечностей: а — тыльной артерии стопы, б — задней большеберцовой артерии, в — подколенной артерии, г — бедренной артерии / Scheme for determining the pulsation of the peripheral arteries of the lower extremities: а — dorsal artery of the foot, б — posterior tibial artery, в — popliteal artery, г — femoral artery

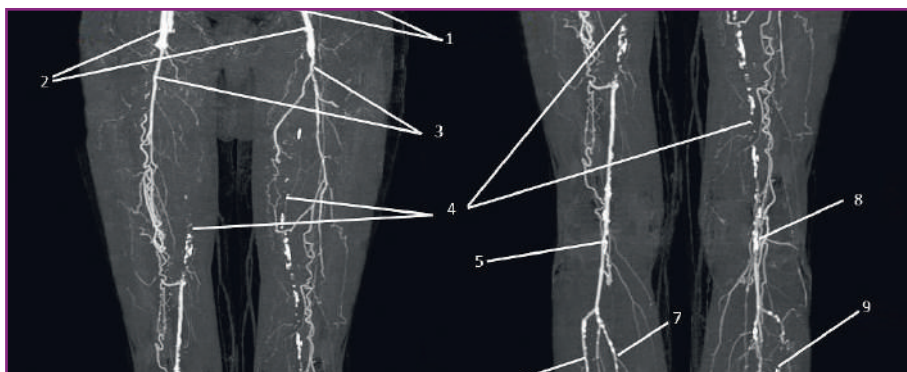


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием аорты и артерий нижних конечностей при обращении: 1 — наружная подвздошная артерия, 2 — общая бедренная артерия, 3 — глубокая бедренная артерия, 4 — окклюзированная поверхностная бедренная артерия, 5 — подколенная артерия, 6 — передняя большеберцовая артерия, 7 — задняя большеберцовая артерия, 8 — окклюзированная подколенная артерия справа, 9 — окклюзированная передняя большеберцовая артерия справа / Multislice computed tomography with contrasting the aorta and arteries of the lower extremities during before treatment: 1 — external iliac artery, 2 — common femoral artery, 3 — deep femoral artery, 4 — occluded superficial femoral artery, 5 — popliteal artery, 6 — anterior tibial artery, 7 — posterior tibial artery, 8 — occluded popliteal artery on the right, 9 — occluded anterior tibial artery on the right

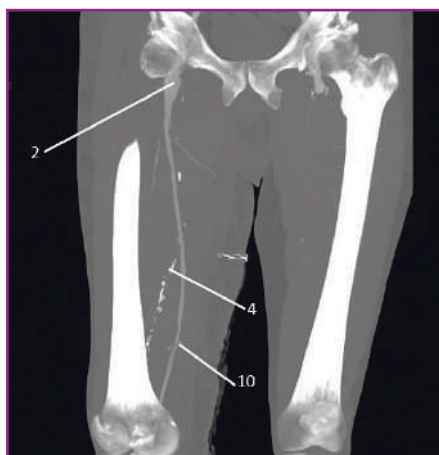


Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием аорты и артерий нижних конечностей после проведенной хирургической реконструктивной операции: 2 — общая бедренная артерия, 4 — окклюзированная поверхностная бедренная артерия, 10 — аутовенозный графт / Multispiral computed tomography with contrast enhancement of the aorta and arteries of the lower extremities after surgical reconstructive surgery: 2 — common femoral artery, 4 — occluded superficial femoral artery, 10 — autovenous graft

анализе крови и коагулограмме значимых отклонений от нормы не наблюдалось. По данным мультиспиральной компьютерной томографии аорты и артерий нижних конечностей (рис. 3, 4) выявлена окклюзия обеих поверх-



Рис. 5. Пациент К., 59 лет. Клиническая картина через 1 неделю после реконструктивного вмешательства / Patient K., 59 years old. The clinical picture 1 week after reconstructive intervention

ностных бедренных артерий, правой подколенной артерии, передней и задней большеберцовых артерий справа. По данным анамнеза, объективного осмотра, лабораторных и инструментальных обследований пациенту был выставлен диагноз: «Атеросклероз аорты и артерий нижних конечностей. Окклюзия обеих поверхностных бедренных, правой подколенной артерий, передней и задней большеберцовых артерий справа. Хроническая ишемия правой нижней конечности 4-й степени по классификации Фонтейна—Покровского. Впервые выявленный СД. АГ 2-й степени, II стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 3». Тенденция к заживлению раневого дефекта появилась только после проведенного реконструктивного вмешательства (бедренно-тибиального

шунтирования справа) (рис. 5). Полное заживление раневого дефекта достигнуто через 2 месяца.

Обсуждение

Проведение деструктивного вмешательства в области покровных тканей стопы требует осторожности в отношении ряда заболеваний и состояний, влияющих на процессы нормального заживления, таких как СД, метаболический синдром, иммунодефицит. Процессы нормального заживления значительно затрудняет наличие у пациента заболеваний артерий нижних конечностей, основной причиной которых является атеросклероз. Предположить наличие у пациента заболеваний артерий нижних конечностей позволяет выявление определенных факторов риска: возраста старше 50 лет, СД, курения в анамнезе, дислипидемии, АГ, а также наследственности, отягощенной заболеваниями периферических артерий. У пациентов с повышенным риском заболеваний артерий нижних конечностей следует собрать всесторонний медицинский анамнез, обращая особое внимание на болезненность или слабость мышц нижних конечностей при нагрузке и в покое (симптом перемежающейся хромоты), парестезии. При осмотре нижних конечностей следует оценить температуру и целостность кожи, состояние волосяного покрова и ногтевых пластин, наличие гипотрофии мышц. В случае выполнения деструктивного вмешательства на стопе у пациента с заболеваниями артерий нижних конечностей возможно не только замедленное заживление раны, но и полное его отсутствие с развитием хронического незаживающего раневого дефекта [13, 15].

Заключение

Перед плановым деструктивным вмешательством на покровных тканях стопы врач-дерматовенеролог, осматривающий пациента, должен уделять особое внимание признакам хронической артериальной недостаточности кровообращения нижних конечностей. При подозрении на наличие у пациента заболеваний артерий нижних конечностей следует пальпаторно оценить пульсацию в них. Отсутствие или ослабление пульсации артерий ног может говорить об их поражении в виде стеноза или окклюзии и требует более тщательной взвешенной оценки соотношения пользы и риска

плановых инвазивных вмешательств на стопе, обязательной предварительной коррекции сопутствующей патологии с целью профилактики осложнений. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Профессиональный стандарт 02.033 «Врач-дерматовенеролог», утвержден Приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 14.03.2018 № 142н. [Professional'nyy standart 02.033 «Vrach-dermato-venerolog», utverzhden Prikazom Ministerstva truda i sotsial'noy zashchity Rossiyskoy Federatsii ot 14.03.2018 № 142n [Professional standard 02.033 «Doctor-dermatovenerologist», approved by Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated March 14, 2018 No. 142n.]]
2. Гаин Ю. М., Герасименко М. А., Шахрай С. В. Современные взгляды на причины возникновения и патогенез хронической раны // Инновационные технологии в медицине. 2017; 4 (5): 208-222. [Gain Yu. M., Gerasimenko M. A., Shakhrai S. V. Sovremennyye vzglyady na prichiny vozniknoveniya i patogenezh khronicheskoy rany [Modern views on the causes and pathogenesis of chronic wounds] Innovatsionnyye tekhnologii v meditsine. 2017; 4 (5): 208-222.]
3. Han G., Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments // Adv. Ther. 2017; 34 (3): 599-610.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // Сахарный диабет. 2020; S2 (23): 4-102. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. YU. Sakharnyy diabet 2 tipa u vzroslykh [Type 2 diabetes mellitus in adults] Sakharnyy diabet. 2020; S2 (23): 4-102.]
5. Вербовой А. Ф., Вербовая Н. И., Долгих Ю. А. Симбиоз кардиологии и эндокринологии // Медицинский совет. 2020; 14: 80-89. [Verbovoy A. F., Verbovaya N. I., Dolgikh Yu. A. Simbioz kardiologii i endokrinologii [Symbiosis of cardiology and endocrinology] Meditsinskiy sovet. 2020; 14: 80-89.]
6. Волкова А. Р., Дора С. В., Беркович О. А. с соавт. Субклинический гипотиреоз — новый фактор сердечно-сосудистого риска // Терапия. 2016; 6 (10): 23-28. [Volkova A. R., Dora S. V., Berkovich O. A. s soavt. Subklinicheskiy gipotireoz — novyy faktor serdechno-sosudistogo riska [Subclinical hypothyroidism — a new factor of cardiovascular risk] Terapiya. 2016; 6 (10): 23-28.]
7. Grada A., Mervis J., Falanga V. Research techniques made simple: animal models of wound healing // J Invest Dermatol. 2018; 138 (10): 2095-2105.
8. Rodrigues M., Kosaric N., Bonham C. A., et al. Wound healing: a cellular perspective // Physiol. Rev. 2019; 99 (1): 665-706.
9. Qing C. The molecular biology in wound healing and non-healing wound // Chin. J. Traumatol. 2017; 20 (4): 189-193.
10. Анциферов М. Б., Демидов Н. А., Калашникова М. Ф. с соавт. Динамика основных эпидемиологических показателей у пациентов с сахарным диабетом, проживающих в Москве (2013-2018) // Сахарный диабет. 2020; 2 (23): 113-124. [Antsiferov M. B., Demidov N. A., Kalashnikova M. F. s soavt. Dinamika osnovnykh epidemiologicheskikh pokazateley u patsiyentov s sakharnym diabetom, prozhivayushchikh v Moskve (2013-2018) [Dynamics of the main epidemiological indicators in patients with diabetes mellitus living in Moscow (2013—2018)] Sakharnyy diabet. 2020; 2 (23): 113-124]
11. Ugwu E., Adeleye O., Gezawa I. et al. Predictors of lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcer: findings from MEDFUN, a multi-center observational study // J Foot Ankle Res. 2019; 12: 34.
12. Токмакова А. Ю., Зайцева Е. Л., Воронкова И. А., Шестакова М. В. Клинико-морфологическое исследование тканевой репарации при синдроме диабетической стопы // Сахарный диабет. 2018; 6 (21): 490-496. [Tokmakova A. Yu., Zaytseva Ye. L., Voronkova I. A., Shestakova M. V. Kliniko-morfologicheskoye issledovaniye tkanevoy reparatsii pri sindrome diabeticheskoy stopy [Clinical and morphological study of tissue repair in diabetic foot syndrome] Sakharnyy diabet. 2018; 6 (21): 490-496.]
13. Бокерия Л. А., Покровский А. В. с соавт. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Российский согласительный документ. 2019. [Bokeriya L. A., Pokrovskiy A. V. s soavt. Natsional'nyye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zabolevaniy arteriy nizhnikh konechnostey. Rossiyskiy soglasitel'nyy dokument. 2019. [National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. Russian conciliation document. 2019.]]
14. Wolf D., Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis // Circulation Research. 2019; 124 (2): 315-327.
15. Firnhaber J. M., Powell C. S. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment // Am. Fam. Physician. 2019; 99 (6): 362-369.

Возможности применения методов физиобальнеотерапии при наличии факторов риска для профилактики кардиологических заболеваний

О. Д. Лебедева, доктор медицинских наук

ФГБУ НМИЦ РК Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. В связи с тем, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности во всем мире, снижение факторов риска и ведение здорового образа жизни играют важную роль в первичной и вторичной профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний и улучшении прогноза. Целью исследования явилось изучение эффективности применения углекислых ванн и водных тренировок в программе первичной профилактики у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Обследованы 60 пациентов (43 женщины и 17 мужчин) с наличием факторов риска данной патологии — до и после проведения им курса углекислых ванн и акватерапии. Проводились проба с физической нагрузкой путем кардиопульмонального тестирования на тредмиле с определением параметров газообмена, объема потребляемого O_2 , минутной вентиляции при постоянном мониторинге ЭКГ, а также использовался аппаратно-программный комплекс «Физиоконтроль-Р», включающий, помимо психологического тестирования (тесты Спилбергера, «Самочувствие — активность — настроение», Люшера), кардиоинтервалографию для исследования вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, исследование состояния центральной и периферической гемодинамики. Отмечен переход из низкого в средний уровень толерантности к нагрузке, возрастание аэробной производительности, улучшение показателей гемодинамики, нормализация симпатовагального баланса. Программа акватерапии в бассейне и прием углекислых ванн привели к возрастанию у пациентов уровня толерантности к физической нагрузке, аэробной выносливости, физической работоспособности, что ассоциируется со снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: углекислые ванны, акватерапия, факторы риска, кардиопульмональное тестирование, физическая нагрузка, симпатовагальный баланс.

Для цитирования: Лебедева О. Д. Возможности применения методов физиобальнеотерапии при наличии факторов риска для профилактики кардиологических заболеваний // Лечащий Врач. 2021; 8 (24): 62-64. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.011

The possibilities of using methods of physiobalneotherapy in the presence of risk factors for the prevention of cardiac diseases

O. D. Lebedeva

National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. Due to the fact that cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death worldwide, reducing risk factors and maintaining a healthy lifestyle play an important role in primary and secondary prevention of CVD development and improving prognosis. The purpose of the study. To study the effectiveness of carbon dioxide baths and water training in the primary prevention program in people with CVD risk factors. Material and methods. 60 patients (43 women and 17 men) with CVD risk factors were examined before and after a course of carbon dioxide baths and aquatherapy (AkVT). A physical exertion test was performed by cardiopulmonary testing on a treadmill with the determination of gas exchange parameters, the volume of O_2 consumed, minute ventilation with constant ECG monitoring, and the Physiokontrol-R hardware and software complex was used, including, in addition to psychological testing (Spielberger, SAN, Lusher tests), cardiointervalography to study the autonomic regulation of the cardiovascular system, the study of the state of central and peripheral hemodynamics. Results. There was a transition from a low to an average level of exercise tolerance, an increase in aerobic performance, an improvement in hemodynamic parameters, and normalization of sympatho-vagal balance. Conclusion. The AkT program in the pool and the use of HCV led to an increase in the level of exercise tolerance, aerobic endurance, and physical performance in patients, which is associated with a reduced risk of developing CVD.

Keywords: carbon dioxide baths, aquatherapy, risk factors, cardiopulmonary testing, physical activity, sympatho-vagal balance.

For citation: Lebedeva O. D. The possibilities of using methods of physiobalneotherapy in the presence of risk factors for the prevention of cardiac diseases // Lechaschy Vrach. 2021; 8 (24): 62-64. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.011

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смертности населения как в Российской Федерации, так и во многих других странах. Как следует из рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии от 2018 г., эффективная коррекция факторов риска развития ССЗ достигается при комбинировании медикаментозных и немедикаментозных технологий [1, 10]. Все программы первичной и вторичной профилактики ССЗ включают немедикаментозные методы. Доказано, что комплексное воздействие на эти факторы и модификация образа жизни могут существенно снизить заболеваемость ССЗ и летальность [1, 2]. Одной из главных проблем и главным модифицируемым фактором риска возникновения и развития ССЗ является гиподинамия. В настоящее время признано, что сниженная физическая активность (ФА) повышает риск фатальных и нефатальных коронарных событий и смертности [3, 7]. Физическая нагрузка (ФН) является ключевым фактором предотвращения развития хронических заболеваний, повышение ФА представляет собой важный компонент программ профилактики ССЗ [3, 4].

В настоящее время наблюдается рост популярности такого вида ФА, как акватерапия (АкТ). АкТ – применение различных видов физических упражнений в водной среде с лечебно-профилактическими целями эффективно используется как у пациентов с различной нозологией, так и у здоровых людей для повышения аэробных возможностей и выносливости [5-7, 9]. АкТ сочетает положительный эффект тренировки с эффектом погружения в водную среду, что оказывает интенсивное влияние на функцию сердечно-сосудистой системы (ССС). При правильной технике и достаточной интенсивности методы АкТ обеспечивают необходимый для получения тренирующего эффекта кардиоваскулярный ответ, могут улучшать мышечную силу, работоспособность, липидный спектр и гликемический профиль [5, 8].

В программах профилактики ССЗ одно из первых мест занимает бальнеотерапия. Показано, что бальнеотерапия углекислыми ваннами (УВ) оказывает выраженное влияние на функцию ССС, улучшает систолическую и диастолическую функцию, обладает гипотензивным эффектом, потенцирует действие физических тренировок [4, 9]. По нашим данным [2, 4, 9, 10], комплексное применение АкТ и УВ может способствовать коррекции и профилактике факторов риска развития ССЗ. Потенцирование эффектов двух методов позволит добиться развития эффектов в более короткие сроки, что экономически выгодно.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности применения методов физиобальнеотерапии в программах первичной профилактики у лиц с факторами риска ССЗ.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 25 до 75 лет (43 женщины и 17 мужчин), распределенных методом рандомизации на 2 группы: вошедшие в I группу ($n = 30$) получали комплекс АкТ и УВ, а также рекомендации по изменению образа жизни; пациенты II группы ($n = 30$) – только рекомендации. Методики исследования: проба с ФН путем кардиопульмонального тестирования на тредмиле с определением параметров газообмена, объема потребляемого O_2 , минутной вентиляции при постоянном мониторинге ЭКГ. Обследование также проводилось с помощью аппаратно-программного комплекса (АПК) «Физиоконтроль-Р», включающего, помимо психологического тестирования, а именно тестов Спилбергера, «Самочувствие – активность – настроение» (САН) и Люшера, кардиоинтервалографию для исследования вегетативной регуляции ССС, исследование состояния центральной и периферической гемодинамики.

Уровень ФА определяли с помощью опросника.

Больные обследовались до и после комплексного применения курса АкТ и УВ. Статистическая обработка результатов проводилась в программе Microsoft Statistica 7.0.

Результаты

В процессе первичного тестирования обе группы показали низкий и средний уровень толерантности к ФН. После курса лечения в 1-й группе отмечалось статистически значимое возрастание уровня выполненной работы по метаболической шкале (от $6,58 \pm 0,08$ до $7,42 \pm 0,09$), уровня максимального потребления O_2 на пике нагрузки (от $23,02 \pm 0,34$ мл/кг/мин до $25,98 \pm 0,43$ мл/кг/мин), уменьшение максимальной частоты сердечных сокращений на пике нагрузки на фоне возрастания максимально возможного усилия (от $142,2 \pm 18,39$ до $138,6 \pm 16,48$ уд./мин, $p < 0,1$). Отмечен переход из низкого в средний уровень толерантности к нагрузке в 40% случаев. Наблюдалось возрастание аэробной производительности, уровня ФН, при котором возникал первый вентиляционный порог. Исходные значения показателей аэробной производительности (АП) возросли на 21% ($p < 0,1$).

Во 2-й группе сохранялся примерно исходный уровень физической работоспособности: уровень выполненной работы по метаболической шкале изменился от $6,1 \pm 0,23$ до $5,7 \pm 0,22$ ($p < 0,1$). Объем потребляемого O_2 на пике нагрузки сократился от $21,3 \pm 0,7$ до $19,5 \pm 0,63$ мл/мин/кг ($p < 0,1$). Динамика АП была статистически незначимой (от $14,7 \pm 0,64$ до $13,6 \pm 0,59$ мл/мин/кг). Проведенное интервьюирование показало, что только после курса УВ и АкТ наблюдалась тенденция повышения уровня ежедневной ФА.

Комплексный анализ variability ритма сердца с помощью АПК показал, что только у пациентов

1-й группы отмечено в различной степени выраженности снижение величин систолического, диастолического и среднего артериального давления (АД): уменьшение систолического АД — со 128,28 до 119,71 мм рт. ст. (среднеквадратическое отклонение (СО) — 4,57, средняя ошибка среднего арифметического (СОСА) — 1,73, $p = 0,003$); снижение среднего АД — с 96,28 до 91,14 (СО — 5,39, СОСА — 2,04, $p = 0,0045$); уменьшение пульсового АД — с 64 до 57,14 (СО — 5,61, СОСА — 2,12, $p = 0,018$); уменьшение диастолического АД — с 84,57 до 80,28 (СО — 4,82, ср. СОСА — 1,82, $p = 0,057$.) Анализ результатов исследования в рамках изучения вегетативной регуляции сердца показал, что если в исходном состоянии показатели вариабельности ритма сердца (SDNN), коэффициент вариации (CV), стресс-индекс (SI), а также показатель активности регуляторных систем (ПАРС) достоверно отличались от нормы, что свидетельствовало о существенном ослаблении или напряжении адаптационных возможностей организма, то после применения курса комплекса АКТ и УВ отмечалось улучшение симпатовагального баланса — уменьшение ПАРС с $5,3 \pm 1,2$ до $4,0 \pm 0,5$ ($p < 0,01$).

Выводы

В результате воздействия комплекса УВ и АКТ было получено улучшение клинического и психоэмоционального состояния, а также показателей состояния вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем у больных ССЗ.

Таким образом, комплексная профилактическая программа с применением УВ и АКТ способствует увеличению времени, уделенного ФА средней интенсивности и затраченного на ходьбу, а также повышению общего уровня ФА.

Программа АКТ в бассейне и прием УВ привели к возрастанию у пациентов уровня толерантности к физической нагрузке, аэробной выносливости, физической работоспособности, что ассоциируется со снижением риска развития ССЗ. Отмечались улучшение качества жизни, тенденция повышения приверженности пациентов к ФА.

Коррекция величин систолического, диастолического и среднего АД, а также нормализация показателя активности регуляторных систем свидетельствовали о гипотензивном эффекте, улучшении симпатовагального баланса и повышении адаптационного потенциала. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Williams G., Mancia B., Wilko S. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal. 2018; 39 (Issue 33): 3021-3104.

2. Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Реальный путь снижения в России смертности от ИБС // CardioСоматика. 2010; 1: 11-17. [Aronov D. M., Bubnova M. G. Real'nyy put' snizheniya v Rossii smernosti ot IBS [The real way to reduce mortality from coronary heart disease in Russia] // CardioSomatika. 2010; 1: 11-17.]
3. Blair S. N., Kohl H. W. III., Barlow C. E. et al. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men // The Journal of the American Medical Association. 1995; 14: 1093-1098.
4. Оганов Р. Г., Бубнова М. Г. Образ жизни и атеросклероз // Врач. 2006; 3: 3-7. [Oganov R. G., Bubnova M. G. Obraz zhizni i ateroskleroz [Lifestyle and atherosclerosis] // Vrach. 2006; 3: 3-7.]
5. Персиянова-Дуброва А. Л., Бадалов Н. Г. Акватерапия в программах реабилитации после перенесенных сердечно-сосудистых заболеваний // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2016; 1: 19-24. [Persyanova-Dubrova A. L., Badalov N. G. Akvaterapiya v programmakh reabilitatsii posle perenesennykh serdechno-sosudistyykh zabolevaniy [Aquatherapy in rehabilitation programs after postponed cardiovascular diseases] // Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya. 2016; 1: 19-24.]
6. Becker B. E. Aquatic therapy: scientific foundations and clinical rehabilitation applications // PM&R. 2009; 9: 859-872.
7. Fletcher G. F., Ades P. A., Kligfield P. et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association // Circulation. 2013; 8: 873-934.
8. Brody L. T., Geigle P. R. Aquatic exercise for rehabilitation and training // Human Kinetics. 2009, P. 368.
9. Персиянова-Дуброва А. Л., Львова Н. В., Бадалов Н. Г. Углекислые ванны: современное состояние вопроса // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2010; 4: 48-50. [Persyanova-Dubrova A. L., L'vova N. V., Badalov N. G. Uglekislyye vannы: sovremennoye sostoyaniye voprosa [Carbon dioxide baths: the current state of the issue] // Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 2010; 4: 48-50.]
10. Львова Н. В., Тупицына Ю. Ю., Бадалов Н. Г., Красников В. Е., Лебедева О. Д. Влияние углекислых ванн разной общей минерализации на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы больных гипертонической болезнью, ассоциированной с ишемической болезнью сердца // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2013; 6: 14-17. [L'vova N. V., Tupitsyna Yu. Yu., Badalov N. G., Krasnikov V. Ye., Lebedeva O. D. Vliyanie uglekislykh vann raznoy obshchey mineralizatsii na funktsional'noye sostoyaniye serdechno-sosudistoy sistemy bol'nykh gipertonicheskoy bolezniyu, assotsiirovannoy s ishemicheskoy bolezniyu serdtsa [Influence of carbon dioxide baths of different total mineralization on the functional state of the cardiovascular system in patients with essential hypertension associated with coronary heart disease] // Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 2013; 6: 14-17.]



• **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!



ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU



Лечение и профилактика широкого спектра вирусно-бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, в том числе, осложненные бактериальными инфекциями, герпесвирусные и уrogenитальные инфекции)



Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности¹



Входит в 40 стандартов оказания медицинской помощи Минздрава РФ³



Статьи о препарате опубликованы в международных библиотеках PubMed и Cochrane²



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴

Реклама

Для медицинских работников и фармацевтов



P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01

1. Детям: ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель – с рождения;
ВИФЕРОН® Мазь – с 1 года
Беременным: ВИФЕРОН® Суппозитории – с 14 недели гестации,
ВИФЕРОН® Мазь/Гель – без ограничений
🌀 ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель

2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
и <https://www.cochrane.org/>
3. <http://www.rosminzdrav.ru>
4. Заключение Минпромторга России
GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020