

Medical Journal

Лечашний Врач

Lechaschi Vrach

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 25 № 1 2022



ПЕДИАТРИЯ



УРОНЕФРОЛОГИЯ

- Возможности использования оценочной шкалы pSOFA для диагностики сепсиса у новорожденных
- Витамины D и C при COVID-19
- Изменения нутритивного статуса при внебольничных пневмониях
- Цитомегаловирусный гепатит: современное состояние проблемы
- Острые бактериальные инфекции верхних отделов органов дыхания
- Роль фактора трилистника 3 в оценке влияния базисной терапии на состояние почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом
- Неклассический случай проявления мочекаменной болезни
- Роль лептина как биомаркера раннего повреждения почек у больных с ожирением

Актуальная тема

- Современные тенденции лечения хронического болевого синдрома с применением опиоидных анальгетиков

Событие

- Нужны ли пробиотики здоровым людям?

Издается с 1998 года

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

ISSN 1560 5175



9 771560 517000

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» 38300
«Каталог российской прессы» 99479
Каталог ФГУП «Почта России» П1642

ПОКАЗАНИЯ^{1*}:

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой микроорганизмами:

- инфекции верхних дыхательных путей
- инфекции ЛОР-органов
- инфекции нижних дыхательных путей
- инфекции мочеполового тракта
- инфекции кожи и мягких тканей
- инфекции костей и суставов
- одонтогенные инфекции
- другие смешанные инфекции*

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ^{1*}:



АМОКСИЦИЛЛИН+ КЛАВУЛНОВАЯ КИСЛОТА ЭКСПРЕСС

ФОРМА ДИСПЕРГИРУЕМЫХ ТАБЛЕТОК:



УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ

- Может назначаться людям с затрудненным глотанием
- Выпускается в 4 дозировках, в том числе детских¹
- Приятный фруктовый вкус и аромат¹



БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

- Минимальное воздействие на микрофлору кишечника²

АНТИБИОТИКИ ЛИНЕЙКИ ЭКСПРЕСС:



* Полная информация о показаниях, противопоказаниях и способе применения содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Инструкция по медицинскому применению Амоксициллин+Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС от 01.07.2019.

2. С.В. Яковлев, Е.В. Довгань «Аспекты эффективности антибиотиков» - Справочник поликлинического врача №6 2014.

РЕЦЕПТУРНЫЙ ПРЕПАРАТ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ДОПУСКАЕТСЯ СТРОГО ПО НАЗНАЧЕНИЮ СПЕЦИАЛИСТА. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.



Дорогие коллеги!

В конце декабря вступил в силу приказ Минздрава об обновлении нацкалендаря профилактических прививок и прививок по эпидемиологическим показаниям. Часть этих изменений согласуется со стратегией ВОЗ. Поэтому мы не могли не сделать темой номера педиатрию. В статьях мы поднимаем серьезные вопросы антибиотикотерапии и антибиотикорезистентности, коррекции нутритивного статуса детей с внебольничными пневмониями.

*С уважением, главный редактор
Елена Ольгертовна Гирукская*

Лечащий Врач

Medical Journal

(16+)

Издается с 1998 года

ТОМ 25 № 1 2022

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Анатолий Анатольевич Стремоухов, д. м. н., профессор

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Елена Ольгертовна Гирукская, Lvrach@osp.ru

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР Марина Чиркова

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Ирина Ковалёва

КОРРЕКТОР Наталья Данилова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА Татьяна Кыртикова

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

E-mail: pract@osp.ru

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

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ Галина Блохина

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА Денис Самсонов

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя: 127254, город Москва, пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, комн. 13

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

© ООО «Издательство «Открытые Системы», 2022

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

ISSN печатной версии — 1560 5175

ISSN электронной версии — 2687 1181

Дата выхода в свет — 18.01.2022 г.

Журнал входит в перечень изданых, рекомендованных ВАК

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Подписные индексы:

Каталог «Подписные издания», официальный каталог Почты России — П1642

РЕКЛАМА

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

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

МАРКЕТИНГ

Полина Коротун, marketing@osp.ru

Отпечатано в ООО «РИММИНИ»

603104, г. Нижний Новгород, ул. Краснозвездная, дом № 7а, оф. 3

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение статей журнала «Лечащий врач» допускается в соответствии с условиями лицензии Creative Commons BY-NC-ND 4.0.

Иллюстрации — Adobe Stock.



ПРЕЗИДЕНТ Михаил Борисов
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР Галина Герасина
КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР Татьяна Филина

Has been published since 1998

VOL. 25 № 1 2022

CHIEF SCIENTIFIC EDITOR Anatoly Anatolyevich Stremoukhov, Dr. of Sci (Med), Professor

EDITOR IN CHIEF Elena Girutskaya, Lvrach@osp.ru

COMMISSIONING EDITOR Marina Chirkova

SCIENCE EDITOR Irina Kovaleva

CORRECTOR Nataliya Daniilova

COMPUTER LAYOUT AND GRAPHICS Tatyana Kyrtikova

Tel.: +7 (495) 725-4780, (499) 703-1854

E-mail: pract@osp.ru

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

PROMOTION DEPARTMENT Galina Blokhina

HEAD OF PROJECT Denis Samsonov

FOUNDER AND PUBLISHER

Open Systems Publishing House LLC

Address of the founder and editorial office: 3, of. 13, Dobrolyubovapr-d, Build. 3 Moscow, 127254, Russia

Correspondence address: Russia, 123056, Moscow, PO Box 82

© 2022 Open Systems Publishing House LLC

All rights reserved.

The journal was registered with Roskomnadzor on 06/05/2015.

Certificate of Registration of Print Media № ФС77-62007

ISSN (print) — 1560 5175

ISSN (online) — 2687 1181

Release date — 18.01.2022

The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended by the Higher Certification Committee

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI), has an impact factor.

Subscription indices:

Catalog «Subscription editions», the official catalog of the Russian Post — П1642

DEPARTMENT OF ADVERTISING

Svetlana Ivanova, Tel.: (499) 703-18-54 (ext. 341), lana@osp.ru

Julia Patronova, Tel.: (499) 703-18-54, patronova@osp.ru

MARKETING

Polina Korotun, marketing@osp.ru

Printing house OOO «RIMMINI»

7, of. 3, Krasnavezdnaja, Nizhnii Novgorod, 603104

The journal is published 12 times a year.

Circulation 30,000 copies.

Price: free

The opinion of the editorial board may not coincide with the opinion of the authors.

The editors reserve the right to proofreading, editing and shortening of texts.

The editors are not responsible for the content of advertising materials.

Reproduction of articles from the Lechashi Vrach journal is permitted under the terms of the Creative Commons BY-NC-ND 4.0 license.

Illustrations — Adobe Stock.

PRESIDENT MICHAIL Borisov

DIRECTOR GENERAL Galina Gerasina

COMMERCIAL DIRECTOR Tatyana Filina

Лечащий Врач

Medical Journal

Том 25 № 1 2022

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

Новости

News

Педиатрия

Pediatry



6 Достижения, события, факты

6 Achievements, developments, facts

8 Возможности использования оценочной шкалы pSOFA

для диагностики сепсиса у новорожденных/ О. К. Кириллов,

А. С. Эйберман, Л. Г. Бочкова

8 Possibilities of using the pSOFA rating scale for the diagnosis of sepsis

in newborns/ O. K. Kirillov, A. S. Eiberman, L. G. Bochkova

14 Витамины D и C при COVID-19/ Ф. И. Руснак

14 Vitamins D, C and COVID-19/ F. I. Rusnak

18 Изменения нутритивного статуса у детей с внебольничными

пневмониями: новые возможности диагностики и коррекции/

С. П. Кремлевская, А. Д. Музыка, В. И. Барыкин, Е. В. Мелехина

18 Changes in nutritional status in children with community-acquired

pneumonia: new opportunities for diagnosis and correction/

S. P. Kremlevskaya, A. D. Muzyka, V. I. Barykin, E. V. Melekhina

25 Цитомегаловирусный гепатит у детей: современное состояние

проблемы/ Г. С. Карпович, А. Е. Шестаков, М. А. Михайленко,

Ю. С. Серова

25 Cytomegaloviral hepatitis in children: current state of the problem/

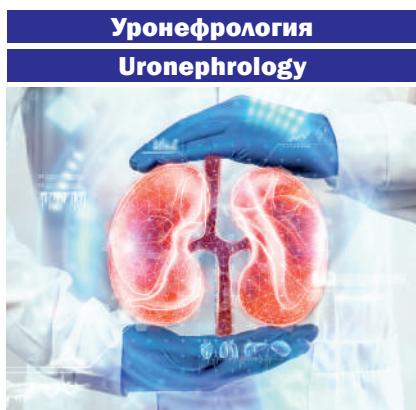
G. S. Karpovich, A. E. Shestakov, M. A. Mihajlenko, Yu. S. Serova

30 Острые бактериальные инфекции верхних отделов органов дыхания:

принципы стартовой этиотропной терапии (согласованная позиция

педиатров и оториноларингологов)/ А. А. Гирина, Е. П. Карпова,

Д. А. Тулупов, И. В. Леписева, А. Л. Заплатников



- 30 Acute bacterial infections of the upper respiratory tract: principles of starting etiotropic therapy (agreed position of pediatricians and otorhinolaryngologists)/** A. A. Girina, E. P. Karpova, D. A. Tulupov, I. V. Lepiseva, A. L. Zaplatnikov

- 35 Роль фактора трилистника 3 в оценке влияния базисной терапии на состояние почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом/** Л. В. Пленкина, О. В. Симонова, С. В. Попова

- 35 The role of trefoil factor-3 in assessing the influence of different types of therapy on renal condition in patients with ankylosing spondylitis/** L. V. Plenkina, O. V. Simonova, S. V. Popova

- 39 Неклассический случай проявления мочекаменной болезни/** М. В. Тимин, О. В. Симонова, Е. Н. Сухих

- 39 Nonclassical case of manifestation of urolithiasis/** M. V. Timin, O. V. Simonova, E. N. Sukhikh

- 42 Роль лептина как биомаркера раннего повреждения почек у больных с ожирением/** М. С. Исламова, М. А. Сабиров, К. М. Даминова

- 42 The role of leptin as a biomarker of early kidney damage in obese patients/** M. S. Islamova, M. A. Sabirov, K. M. Daminova

- 46 Современные тенденции лечения хронического болевого синдрома с применением опиоидных анальгетиков/** Е. С. Введенская

- 46 Modern trends in chronic pain treatment with opioid analgetics/** E. S. Vvedenskaya

- 53 Нужны ли пробиотики здоровым людям?/** О. А. Боковская, В. В. Чикунов, Н. А. Ильинкова

- 53 Do healthy people need probiotics?/** O. A. Bokovskaya, V. V. Chikunov, N. A. Il'inkova

- 58 Предметный указатель 2021**

- 58 Subject heading 2021**

- 64 Последипломное образование**

- 64 Postgraduate education**

Лечашний Врач

Lechaschi Vrach

Редакционный совет

РОССИЯ

- М. Б. Аниферов**, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный врач ГБУЗ Эндокринологический диспансер ДЗМ (Москва, Россия)
- О. И. Аполихин**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина (Москва, Россия)
- Н. Г. Астафьевая**, д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия)
- В. А. Ахмедов**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
- Д. Р. Ахмедов**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней им. академика Г. П. Руднева ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России (Махачкала, Россия)
- Е. Б. Башинова**, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ФГБОУ СГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
- С. В. Бельмер**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 Педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
- Т. А. Бокова**, д. м. н., профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимировского (Москва, Россия)
- Н. В. Болотова**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия)
- Н. И. Брико**, д. м. н., профессор, академик РАН, академик МАИ, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- Ю. Я. Венгеров**, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- А. Л. Вёрткин**, д. м. н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, ННПО скорой медицинской помощи (Москва, Россия)
- Г. В. Волгина**, д. м. н., профессор кафедры нефрологии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Ю. А. Гамякова**, д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
- Н. А. Гелле**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- И. В. Друк**, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО ОМГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
- М. И. Дубровская**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В. А. Таболова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
- Т. М. Желтикова**, д. б. н., заведующая лабораторией экологической биотехнологии ФГБНУ НИИВ им. И. И. Мечникова (Москва, Россия)
- Н. В. Зильберберг**, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУ СО УрНИИД-ВИИ (Екатеринбург, Россия)
- И. В. Зорин**, д. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОргМУ Минздрава России (Оренбург, Россия)
- С. Н. Зоркин**, д. м. н., профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, заведующий урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации, главный научный сотрудник ГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России (Москва, Россия)
- С. Ю. Калинченко**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО РУДН, (Москва, Россия)
- А. В. Караваев**, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- Г. Н. Кареткина**, к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Е. П. Карпова**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии им. проф. Б. В. Шевыригина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
- Е. А. Климова**, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Н. Г. Колосова**, к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- П. В. Колхир**, д. м. н., заведующий лабораторией иммунозависимых дерматозов ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- Е. И. Краснова**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск, Россия)
- В. Н. Кузьмин**, д. м. н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)
- М. Л. Кукушин**, д. м. н., профессор, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИ ОПП (Москва, Россия)
- Я. И. Левин**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- О. М. Лесник**, д. м. н., профессор кафедры семейной медицины СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
- М. А. Ливзан**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней, ректор ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
- И. В. Маев**, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии АФ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Е. Ю. Майчик**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Г. А. Мельниченко**, д. м. н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (Москва, Россия)
- А. А. Мамедов**, д. м. н., профессор кафедры стоматологии детского возраста ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- Д. Ш. Мачарадзе**, д. м. н., профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)
- С. Ш. Ашурев**, д. м. н., профессор, директор РСНПМЦ наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ТМА (Ташкент, Узбекистан)
- Р. Рагимов**, д. м. н., профессор, президент Азербайджанского общества хирургов полости рта и челюстно-лицевой области, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
- С. Н. Мехтиев**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
- О. Н. Минушкин**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)
- А. М. Мкртычян**, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Т. Е. Морозова**, д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ, заведующая кафедрой общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- Ч. Н. Мустафин**, к. м. н., доцент кафедры радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
- Ю. Г. Мухина**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
- Л. С. Намазова-Баранова**, д. м. н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России (Москва, Россия)
- Е. Л. Насонов**, д. м. н., профессор, академик РАН, научный руководитель НИИР им. В. А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- С. В. Недогода**, д. м. н., профессор, проректор по развитию регионального здравоохранения и клинической работе, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (Волгоград, Россия)
- Г. И. Нечаева**, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ОМГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
- Г. А. Новик**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. профессора И. М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
- С. И. Овчаренко**, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- А. Ю. Овчинников**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- В. Н. Прилеская**, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе НЦАГИП им. академика В. И. Кулакова Минздрава России (Москва, Россия)
- В. А. Ревкина**, д. м. н., профессор, заведующая отделением аллергологии ФГБУН ФИЦ ПБ (Москва, Россия)
- Е. Б. Рудаков**, д. м. н., профессор кафедры АГИП ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России (Москва, Россия), научный консультант отделения ВРТ ГБУЗ МО МОПЦ (Балашиха, Россия)
- В. М. Свищушкин**, д. м. н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- А. И. Синопальников**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
- В. И. Скворцова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель ФМБА России (Москва, Россия)
- А. С. Скотников**, к. м. н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- В. В. Смирнов**, д. м. н., профессор кафедры педиатрии им. академика М. Я. Студеникина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
- В. М. Студеникин**, д. м. н., профессор, академик РАЕ и МАЕ, ООО НПСМЦ «Дрим Клиник» (Москва, Россия)
- Ю. А. Солдатский** (Москва), д. м. н., профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, заведующий отделением оториноларингологии ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ (Москва, Россия)
- Л. Г. Турбина**, д. м. н., профессор кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимировского (Москва, Россия)
- Н. В. Торопцова**, д. м. н., профессор, заведующая лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза Минздрава России на базе ФГБНУ НИИ им. В. А. Насоновой (Москва, Россия)
- Е. Г. Филатова**, д. м. н., профессор кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- Н. В. Чичасова**, д. м. н., профессор кафедры ревматологии НИИ им. В. А. Насоновой (Москва, Россия)
- А. Г. Чучалин**, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
- М. Н. Шаров**, д. м. н., профессор кафедры нервных болезней СФ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Ю. В. Шило**, к. м. н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Л. Д. Школьник**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- П. Л. Щербаков**, д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, заместитель генерального директора по лечебной работе ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (Москва, Россия)
- А. Л. Щеплина**, д. м. н., профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ (Москва, Россия)
- П. А. Щелев**, д. м. н., профессор кафедры урологии ФК МР ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия), главный уролог Московской области
- Н. Д. Юшук**, д. м. н., профессор, академик РАН, Президент ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ СТРАНЫ

- З. Ш. Ашурев**, д. м. н., профессор, директор РСНПМЦ наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ТМА (Ташкент, Узбекистан)
- Р. Рагимов**, д. м. н., профессор, президент Азербайджанского общества хирургов полости рта и челюстно-лицевой области, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
- А. Ш. Иноятов**, д. м. н., профессор, заместитель министра здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)
- Н. Ф. Фаткулина**, д. м. н., профессор, директор института наук здоровья Медицинского факультета Вильнюсского университета (Вильнюс, Литва)
- В. Фейгина**, д. м. н., доцент кафедры педиатрии Раттерского университета, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, член Международной ассоциации детской нефрологии, Американского общества нефрологии (Чикаго, США)

Editorial board

RUSSIA

- M. B. Antsiferov**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chief Physician of the Endocrinological Dispensary DZM (Moscow, Russia)
- O. I. Apolikhin**, Dr. of Sci (Med), Prof., Corresponding Member of RAS, Director of the N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology (Moscow, Russia)
- N. G. Astafeva**, Dr. of Sci (Med.), Prof. of the Department of Clinical Immunology and Allergy, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)
- V. A. Akhmedov**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- D. R. Akhmedov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases named after Academician G.P. Rudnev, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Russia)
- E. B. Bashnina**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Endocrinology named after Academician V. G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)
- S. V. Belmer**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- T. A. Bokova**, Dr. of Sci (Med), Prof., Department of Pediatrics Faculty of Improvement of Doctors, M. F. Vladimirska Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)
- N. V. Bolotova**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology. V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)
- N. I. Brilo**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- Yu. Ya. Vengerov**, Dr. of Sci (Med), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- A. L. Vertkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- G. V. Volgina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Nephrology of the Faculty of Additional Professional Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- Yu. A. Galyamova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Faculty of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- N. A. Geppa**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- I. V. Druk**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- M. I. Dubrovskaya**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics. acad. V. A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- T. M. Zheltikova**, Dr. of Sci (Biol), Head of the Laboratory of Environmental Biotechnology, Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov (Moscow, Russia)
- N. V. Zilberman**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopathology (Ekaterinburg, Russia)
- I. V. Zorin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
- S. N. Zorkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Anrology, Head of the Urology Department with Reproductology and Transplantation Groups, Chief Researcher, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia)
- S. Yu. Kalinchenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
- A. V. Karaulov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- G. N. Karetikina**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- E. P. Karpova**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after prof. B. V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- E. A. Klimova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- N. G. Kolosova**, MD., Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- P. V. Kolkhir**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Immuno-Dependent Dermatoses, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- E. I. Krasnova**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)
- V. N. Kuzmin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- M. L. Kukushkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory for Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow, Russia)
- Ya. I. Levin**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- O. M. Lesnyak**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Family Medicine, Mechnikov State Medical Academy (St. Petersburg, Russia)
- M. A. Livzan**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy with a Course of Occupational Diseases, Rector at the Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- I. V. Maev**, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- E. Yu. Maichuk**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Hospital Therapy No. 1, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- G. A. Melnicenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, The National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)
- A. A. Mamedov**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Pediatric Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- D. Sh. Macharadze**, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Allergology and Clinical Immunology, Peoples' Friendship University of Rus (Moscow, Russia)
- S. N. Mekhtiev**, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Hospital Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)
- O. N. Minushkin**, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Therapy and Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)
- A. M. Mkrtchyan**, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Endocrinology and Diabetology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- T. E. Morozova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases of the Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of General Medical Practice Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- Ch. N. Mustafin**, MD, Associate Professor at the Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- Yu. G. Mukhina**, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Hospital Pediatrics. ac. V. A. Tabolina, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- L. S. Namazova-Baranova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Head of the Research Institute of Pediatrics and Child Health Protection of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Chief Freelance Pediatric Specialist in Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- E. L. Nasonov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, scientific director of the Research Institute V. A. Nasonova, Head of the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- S. V. Nedogoda**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Vice-rector for the development of regional health care and clinical work, head of the Department of Internal Medicine of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
- G. I. Nechaeva**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Faculty of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- G. A. Novik**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pediatrics named after prof. I. M. Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy (St. Petersburg, Russia)
- S. I. Ovcharenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Faculty Therapy No. 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- A. Yu. Ovchinnikov**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- V. N. Prilepskaya**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)
- V. A. Revyakina**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Allergology at the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)
- E. B. Rudakova**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the State Scientific Center Federal Medical Biophysical Center named after A. I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia), scientific consultant of the Department of Assisted Reproductive Technologies MO Moscow Regional Perinatal Center (Moscow, Russia)
- V. M. Svistushkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- A. I. Sinopalnikov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pulmonology at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- V. I. Skvortsova**, Dr. of Sci. (Med), Head of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)
- A. S. Skotnikov**, C. M. Sc., Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- V. V. Smirnov**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Pediatrics named after Academician M. Ya. Studenikin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- V. M. Studenikin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the , Dream Clinic (Moscow, Russia)
- Yu. L. Soldatsky**, D. M. Sc., Prof. of the Department of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University. Head of the Department of Otorhinolaryngology, The Morozov Children's hospital (Moscow, Russia)
- L. G. Turbina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Neurology, Faculty of Advanced Training for Doctors, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)
- N. V. Toropsova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Osteoporosis of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints with the Center for the Prevention of Osteoporosis of the Ministry of Health of Russia on the basis of V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)
- E. G. Filatova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- N. V. Chichasova**, Dr. of Sci. (Med), Professor at the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- A. G. Chuchalin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- M. N. Sharov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Faculty of Dentistry, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- V. Yu. Shilo**, MD, Associate Professor of the Department of Nephrology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- L. D. Shkolnik**, Dr. of Sci (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- P. L. Scherbakov**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Deputy General Director for Clinical Work SRI PCM Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)
- L. A. Scheplayagina**, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Pediatrics at the Faculty of Advanced Training for Doctors of the M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)
- P. A. Scheplev**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Urology at Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia), Chief Urologist of the Moscow Region.
- D. Yuschuk**, Dr. of Sci. (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

FOREIGN COUNTRIES

- Z. Sh. Ashurov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Narcology of the Republic of Uzbekistan, President of the Association of Psychiatrists of Uzbekistan, Head of the Department of Psychiatry and Narcology of the Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)
- Ch. R. Ragimov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., President of the Azerbaijan Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)
- A. Sh. Inoyatov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Minister of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)
- N. Fatkulina**, Dr. of Sci. (Med), Director of Institute of Health Sciences Medical Faculty of Vilnius University (Vilnius, Lithuania)
- V. Feygina**, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Department of Pediatrics, Rutgers University, Robert Wood Johnson School of Medicine, Member of the International Association of Pediatric

Стратегия лечения бронхиальной астмы

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее часто встречающихся в России хронических заболеваний нижних дыхательных путей. Ранее считалось, что в основе патогенеза БА лежит бронхоспазм, именно поэтому на протяжении 50 лет короткодействующие бронхолитики являлись препаратами первой линии терапии БА. В 2019 году произошли кардинальные изменения в Международной глобальной стратегии лечения бронхиальной астмы (GINA), согласно которым бронхолитики короткого действия более не являются препаратами первой линии лечения БА и не рекомендуются в монотерапии.

Согласно современным данным, в основе патогенеза БА лежит хроническое воспаление дыхательных путей, встречающееся у большинства пациентов с БА, даже у лиц с интермиттирующими или редкими симптомами. Поэтому в качестве предпочтительной терапии для купирования приступов и симптомов у пациентов с любой степенью тяжести БА рекомендуется применение комбинации низких доз ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) и длительно действующего бета-2-агониста (ДДБА), формотерола с быстрым началом действия по потребности. Основой для таких подходов ведения пациентов с БА являются результаты крупных исследований. Так, в глобальном исследовании SABINA (SABA use IN Asthma), посвященном бремени использования ДДБА при бронхиальной астме, отмечается, что риск обострений БА повышается пропорционально числу использованных ингаляторов ДДБА в год. При этом чрезмерное (≥ 3 ингаляторов в год) использование ДДБА зафиксировано во всех странах, а в России избыточная выписка ДДБА составила 37%.

Новости фармакологии

Компании Gedeon Richter и Hikma Pharmaceuticals PLC объявили о заключении эксклюзивного лицензионного соглашения в отношении коммерциализации в США деносумаба производства компании Gedeon Richter. В настоящее время на рынке США уже применяются оригинальные препараты деносумаба для лечения остеопороза (Prolia[®]) и переломов, вызванных метастазами в кости (Xgeva[®]). Препараты деносумаба производства Gedeon Richter находятся в стадии «Фазы 1» и «Фазы 3» глобальных клинических исследований. Согласно соглашению, Gedeon Richter несет ответ-

ственность за разработку (проведение «Фазы 1» и «Фазы 3» глобальных клинических исследований) и будет поставлять готовые препараты деносумаба на рынок США. Hikma отвечает за регистрацию в Федеральном управлении США по надзору за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA) и будет иметь исключительные права на их коммерциализацию в Соединенных Штатах.

Интернет-тест боли в спине

В России появился сайт, посвященный боли в спине. Портал bolivspine.ru — первый ресурс, посвященный определению типа боли в спине с помощью простого теста, одобренного Международной и Российской ассоциацией ревматологов. На сайте представлена базовая информация о различных типах боли в спине, а также о таком заболевании, как аксиальный спондилоартрит, важнейшим симптомом которого является боль в спине воспалительного характера.

Профосмотры во время пандемии

Согласно международному исследованию STADA Health Report, во время пандемии каждый 4-й россиянин воздерживался от профилактических медосмотров. Этот показатель значительно выше среднеевропейского показателя (18%).

Почти двое из пяти (38%) россиян обращаются к врачу только в случае боли или недомогания. Более того, в России всего 15% жителей верят, что регулярные профилактические осмотры необходимы

и разумны. Для сравнения, в Европе такого мнения придерживается 34% (больше трети населения).

Также исследование показало, что пока только 53% россиян готовы положительно воспринимать телемедицинские технологии и пойти на лечение посредством веб-камеры или через интернет, и только в случае ограниченного числа заболеваний. Однако тренд на использование телемедицинских технологий продолжает стремительно набирать обороты несмотря на то, что для трех из десяти россиян (30%) по-прежнему большое значение имеет личное общение с врачом. Исследование показало, что из-за пандемии почти каждый пятый россиянин (19%) вынужден был отказываться от регулярных визитов к врачу, необходимых для наблюдения за хроническими заболеваниями. Это почти вдвое превышает среднеевропейский показатель (10%). В связи с этим вопрос доступности медицинских профилактических осмотров все еще остается актуальным. В этом году компания STADA предложила поддержку системе здравоохранения, расположив в удаленных населенных пунктах Карелии мобильные диагностические комплексы для организации медицинских осмотров. Мобильный диагностический комплекс — это четыре врачебных кабинета, оснащенных современным высокотехнологичным оборудованием. В 2022 году STADA планирует продолжить реализацию этой программы и в других регионах страны.

Время для жизни: как сохранить вкус к жизни в борьбе с онкологией?



Марии Кардаковой и врача-онколога Евгении Харченко. В издании собраны рецепты для женщин, которые нуждаются в правильном и вкусном рационе в сложный период борьбы с онкологией. Книга развенчивает распространенные мифы об онкологии и содержит полезные советы для пациенток с раком молочной железы.

В издании собраны рецепты, которые наверняка понравятся поклонникам здорового питания и пригодятся тем женщинам, которые нуждаются в правильном и вкусном рационе в сложный период борьбы с болезнью. Книга состоит из семи разделов, затрагивающих основные аспекты жизни: работа, любовь, семья, дружба, досуг, красота, любовь к себе. Книга «Время для жизни со вкусом» доступна для бесплатного чтения и скачивания на сервисе электронных книг ЛитРес.

ВИТОШКА

На правах рекламы. Товар сертифицирован.

для детей с 3 лет

продукты с витаминами

В 1 стакане все 13 витаминов! Безопасно! Полезно! Только натуральные ингредиенты! Нравятся детям! Имеют Свидетельство о государственной регистрации, производятся в соответствии с действующими техническими регламентами Таможенного союза

Производитель: ООО «ПАЛИТРА»
Адрес:
Москва, ул. Василия Петушкова, д. 8.
Тел. 8-800-222-01-52
Эл. почта: info@palitrafoods.ru
Сайт: www.palitrafoods.ru

КИСЕЛЬ ДЕТСКИЙ
с витаминами
D₃+12 витаминов
С ягодами малины
1 стакан за 1 минуту
БЗО
ИДА

Смеси с уникальными лактобактериями L. rhamnosus

LGG® Excellence by Chr. Hansen

✓ Устранение колик и метеоризма

✓ Профилактика атопического дерматита и экземы

✓ Защита от инфекций

№1 В МИРЕ

САМЫЙ ИССЛЕДОВАННЫЙ* ПРОБИОТИК У ДЕТЕЙ С РОЖДЕНИЯ

www.nutrilak.com

* www.theprobioticinstitute.com – вся информация о пробиотиках от Chr.Hansen

Грудное молоко является лучшим питанием для детей. Выбор необходимой питательной смеси должен осуществляться врачом-педиатром. Реклама. Товар сертифицирован.

DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.001

Оригинальная статья / Original article

Возможности использования оценочной шкалы pSOFA для диагностики сепсиса у новорожденных

О. К. Кирилочев¹, ORCID: 0000-0003-2821-7896, kirilochevoleg@gmail.com

А. С. Эйberman², ORCID: 0000-0002-5663-9220, aberman@bk.ru

Л. Г. Бочкова², ORCID: 0000-0002-4634-3696, Lu_lg@mail.ru

¹ ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121

² ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России; 410000, Россия, Саратов, ул. Большая Садовая, 137

Резюме. В 2016 году экспертами Общества интенсивной терапии (США) и Европейского общества интенсивной терапии была предложена новая терминология и дефиниции сепсиса – «Третий международный консенсус по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3)». В рамках новой концепции сепсис необходимо рассматривать как жизнеугрожающую острую органную дисфункцию, возникшую в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию, что проявляется повреждением собственных тканей и органов. При этом диагностическими критериями сепсиса является подозреваемая или документированная инфекция в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией, о развитии которой судят по отклонению индекса шкалы SOFA на 2 балла и более от базового значения. В контексте новой концепции сепсиса для оценки органной дисфункции у пациентов детского возраста, в том числе у новорожденных, была предложена возраст-адаптированная шкала pSOFA (педиатрическая SOFA). Цель исследования: оценить диагностические возможности использования оценочной шкалы pSOFA при сепсисе у новорожденных. Для реализации поставленной цели проведено обследование пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Дизайн исследования – проспективное, обсервационное, одноцентровое исследование. Критерий включения – новорожденные с предположительным или установленным клиническим диагнозом «сепсис» в сочетании с прогрессирующей органной дисфункцией. Всего под наблюдением находились 18 новорожденных с неонатальным сепсисом. Гестационный возраст пациентов был $30,7 \pm 4,5$ недели, масса тела при рождении – 1310 ± 678 г. Ранний неонатальный сепсис регистрировался в 11,1% случаев, поздний неонатальный – в 88,9%. Из ведущих очагов инфекции чаще всего регистрировались: пневмония (77,7%), некротизирующий энтероколит (66,1%) и менингоэнцефалит (22,2%). Проводилось определение статистической значимой разницы диагностической оценки по шкале pSOFA у пациентов с сепсисом при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии и в динамике заболевания при нарастании органной дисфункции (двухэтапное измерение). Выявлено увеличение суммарного балла диагностической оценки по шкале pSOFA при нарастании органной дисфункции у пациентов с сепсисом в сравнении с суммарным баллом при поступлении ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют, что нарастание органной дисфункции у новорожденных с подозреваемой или документированной инфекцией с отклонением на 2 балла и выше базового (исходного) значения по шкале pSOFA позволяет диагностировать сепсис. Среднее значение суммарного балла по мере нарастания органной дисфункции по шкале pSOFA у выживших и умерших пациентов с сепсисом статистически не отличалось. Для диагностики сепсиса у новорожденных целесообразно использовать шкалу pSOFA.

Ключевые слова: дети, новорожденные, бактериальная флора, бактериемия, сепсис, септический шок, неонатальный сепсис, синдром системной воспалительной реакции, полиорганная недостаточность, С-реактивный белок, прокальцитонин, оценочные шкалы.

Для цитирования: Кирилочев О. К., Эйberman А. С., Бочкова Л. Г. Возможности использования оценочной шкалы pSOFA для диагностики сепсиса у новорожденных // Лечащий Врач. 2022; 1 (25): 8-13. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.001

Possibilities of using the pSOFA rating scale for the diagnosis of sepsis in newborns

Oleg K. Kirilochev¹, ORCID: 0000-0003-2821-7896, kirilochevoleg@gmail.com

Alexander S. Eberman², ORCID: 0000-0002-5663-9220, aberman@bk.ru

Larisa G. Bochkova², ORCID: 0000-0002-4634-3696, Lu_lg@mail.ru

¹ Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia

² Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 137 Bolshaya Sadovaya str., Saratov, 410000, Russia

Abstract. In 2016, experts from the Society Critical Care Medicine and the European Society Intensive Care Medicine proposed a new terminology and definitions of sepsis – «The Third International Consensus on the Definition of Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)». Based on the new concept, sepsis should be considered as a life-threatening acute organ dysfunction resulting from dysregulation of the response of a macroorganism to infection, which is manifested by damage to its own tissues and organs. In this case, the diagnostic criteria for sepsis are suspected or documented infection in combination with acute organ dysfunction, the development of which is concluded by the SOFA index by 2 points or more from the baseline value. In the context of a new concept of sepsis for assessing organ dysfunction in pediatric patients, including newborns, the age-adapted pSOFA (pediatric SOFA) scale was proposed. Purpose of the study: to evaluate the diagnostic possibilities of using the pSOFA rating scale in sepsis in newborns. To achieve this goal, the patients of the intensive care unit and intensive care unit for newborns were examined. Study design – prospective, observational, single-center study. Inclusion criteria – newborns with a presumptive or established clinical diagnosis of «sepsis» in combination with progressive organ dysfunction. A total of 18 newborns with neonatal sepsis were under observation. The gestational age of the patients was $30,7 \pm 4,5$ weeks, the body weight at birth was 1310 ± 678 g. Early neonatal sepsis was recorded in 11,1% of cases, late neonatal – in 88,9%. Of the leading foci of infection in patients, the following were most often recorded: pneumonia (77,7%), necrotizing enterocolitis (66,1%) and meningoencephalitis (22,2%). A statistically significant difference in the pSOFA diagnostic score was determined in patients with sepsis upon admission to the ICU and in the dynamics of the disease with an increase in organ dysfunction (two-stage measurement). There was an increase in the total score of the diagnostic assessment on the pSOFA scale with an increase in organ dysfunction in patients with sepsis in comparison with the total score on admission ($p < 0,05$). These data indicate that an increase in organ dysfunction in newborns with suspected or documented infection by 2 points or more than the baseline (baseline) value on the pSOFA scale makes it possible to diagnose sepsis. The mean value of the total score with the increase in organ dysfunction on the pSOFA scale did not differ statistically in surviving patients with sepsis and in those who died. For the diagnosis of sepsis in newborns, it is advisable to use the pSOFA scale.

Keywords: children, newborns, bacterial flora, bacteremia, sepsis, septic shock, neonatal sepsis, systemic inflammatory response syndrome, multiple organ failure, C-reactive protein, procalcitonin, rating scales.

For citation: Kirilochev O. K., Eberman A. S., Bochkova L. G. Possibilities of using the pSOFA rating scale for the diagnosis of sepsis in newborns // Lechaschi Vrach. 2022; 1 (25): 8-13. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.001

B 2016 г. экспертами Медицинского общества интенсивной терапии (Society Critical Care Medicine, SCCM) и Европейского медицинского общества интенсивной терапии (European Society Intensive Care Medicine, ESICM) была предложена новая терминология и дефиниции сепсиса у взрослых пациентов – «Третий международный консенсус по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3)» [1].

В соответствии с концепцией «Сепсис-3» ключевые положения новой терминологии следующие. Сепсис необходимо расценивать как жизнеугрожающую острую органную дисфункцию, возникшую в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию. Патофизиологическая характеристика сепсиса заключается в нарушении регуляции ответа макроорганизма на инфект, что проявляется повреждением собственных тканей и органов. Диагностическими критериями сепсиса являются подозреваемая или документированная инфекция в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией, о развитии которой судят по отклонению индекса шкалы SOFA на 2 балла и более от базового значения [2-4].

Ранее основным диагностическим критерием сепсиса у пациентов любого возраста был синдром системной воспалительной реакции (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) [5]. Основными клиническими критериями SIRS считались циркуляторные (тахикардия) и респираторные нарушения (тахипноэ), расстройства терморегуляции (гипо- или гипертермия) и воспалительные изменения в гемограмме. Для подтверждения SIRS у пациента необходимо констатировать не менее двух из перечисленных выше симптомов. При установлении диагноза сепсиса, в том числе у новорожденных, требовалось наличие признаков SIRS в сочетании с очагом инфекции и/или бактериемией, клиническими симптомами инфекции, полирганной недостаточностью. При отсутствии SIRS диагноз сепсиса считался необоснованным.

На основании накопленного практического опыта и проведенных многочисленных исследований разработчики нового консенсуса «Сепсис-3» считают, что информативность синдрома системной воспалительной реакции крайне низкая. В последние годы появились данные о том, что SIRS может встречаться у 90% взрослых пациентов отделений

Педиатрия

реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в том числе при отсутствии инфекционной патологии, или даже играть компенсаторную роль с обратным развитием инфекционного процесса [6, 7]. Проведены многочисленные исследования, свидетельствующие о слабой информативности диагностического критерия SIRS и у детей. В частности, SIRS может встречаться у 90% педиатрических пациентов с фебрильной лихорадкой, но при этом только 5% из них нуждаются в нахождении в ОРИТ [8]. У детей с сепсисом летальность в присутствии бактериемии и SIRS, но без органной дисфункции составляет 1%, а при ее наличии – 17% [9].

В связи с новой концепцией «Сепсис-3» клиницистам необходимо перейти на оценку органной дисфункции при диагностике сепсиса, что увеличит ее специфичность и чувствительность и облегчит дифференциальную диагностику этого заболевания. В отношении диагностики неонатального сепсиса следует сказать, что единый консенсусный подход к этой проблеме в клинической практике отсутствует [10]. Для оценки органной дисфункции при сепсисе у взрослых применяется шкала SOFA, которую предложил J. Vincent в 1996 г. [11]. Шкала SOFA известна широкому кругу специалистов и используется во многих ОРИТ для оценки органной дисфункции у инфекционных пациентов, что и позволило включить ее в концепцию «Сепсис-3».

Попытки оценить органную дисфункцию у новорожденных при сепсисе проводились постоянно. В частности, для этой цели было предложено использовать шкалу неонатальной полиорганной дисфункции (Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score, NEOMOD) [12]. Впоследствии эта шкала была модифицирована, и проспективное исследование показало, что количество задействованных систем было выше у умерших младенцев [13], поэтому NEOMOD применяется в большей степени как прогностическая. В контексте новой концепции сепсиса для оценки органной дисфункции у пациентов детского возраста, в том числе у новорожденных, была предложена возраст-адаптированная шкала pSOFA (педиатрическая SOFA) [14, 15]. У детей с предполагаемой инфекцией в качестве критерия педиатрического сепсиса и риска летального исхода можно также использовать шкалу PELOD-2 [16-18]. Для прогнозирования летального исхода у недоношенных с сепсисом была разработана и протестирована шкала nSOFA [19-21]. Однако валидность этой шкалы еще недостаточно изучена.

В качестве дополнительных диагностических критериев сепсиса у новорожденных используются острофазовые белки. Следует отметить особенности чувствительности и прогностической ценности этих маркеров воспаления при неонатальном сепсисе. Наиболее изученным острофазовым маркером у новорожденных является С-реактивный белок (СРБ). В качестве нормального верхнего уровня предлагается предельно допустимая концентрация СРБ у новорожденных – 6 мг/л [22]. Известно, что увеличение уровня СРБ обычно происходит через 4-6 часов от начала воспаления и для дальнейшего значимого повышения СРБ необходимо еще 12-24 часа [23], а пик концентрации возникает через 36-48 часов, при этом полураспад следует ожидать через 19 часов, с ежедневным снижением на 50%. В связи с этими особенностями продукции СРБ показано его серийное определение.

В неонатальном периоде провоцировать увеличение СРБ могут и неинфекционные заболевания, которые опосредованно связаны с воспалительной реакцией – родовой стресс, аспирация мекония, внутрижелудочковое кровоизлияние [24]. Поэтому прогностическая ценность СРБ для диагностики сепсиса относительно низкая. В последнее десятилетие для диагностики неонатального сепсиса в качестве альтернативы СРБ используется прокальцитонин (ПКТ), который также является острофазовым белком. ПКТ не проникает через плаценту, и поэтому на него не влияет лихорадка в родах у матери [25]. Уровень ПКТ начинает повышаться через 2 часа после начала септического процесса и достигает пика через 12 часов [26]. Диагностически значимым является повышение уровня ПКТ более 2 нг/мл [22]. Повышение уровня ПКТ также могут вызывать хориоамнионит, преэклампсия и другие факторы [27]. Следует отметить, что в настоящее время недостаточно качественных исследований, посвященных ПКТ, для диагностики, например, раннего сепсиса у новорожденных [28].

Теоретически золотым стандартом диагностики сепсиса должна являться положительная культура из стерильного локуса (кровь). При этом обращает на себя внимание сравнительно редкое выявление микроорганизмов из посевов крови. В одном из исследований количество положительных культур крови при неонатальном сепсисе составило всего 13,5% [29]. По-видимому, необходимо проводить многократные повторные заборы крови на посев через определенные промежутки времени. Таким образом, в настоящее время в качестве основного инструмента для постановки диагноза «сепсис» у новорожденных используется специально разработанная оценочная шкала pSOFA.

Целью данного исследования было оценить диагностические возможности использования оценочной шкалы pSOFA при сепсисе новорожденных.

Материалы и методы исследования

Исследование осуществлялось на базе ОРИТ для новорожденных Областной детской клинической больницы им. Н. Н. Силищевой, г. Астрахань. ОРИТ входит в состав учреждения третьего уровня оказания медицинской помощи ново-

Таблица 1
Характеристика пациентов с сепсисом [таблица составлена авторами] / Characteristics of patients with sepsis [table compiled by the authors]

Характеристика	Значение
Число пациентов, n (%)	18 (100%)
Умерли, n (%)	8 (44,4%)
Возраст, сутки	16,2 ± 8,4 (2-28)
Гестационный возраст, недели	30,7 ± 4,5 (22-40)
Масса тела, г	1310 ± 678 (580-3040)
Мужской пол, n (%)	12 (66,6%)
Ранний неонатальный сепсис	2 (11,1%)
Поздний неонатальный сепсис	16 (88,9%)
Пневмония	14 (77,7%)
Некротизирующий энтероколит	11 (66,1%)
Менингоэнцефалит	4 (22,2%)

Таблица 2

Шкала pSOFA [из [14], в модификации авторов] / pSOFA rating scale [from [14], in the author's modification]

Дисфункция	0	1	2	3	4
Респираторная ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)	> 292	264-291	221-264	148-220	< 148
Сердечно-сосудистая	> 46 (артериальное давление среднее, мм рт. ст.)	< 46 (артериальное давление среднее, мм рт. ст.)	Дофамин < 5 (мкг/кг/мин). Добутамин в любой дозе	Дофамин > 5 (мкг/кг/мин). Адреналин или норадреналин меньше или равно 0,1 (мкг/кг/мин)	Дофамин > 5 (мкг/кг/мин). Адреналин или норадреналин больше 0,1 (мкг/кг/мин)
Почечная (креатинин), мкмоль/л	< 71	71-79,6	88,4-97,2	106,1-132,6	> 141,4
Гематологическая (тромбоциты, норма – $10^9/\text{л}$)	> 150	100-149	50-99	20-49	< 20
Печеночная (билирубин), мкмоль/л	< 20,5	20,5-32,5	34,2-100,9	102,6-203,5	> 205,2
Шкала Глазго	15	13-14	10-12	6-9	< 6

рожденным, находящимся в критическом состоянии, детям с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении или требующим хирургического лечения. Дизайн исследования – проспективное, обсервационное, одноцентровое. Критерии включения – новорожденные с предположительным или установленным клиническим диагнозом «сепсис» в сочетании с прогрессирующей органной дисфункцией. Критерии исключения – новорожденные с очагом инфекции и/или SIRS без органной дисфункции. Всем умершим пациентам было проведено патологоанатомическое исследование. При статистической обработке материала проводилось определение среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения ($M \pm m$) некоторых показателей. Проводилось определение статистической значимой разницы диагностической оценки по шкале pSOFA у пациентов с сепсисом при поступлении в ОРИТ и в динамике заболевания при нарастании органной дисфункции (двухэтапное измерение). Для этого первоначально была определена нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Затем статистическая значимость различий была оценена с применением рангового Т-критерия Уилкоксона. На следующем этапе было проведено сравнение оценки по шкале pSOFA при нарастании органной дисфункции у выживших и умерших пациентов. Нормальность распределения также была оценена с помощью критерия Шапиро – Уилка. Затем статистическая значимость различий оценивалась с применением t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей. Значения считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы MedCalcVersion 18.11.6 («MedCalcSoftwarebvba», Бельгия).

Результаты и их обсуждение

Критериям включения в исследование соответствовали 18 новорожденных. Характеристика исследуемых пациентов представлена в таблице 1.

Для выяснения этиологии сепсиса проводилось бактерио-логическое обследование пациентов. Этиологически значимыми принято считать микроорганизмы, выделенные из стерильных в норме биологических субстратов (кровь, ликвор, экссудат, биоптат), а также из гноично-воспалительных очагов (гноя, отделяемого из различных ран и дренажей)

Таблица 3

Характеристика диагностической оценки по шкале pSOFA у новорожденных с сепсисом [таблица составлена авторами] / Characteristics of the pSOFA rating scale in newborns with sepsis [table compiled by the authors]

Характеристика	Оценка по шкале pSOFA ($M \pm m$)
Средний балл, базовое значение (при поступлении в ОРИТ)	$3,1 \pm 0,89$
Средний балл, диагностическое значение (при остром нарастании органной дисфункции)	$10,7 \pm 3,6$
Достоверность различий	$p < 0,05$

[30]. При отсутствии положительной гемокультуры принимались во внимание положительные результаты посевов из 3 и более локусов. В случаях летального исхода проводилось бактериологическое исследование секционного материала (легких, кишечника, печени, селезенки). У 39% обследованных пациентов не удалось уточнить этиологию сепсиса (7 случаев). У 61% пациентов этиология сепсиса была идентифицирована: *Staphylococcus epidermidis* – 5 пациентов; *Staphylococcus saprophyticus* – 2; *Staphylococcus aureus* – 1; *Enterococcus faecalis* – 1; *Klebsiella pneumoniae* – 1; *Citrobacter freundii* – 1. При этом положительные посевы крови получены только у 4 пациентов (22%). Из них в 2 случаях обнаруживался *Staphylococcus epidermidis*, в 1 – *Staphylococcus saprophyticus*, в 1 – *Klebsiella pneumoniae*. Таким образом, в этиологии сепсиса превалировали грамположительные микроорганизмы (8 пациентов) над грамотрицательными (2 пациента).

Как было указано выше, для подтверждения SIRS достаточно наличия не менее двух критерии. Из 18 у 10 пациентов (55,6%) отсутствовали критерии SIRS. У 8 больных (44,4%) они были зарегистрированы. При этом 4 критерия SIRS (тахикардия, тахипноэ, нарушения терморегуляции, лейкоцитоз со сдвигом влево) наблюдались только у 1 пациента. У 3 больных были зарегистрированы 3 критерия (тахикардия, тахипноэ, лейкоцитоз со сдвигом влево). В 4 случаях присутствовали два критерия (тахикардия/тахипноэ, лейкоцитоз/лейкопения).

При использовании для диагностики сепсиса острофазовых белков получены следующие результаты. Увеличение уровня

Таблица 4

Характеристика риска летального исхода у новорожденных по шкале pSOFA [таблица составлена авторами] / Characteristics of the risk of death in newborns according to the pSOFA rating scale [table compiled by the authors]

Характеристика	Оценка по шкале pSOFA ($M \pm m$)
Средний балл, выжившие	$9,6 \pm 2,4$
Средний балл, умершие	$12,2 \pm 4,2$
Достоверность различий	$p > 0,05$

СРБ и ПКТ отмечено в 5 случаях, при этом только у 2 пациентов наблюдалось одновременное увеличение уровня СРБ и ПКТ.

Для оценки органной дисфункции у детей с заподозренной или документированной инфекцией применялась шкала pSOFA. Подозреваемая инфекция – это клиническая ситуация, когда у пациента имеются признаки инфекционного заболевания, требующие назначения антибиотиков и взятия биологических сред для бактериологического исследования, без микробиологических доказательств инфекции на данный момент времени. Документированная инфекция – это наличие у пациента бактериологически подтвержденной инфекции (положительная гемокультура и/или обнаружение возбудителей не менее чем в 3 локусах). Следует отметить, что у авторов этой шкалы используются единицы измерений различных показателей в мг/дл в возрасте от 0 до 18 лет [14]. Нами представлена шкала pSOFA, в которой произведен пересчет для каждого лабораторного показателя в мкмоль/л (система СИ/SI) и возрастной критерий был ограничен до 1 месяца в связи с возрастом исследуемых пациентов (табл. 2).

При поступлении в ОРИТ новорожденного с подозреваемой инфекцией для получения базового (исходного) значения по шкале pSOFA проводилась первоначальная оценка. Построение шкалы pSOFA позволяет с большой вероятностью утверждать, что у части пациентов исходное значение некоторых показателей будет превышать 1 балл. Например, может быть снижен реspirаторный индекс у недоношенных новорожденных из-за дыхательной недостаточности, связанной с незрелостью легочной ткани. Поэтому необходимо учитывать, что оценка по шкале pSOFA предназначена только для клинической характеристики пациента и отражения наличия органной дисфункции, связанной с инфекцией. Повторная оценка по шкале pSOFA проводилась у пациентов уже при появлении и нарастании органной дисфункции. Считается, что значение в 2 балла отражает как минимум 10% риска смерти по сравнению с индексом в 1 балл, что соответствует определению «жизнеугрожающая инфекция» [2].

Результаты сравнительного анализа оценки по шкале pSOFA у новорожденных при поступлении в ОРИТ (подозреваемая или документированная инфекция) и при ухудшении состояния с острым нарастанием органной дисфункции представлены в табл. 3.

При сравнении суммарного базового значения балла по шкале pSOFA у пациентов при поступлении в ОРИТ исходное значение медианы (M_e) составляло 3,00 (интеквартильный

размах – ИКР – 3,00-4,00), а при нарастании органной дисфункции – 10,0 (ИКР – 8,25-13,50). Выявленное увеличение суммарного балла диагностической оценки по шкале pSOFA при нарастании органной дисфункции у пациентов с сепсисом, оцененное с помощью критерия Уилкоксона, было статистически значимым ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что нарастание органной дисфункции у новорожденных с подозреваемой или документированной инфекцией на 2 балла и выше базового (исходного) значения по шкале pSOFA позволяет диагностировать сепсис ($p < 0,05$).

Результаты сравнительного анализа оценки по шкале pSOFA при нарастании органной дисфункции у выживших и умерших пациентов представлены в табл. 4.

Среднее значение суммарного балла по мере нарастания органной дисфункции по шкале pSOFA у выживших пациентов с сепсисом составило $9,6 \pm 2,59$. У умерших пациентов среднее значение суммарного балла составило $12,25 \pm 4,56$. Различия показателей были статистически не значимы ($p > 0,05$).

Выводы

1. Выявленное статистически значимое увеличение суммарного балла оценки по шкале pSOFA при нарастании органной дисфункции у обследованных пациентов свидетельствует о целесообразности ее использования для диагностики сепсиса у новорожденных.

2. При сравнении суммарного балла оценки по шкале pSOFA при нарастании органной дисфункции у выживших и умерших новорожденных с сепсисом статистически достоверного результата не получено. Поэтому для корректной оценки исхода сепсиса у новорожденных шкала pSOFA недостаточно информативна, что требует дополнительных исследований. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Singer M., Deuschman C. S., Seymour C. W. et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. 2016; 8 (315): 801-810.
2. Seymour C. W., Liu V. X., Iwashyna T. J. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. 2016; 8 (315): 762-774.
3. Shankar-Hari M., Phillips G., Levy M. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. 2016; 8 (315): 775-787.
4. Singer M., Deuschman C. S., Seymour C. W. et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. 2016; 8 (315): 801-810.
5. Schlapbach L. J., Straney L., Bellomo R. et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit // Int. Care Med. 2018; 2 (44): 179-188.
6. Vincent J.-L., Opal S. M., Marshall J. C. et al. Sepsis definitions: time for change // Lancet. 2013; 381 (9868): 774-775.
7. Руднов В. А., Кулабухов В. В. Эволюция представлений о сепсисе: история продолжается // Инфекции в хирургии. 2015; 2: 6-10.

- [Rudnov V. A., Kulabuhov V. V. The Evolution of the Sepsis Concept: The Story Continues // Infekcii v hirurgii. 2015; 2: 6-10.]
8. Scott H. F., Deakyne S. J., Woods J. M. et al. The prevalence and diagnostic utility of systemic inflammatory response syndrome vital signs in a pediatric emergency department // Acad. Emerg. Med. 2015; 4 (22): 381-389.
 9. Agyeman P. K. A., Schlapbach L. J., Giannotti E. et al Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study // Lancet Child Adolesc Health. 2017; 2 (1): 124-133.
 10. Wynn J. L., Polin R. A. Progress in the management of neonatal sepsis: the importance of a consensus definition // Pediatr Res. 2018; 1 (83): 13-15.
 11. Vincent J. L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine // Intensive Care Med. 1996; 7 (22): 707-710.
 12. Janota J., Stranak Z., Statecna B. et al. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birthweight infants: a new sequential scoring system // Shoc. 2001; 5 (15): 348-352.
 13. Cetinkaya M., Koksal N., Ozkan H. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants // Am J Crit Care. 2012; 5 (21): 328-337.
 14. Matics T. J., Sanchez-Pinto L. N. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children // JAMA Pediatr. 2017; 10 (171): E172352.
 15. Лекманов А. У., Миронов П. И., Руднов В. А., Кулабухов В. В. Современные definicijii i principy intencivnoj terapii sepsisa u detej // Vestnik anestezioligi i reanimatologii. 2018; 4 (15): 51-69.
[Lekmanov A. U., Mironov P. I., Rudnov V. A., Kulabuhov V. V. Modern definitions and principles of intensive care for sepsis in children // Vestnik anestezioligi i reanimatologii. 2018; 4 (15): 51-69.]
 16. Leclerc F., Duhamel A., Deken V. et al. Can the pediatric logisticorgan dysfunction-2 score on day 1 be used in clinical criteria for sepsis in children? // Pediatr. Crit. Care Med. 2017; 8 (18): 758-763.
 17. Кудинова Г. А., Миронов П. И., Лекманов А. У. Прогностическая значимость шкал pSOFA и PELOD 2 в отношении риска летального исхода у пациентов неонатальных отделений интенсивной терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 5 (65): 37-41.
[Kudinova G. A., Mironov P. I., Lekmanov A. U. Predictive Significance of the pSOFA and PELOD 2 Scales for the Risk of Death in Neonatal Intensive Care Units // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2020; 5 (65): 37-41.]
 18. Лекманов А. У., Миронов П. И. Сепсис в педиатрической практике – пора договариваться // Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 3 (65): 131-137.
[Lekmanov A. U., Mironov P. I. Sepsis in pediatric practice - it's time to negotiate // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2020; 3 (65): 131-137.]
 19. Миронов П. И., Лекманов А. У. Оценка валидности шкалы nSOFA у новорожденных с сепсисом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021; 2 (18): 56-61.
[Mironov P. I., Lekmanov A. U. Assessment of the validity of the nSOFA scale in newborns with sepsis // Vestnik anestezioligi i reanimatologii. 2021; 2 (18): 56-61.]
 20. Wynn J. L., Kelly M. S., Benjamin D. K. et al. Timing of multiorgan dysfunction among hospitalized infants with fatal fulminant sepsis // Am. J. Perinatol. 2017; 7 (34): 633-639.
 21. Wynn J. L., Polin R. A. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants // Pediatr. Res. 2019; 1 (88): 85-90.
 22. Неонатология: национальное руководство / Под ред. Н. Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с.
[Neonatology: national guidelines. Pod red. N. N. Volodina. M.: GEOTAR-Media, 2007. 848 p.]
 23. Hofer N., Zacharias E., Muller W. et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks // Neonatology. 2012; 1 (102): 25-36.
 24. Hofer N., Muller W., Resch B. Non-infectious conditions and gestational age influence C-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life // Clin Chem Lab Med. 2011; 2 (49): 297-302.
 25. Robinson P., De S. K. How to use. Procalcitonin // Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2018; 5 (103): 257-62.
 26. Dandona P., Nix D., Wilson M. F., Aljada A., Love J., Assicot M., et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects // J Clin Endocrinol Metab. 1994; 6 (79): 1605-1608.
 27. Chiesa C., Pellegrini G., Panero A. et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection // Clin Chem. 2003; 1 (49): 60-68.
 28. Chiesa C., Pacifico L., Osborn J.F. et al. Early-onset neonatal sepsis: still room for improvement in procalcitonin diagnostic accuracy studies // Medicine. 2015; 30 (94): e1230.
 29. Liu C. L., Ai H. W., Wang W. P. et al. Comparison of 16S rRNA gene PCR and blood culture for diagnosis of neonatal sepsis // Arch. 2014; 2 (21): 162-169.
 30. Исаков Ю. Ф., Белобородова Н. В. Сепсис у детей. М.: Издатель Мокеев, 2001. С. 369.
[Isakov Yu. F., Beloborodova N. V. Sepsis in children. M.: Izdatel' Mokeev, 2001. P. 369.]

Сведения об авторах:

Кирилочев Олег Константинович, д.м.н., доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; kirilochevoleg@gmail.com

Эйберман Александр Семёнович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России; 410000, Россия, Саратов, ул. Большая Садовая, 137; aberman@bk.ru

Бочкива Лариса Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России; 410000, Россия, Саратов, ул. Большая Садовая, 137; Lu_lg@mail.ru

Information about the authors:

Oleg K. Kirilochev, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Reumatology at the Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; kirilochevoleg@gmail.com

Alexander S. Eberman, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology at the Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 137 Bolshaya Sadovaya str., Saratov, 410000, Russia; aberman@bk.ru

Larisa G. Bochkova, MD, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology at the Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 137 Bolshaya Sadovaya str., Saratov, 410000, Russia; Lu_lg@mail.ru

Витамины D и C при COVID-19

Ф. И. Руснак, ORCID: 0000-0003-2377-4992, fedor_rusnak@mail.ru

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме. При отсутствии эффективного лечения COVID-19 эмпирически стали применять различные препараты. Противоречивые данные литературы, от рекомендации активного применения до полного отрицания необходимости в применении витаминов D и C при COVID-19, заставили проанализировать их и высказать свое мнение по этому вопросу. У нас и за рубежом многими медицинскими центрами витамины D и C включены в алгоритмы терапии новой коронавирусной инфекции. Почти все органы и системы организма имеют рецепторы к витамину D. Этот факт свидетельствует о его активном участии в защите от инфекции, предупреждении аллергии, продлении жизни человека. У людей с дефицитом витамина D чаще встречаются респираторные инфекции, анемия, гипотония мышц, хрупкость костей. Применение витамина D при коронавирусной инфекции эффективно при ежедневном приеме физиологических доз. Компенсация дефицита витамина D имеет важное значение и для активации интерферон-зависимого противовирусного иммунитета, и для профилактики «цитокинового шторма», нормализации свертывающей системы, и для уменьшения хронического воспаления при наличии у пациента сопутствующих хронических патологий. Даже переход от тяжелого дефицита витамина D ($25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ нг/мл}$) к умеренному дефициту $25(\text{OH})\text{D}$ (метаболит витамина D, по которому судят о его обеспеченности организмом) в диапазоне 20–30 нг/мл в 3 раза снижает риск поступления пациента с пневмонией в реанимацию и в 11 раз — вероятность перевода на искусственную вентиляцию легких. Применение витамина C при коронавирусной инфекции эффективно за счет компенсации его дефицита и взаимодействия с другими витаминами. Эффективным способом поддержания уровня витаминов D и C у населения является обогащение этими витаминами и другими нутриентами пищевых продуктов массового потребления, а также прием витаминов в других формах. Поливитамины, производимые в западных странах, преимущественно рассчитаны на проживающих на этих территориях с учетом распространенной методики витаминизации продуктов питания. Для нашей страны обоснованы нормы потребления витаминов, подтвержденные массовыми исследованиями населения различных регионов.

Ключевые слова: COVID-19, цитокиновый шторм, витамин D, $25(\text{OH})\text{D}$, холекальциферол, иммунные клетки, витамин C, гиповитаминоз.

Для цитирования: Руснак Ф. И. Витамины D и C при COVID-19 // Лечащий Врач. 2022; 1 (25): 14–17. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.002

Vitamins D, C and COVID-19

Fedor I. Rusnak, ORCID: 0000-0003-2377-4992, fedor_rusnak@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Abstract. In the absence of effective treatment for COVID-19, various drugs were empirically used. Contradictory literature data, from adherents to complete denial of the use of vitamins D and C in COVID-19, prompted us to analyze the literature data and express our opinion on this issue. In our country and abroad, many medical centers include vitamins D and C in the therapy of a new coronavirus infection. Almost all organs and systems of our body have receptors for vitamin D. This fact indicates the active participation of vitamin D in protecting against infection, allergies, and prolonging human life. People with vitamin D deficiency are more likely to have respiratory infections, anemia, muscle hypotension, and bone fragility. The use of vitamin D in coronavirus infection is effective with daily intake of physiological doses of vitamin D. Compensation for vitamin D deficiency is important for the activation of interferon-dependent antiviral immunity, and for the prevention of «cytokine storm», normalization of the coagulation system, and for the reduction of chronic inflammation in the presence of concomitant chronic pathologies in the patient. Even the transition from a severe deficiency of vitamin D ($25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$) to a moderate deficiency of $25(\text{OH})\text{D}$ (a metabolite of vitamin D, which is used to judge its supply of the body) in the range of 20–30 ng/ml, in Reduces the risk of admission of a patient with pneumonia to the intensive care unit by 3 times and the risk of transfer to mechanical ventilation by 11 times. The use of vitamin C in coronavirus infection is effective by compensating for its existing deficiency and by interacting with other vitamins. An effective way to maintain the level of vitamins D and C in the population is to fortify these vitamins and other nutrients in foods of mass consumption, as well as to take vitamins in other forms. Multivitamins produced in Western countries are mainly designed for people living in these territories, taking into account the common method of fortifying food. For our country, the norms of consumption of vitamins have been substantiated, confirmed by massive studies of the population of different regions.

Keywords: COVID-19, cytokinestorm, vitamin D, 25(OH)D, cholecalciferol, immune cells, vitamin C, hypovitaminosis.

For citation: Rusnak F. I. Vitamins D, C and COVID-19 // Lechaschi Vrach. 2022; 1 (25): 14-17. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.002

Положительное воздействие на состояние здоровья больного способны оказывать все витамины, а особенно D, A, E и C, но они должны применяться не как основной метод лечения, а в комплексной терапии, чтобы восполнять недостаток витаминов. Пониженный уровень витамина D в крови особенно часто встречается у людей старше 50 лет с гипертонией, ожирением, кардиомиопатией, сахарным диабетом, для которых характерно наличие хронического воспаления. Эти категории пациентов чаще подвержены более тяжелой форме новой коронавирусной инфекции (НКИ) с развитием цитокинового шторма (лавинообразное нарастание концентраций провоспалительных цитокинов). Уменьшение выраженности хронического воспаления связано с повышением обеспеченности витамином D и другими микронутриентами (цинк, фолаты, витамин B₁, магний, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, миоинозитол, витамин С) [1].

В настоящее время доказано, что большинство органов и систем, в том числе и иммунные клетки, отвечающие за противовирусный ответ, имеют рецепторы к витамину D [2, 3]. Активность иммунных клеток из класса Т-лимфоцитов во многом зависит от уровня активных метаболитов витамина D: они способны как активировать, так и подавлять функцию лимфоцитов в зависимости от потребностей организма [3]. У людей с дефицитом витамина D чаще встречаются респираторные инфекции, анемии, гипотония мышц, хрупкость костей. Компенсация недостаточности витамина D имеет важное значение для активации интерферон-зависимого противовирусного иммунитета, профилактики цитокинового шторма, нормализации свертывающей системы крови, уменьшения хронического воспаления при наличии у пациента сопутствующих хронических патологий. Даже переход от тяжелого дефицита витамина D ($25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ нг}/\text{мл}$) к умеренному дефициту $25(\text{OH})\text{D}$ (метаболит витамина D, по которому судят об обеспеченности организма в нем) в диапазоне $20-30 \text{ нг}/\text{мл}$ в 3 раза снижает риск поступления пациента с пневмонией в реанимацию и в 11 раз — вероятность перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [4].

Эффективность витамина D разнится в зависимости от способа его применения: однократные большие (бюллюсные) дозы порядка 200 000 МЕ у пациентов с COVID-19 дают незначительный эффект или не дают его вообще [5, 6]. Профессор В. Б. Спиричев, который всегда был адептом ежедневного приема витамина D, считал такой режим более физиологичным и безопасным [7, 8].

При респираторно-вирусной инфекции (грипп, COVID-19, RSV-инфекция) рекомендуется принимать профилактические дозы витамина D₃ (1000-2000 МЕ/сут). Дозировки холекальциферола (витамин D₃) в диапазоне 2000-4000 МЕ/сут дают более выраженное повышение $25(\text{OH})\text{D}_3$ в крови пациента и не приводят к отклонениям уровней кальция или паратиреоидного гормона от нормальных значений [9].

Необходимо также учитывать, что витамин D имеет хронотропный (зависимость от времени суток) эффект: его назначение в вечернее время, после ужина, более эффективно и дает меньше случаев повышенного уровня кальция в крови [10]. Собственные данные [3, 11] и обзор литературы показывают снижение частоты респираторно-вирусных инфекций более чем в 3 раза при приеме витамина D и его метаболитов.

Водорастворимый витамин С обладает противовирусным, иммуномодулирующим, противовоспалительным и антиоксидантным эффектами [7, 8]. Последние данные свидетельствуют о способности витамина С снижать оксидативный стресс, увеличивать продукцию интерферона, поддерживать противовоспалительное действие глюкокортикоидов (гормонов надпочечников, которые применяются при лечении COVID-19) [12]. Нормальный уровень витамина С в крови — 50 ммоль/л. Норма потребления с пищей, по рекомендации Института питания РАМН и по нормам других стран, — 90-100 мг для мужчин и 80 мг для женщин [8]. Швейцарская ассоциация питания рекомендует 200 мг для всего населения, особенно для людей старше 65 лет. При респираторных инфекциях советуют применять по 1000 мг витамина С в день. С появлением COVID-19 при отсутствии методов лечения стали назначать большие дозы витамина С (до 2-24 г в день), основываясь на предыдущих данных о способности высоких доз витамина С при тяжелых пневмониях и сепсисе снижать продолжительность нахождения на ИВЛ и смертность пациентов [12].

Применение витамина С эффективно при тяжелом течении COVID-19. К такому выводу пришла международная группа ученых, проанализировавшая более 100 исследований, — выводы были опубликованы в журнале *Nutrients*. Соавтором исследования выступил руководитель отделения интенсивной терапии Медицинской школы Восточной Вирджинии, профессор Пол Марики. Врач разработал методику использования витамина С при лечении COVID-19 наряду с антикоагулянтами. Полу Марику удалось добиться существенного снижения смертности тяжелобольных пациентов с коронавирусом [13].

Педиатрия

Анализ других литературных данных с привлечением рандомизированных исследований (параллельно изучали пациентов, не получающих препарат), не всегда подтверждает терапевтическую эффективность витамина С при COVID-19. У больных, получающих высокие дозы витамина С, отмечают жидкий стул и образование камней в почках. Но факт остается фактом: 62% тотальной пневмонии при COVID-19 сопровождается дефицитом витамина С [13].

Недостаточности витамина С обычно сопутствует дефицит и других витаминов. Известно, что активность витамина D, который считают гормоном иммунной системы, зависит от обеспеченности организма витаминами C, B₂, B₆, PP, K [14, 15]. Возможно, витамин С опосредованно влияет на течение инфекции через витамин D. Витамин С помогает убить вирус и уменьшает симптомы инфекции. Хотя это не лекарство от COVID, но может просто спасти жизнь и определенно облегчит тяжесть инфекции.

Защита организма от инфекций, в том числе и НКИ, зависит от обеспеченности организма витаминами D, C, B₂, B₆, PP, K.

Эффективным способом поддержания уровня витаминов D и C у населения разных стран является обогащение этими витаминами и другими нутриентами пищевых продуктов массового потребления, а также прием витаминов в других формах. Поливитамины, производимые в западных странах, преимущественно рассчитаны на людей, проживающих на этих территориях, с учетом распространенной методики витаминизации продуктов питания. Для нашей страны обоснованы нормы потребления витаминов, подтвержденные массовыми исследованиями населения различных регионов сотрудниками Института питания АМН СССР под руководством профессора В. Б. Спиричева.

Выводы

Витамины не должны применяться как основной метод лечения. Они всегда используются в комплексной терапии и должны восполнять существующий недостаток витаминов. Мы не должны «тушить пожар», а своевременно подготовить организм для достойного ответа на поступающие вызовы.

Почти все органы и системы организма имеют рецепторы к витамину D. Этот факт свидетельствует о его активном участии в защите от инфекции, предупреждении аллергии, продлении жизни. У людей с дефицитом витамина D чаще встречаются респираторные инфекции, анемии, гипотония мышц, хрупкость костей.

Нормальный уровень витамина D в крови в 3 раза снижает риск поступления пациента с пневмонией в реанимацию и в 11 раз — перевода на ИВЛ. Компенсация недостаточности витамина D имеет важное значение для активации интерферон-зависимого противовирусного иммунитета, профилактики цитокинового шторма,

нормализации свертывающей системы у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Применение витамина D эффективно при ежедневном приеме его физиологических доз преимущественно в вечернее время.

Применение витамина С при коронавирусной инфекции эффективно за счет компенсации его дефицита и взаимодействия с другими витаминами.

Эффективным способом поддержания уровня витаминов в крови у населения является обогащение этими витаминами и другими нутриентами пищевых продуктов массового потребления и применения витаминных напитков, сбалансированных по потребностям различных групп населения конкретной страны. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Громова О. А., Торшин И. Ю., Малаявская С. И., Лапочкина Н. П. О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19 // РМЖ. 2020; 9: 32-38.
[Gromova O. A., Torshin I. Yu., Malyavskaya S. I., Lapochkina N. P. On the prospects of using vitamin D and other micronutrients in the prevention and therapy of COVID-19 // RMJ. 2020; 9: 32-38.]
- Громова О. А., Торшин И. Ю., Спиричев В. Б. Полигеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии // Медицинский совет. 2016; 1: 12-21.
[Gromova O. A., Torshin I. Yu., Spirichev V. B. Genome-wide analysis of vitamin D receptor binding sites indicates a wide range of potential applications of vitamin D in therapy // Medical sovet. 2016; 1: 12-21.]
- Руснак Ф. И., Цыбышева А. К., Пинелис В. Г., Литвинова Н. Н. Нарушение обмена витамина D и применение его метаболитов при хронических заболеваниях почек у детей // Вопросы медицинской химии. 1992; 4 (38): 52-57.
[Rusnak F. I., Tsybysheva A. K., Pinelis V. G., Litvinova N. N. Disorder of vitamin D metabolism and the use of its metabolites in chronic kidney diseases in children // Voprosi of medical chemistry. 1992; 4 (38): 52-57.]
- Hurwitz J. L., Jones B. G., Penkert R. R. et al. Low Retinol-Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection // J Pediatr. 2017; 187: 323-327. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.04.061.27.
- Covid-19 Treatment Guidelines://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/ on 11/2/2021.
- Bergman P., Lindh A.U., Björkhem-Bergman L., Lindh J. D. Vitamin D and RespiratoryTract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // PLoS One. 2013; 8 (6): e65835. DOI: 10.1371/journal.pone.0065835.
- Спиричев В. Б. О биологических эффектах витамина D // Педиатрия. 2011; 6 (90): 113-120.
[Spirichev V. B. About the biological effects of vitamin D // Pedriatria. 2011; 6 (90): 113-120.]

8. Спиречев В. Б. Научные и практические аспекты патогенетически обоснованного применения витаминов в профилактических и лечебных целях. Сообщение 1. Недостаток витаминов в рационе современного человека: причины, последствия и пути коррекции // Вопросы питания. 2010; 5: 4-14.
[Spirichev V. B. Scientific and practical aspects of pathogenetically justified use of vitamins for preventive and therapeutic purposes. Message 1. Lack of vitamins in the diet of modern man: causes, consequences and ways of correction // Voprosi pitania. 2010; 5: 4-14.]
9. Hin H., Tomson J., Newman C. et al. Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care // Osteoporos Int. 2017; 3 (28): 841-851.
10. Sanchez C. P. Chronotherapy of high-dose active vitamin D3: is evening dosing preferable? // Pediatr Nephrol. 2004; 7 (19): 722-723.
11. Руснак Ф. И. Витамин D и прогрессирование заболеваний почек // Вестник научно-технического развития Национальная Технологическая Группа (www.vntr.ru). 2009; 11 (27). www.ntgcom.com. УДК 616-03.
[Rusnak F. I. Vitamin D and the progression of kidney diseases. Bulletin of Scientific and Technical Development National Technological Group (www.vntr.ru). 2009; 11 (27). www.ntgcom.com. UDC 616-03.]
12. Zhang J., Rao X., Li Y., Zhu Y., Liu F., Guo G., Luo G., Meng Z., De Backer D., Xiang H., et al. High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19 // Res. Square. 2020.
13. Holford P., Carr A., Jovic T. H., Ali S. R., Whitaker I. S., Marik P., Smith D. Vitamin C — An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19 // Nutrients. 2020; 12 (12): 3760. <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/12/3760>.
14. Спиречев В. Б. Концепция эффективного применения витаминов / D₃ + 12 витаминов/ в профилактике и коррекции основных неинфекционных заболеваний современного человека // Пищевые ингредиенты: сырье и добавки. 2013; 1: 24-32.
[Spirichev V. B. The concept of effective use of vitamins /D3 + 12 vitamins/ in the prevention and correction of major non-communicable diseases of modern man // Food ingredients: raw materials and additives. 2013; 1: 24-32.]
15. Спиречев В. Б. Витамины и обогащенные ими продукты в питании и поддержании здоровья современного человека // Вопросы диетологии. 2012; 3 (2): 31-34.
[Spirichev V. B. Vitamins and products enriched with them in nutrition and maintenance of modern human health // Voprosi dietologii. 2012; 3 (2): 31-34.]

Сведения об авторе:

Руснак Федор Иванович, д.м.н., профессор ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; академик РАН; 117105, Россия, Москва, Варшавское ш., 8; fedor_rusnak@mail.ru

Information about the author:

Fedor I. Rusnak, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Academician of the Russian Academy of Natural Sciences; 8 Varshavskoe shosse, Moscow, 117105, Russia;
fedor_rusnak@mail.ru

Изменения нутритивного статуса у детей с внебольничными пневмониями: новые возможности диагностики и коррекции

С. П. Кремлевская^{1, 2}, ORCID: 0000-0003-1064-3096, hcgb.muz.dio@mail.ru

А. Д. Музыка¹, ORCID: 0000-0002-2260-2533, nikolitch-anna@yandex.ru

В. И. Барыкин², ORCID: 0000-0003-0561-8793, hcgb.muz.dio@mail.ru

Е. В. Мелехина^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-9238-9302, e.melekhina@mail.ru

¹ ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

² ГАУЗ МО Химкинская областная больница; 141407, Россия, Химки, Куркинское шоссе, 11

Резюме. Изменение нутритивного статуса как в сторону дефицита массы, так и в сторону избытка является фактором неблагоприятного течения и исходов острых инфекционных заболеваний. Белково-энергетическая недостаточность влияет на иммунный ответ, изменяя защитные процессы организма. В ряде исследований было продемонстрировано, что взаимосвязь между инфекцией и недоеданием является двунаправленной. Ожирение также ухудшает иммунный ответ. Важным аспектом развития нарушений нутритивного статуса у пациентов с острыми инфекционными заболеваниями является сочетанное поражение органов респираторного и желудочно-кишечного тракта. Нами было проведено исследование состава тела методом биоимпедансометрии у 12 детей в лихорадочном периоде острой респираторной инфекции бактериальной этиологии (госпитализированных с внебольничной пневмонией), а также у 16 клинически здоровых детей от 4 до 11 лет. Оценивались жировая масса организма, активная клеточная масса и вес ребенка. У условно здоровых детей активная клеточная масса и жировая масса соответствовали норме. У детей с пневмонией при поступлении в стационар наблюдалось снижение активной клеточной массы более чем в 80% случаев, активная клеточная масса к моменту выписки была в норме у половины обследованных. Описаны клинические примеры изменения нутритивного статуса, установленного на основании биоимпедансометрии, у детей, госпитализированных с внебольничной пневмонией. Таким образом, нами впервые проведено пилотное исследование состава тела у детей с острыми респираторными заболеваниями бактериальной этиологии, продемонстрировавшее наибольшую выраженность изменений белкового обмена. На основании полученных результатов предложена коррекция белковой недостаточности путем добавления в рацион питания детей сухого продукта диетического профилактического питания для детей 1-10 лет.

Ключевые слова: нутритивный статус, питание, остшая респираторная инфекция, внебольничная пневмония, дети, биоимпедансометрия, активная клеточная масса.

Для цитирования: Кремлевская С. П., Музыка А. Д., Барыкин В. И., Мелехина Е. В. Изменения нутритивного статуса у детей с внебольничными пневмониями: новые возможности диагностики и коррекции // Лечащий Врач. 2022; 1 (25): 18-24. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.003

Changes in nutritional status in children with community-acquired pneumonia: new opportunities for diagnosis and correction

Sofia P. Kremlevskaya^{1, 2}, ORCID: 0000-0003-1064-3096, hcgb.muz.dio@mail.ru

Anna D. Muzyka¹, ORCID: 0000-0002-2260-2533, nikolitch-anna@yandex.ru

Vadim I. Barykin², ORCID: 0000-0003-0561-8793, hcgb.muz.dio@mail.ru

Elena V. Melekhina^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-9238-9302, e.melekhina@mail.ru

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia

² Khimki Hospital; 11 Kurkinskoe highway, Khimki, 141407, Russia

Abstract. A change in the nutritional status both towards a lack of mass and towards an excess is a factor in the unfavorable course and outcomes of acute infectious diseases. Protein-energy deficiency affects the immune response, altering the body's defense processes. Several studies have shown that the relationship between infection and malnutrition is bi-directional. Obesity also impairs the immune response. An important aspect of the development of nutritional status disorders in patients with acute infectious diseases is the combined lesion

of the respiratory and gastrointestinal tract organs. We carried out a study of body composition by bioimpedansometry in 12 children in the febrile period of acute respiratory infection of bacterial etiology (hospitalized with community-acquired pneumonia), as well as in 16 clinically healthy children from 4 to 11 years old. Body fat mass, active cell mass and child's weight were assessed. In conventionally healthy children, ACM and iody fat mass corresponded to the norm. In children with pneumonia, upon admission to the hospital, a decrease in active cell mass was observed in more than 80% of cases, active cell mass by the time of discharge was normal in half of the examined patients. Clinical examples of changes in the nutritional status established on the basis of bioimpedansomerism in children hospitalized with community-acquired pneumonia are described. Thus, for the first time, we conducted a pilot study of body composition in children with acute respiratory diseases of bacterial etiology, which demonstrated the greatest severity of changes in protein metabolism. On the basis of this, a correction of protein deficiency has been proposed by adding a dry product of preventive dietary food for children 1-10 years old to the children's diet.

Keywords: nutritional status, nutrition, acute respiratory infection, community-acquired pneumonia, children, bioimpedansometry, active cell mass.

For citation: Kremplevskaya S. P., Muzyka A. D., Barykin V. I., Melekhina E. V. Changes in nutritional status in children with community-acquired pneumonia: new opportunities for diagnosis and correction // Lechaschi Vrach. 2022; 1 (25): 18-24. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.003

Известно, что белково-энергетическая недостаточность влияет на иммунный ответ, изменяя защитные процессы организма; приводит к гематологическим нарушениям; структурным и ultraструктурным изменениям костного мозга, селезенки и тимуса; функциональным отклонениям (уменьшение миграции и распространения клеток, фагоцитоза, бактерицидной и фунгицидной активности, а также изменения в производстве активных форм кислорода) [1].

В ряде исследований было продемонстрировано, что взаимосвязь между инфекцией и недоеданием является двунаправленной [2-4]. На защитные функции организма хозяина при инфекционном заболевании может влиять как имеющийся дефицит питания, так и инфекция, способная усугублять ранее существовавший дефицит или вызывать его. Дефицит нутриентов может способствовать вторжению и распространению патогенов; увеличивать вероятность возникновения вторичной инфекции; изменять патогенез заболевания и влиять на прогноз и исход [1, 5]. Инфекция может снижать аппетит и напрямую влиять на метаболизм различных нутриентов, что приводит к изменению усвоения питательных веществ [6]. Взаимосвязь между недоеданием, подавлением иммунитета и инфекцией осложняется серьезным воздействием ряда инфекций на нутритивный статус пациента. Хорошо изучены изменения нутритивного статуса у детей и взрослых при кишечных инфекциях с диареей, хронических инфекциях, вызывающих кахексию и анемию, а также паразитозах [6]. Изменения нутритивного статуса при респираторных инфекциях малоизучены к настоящему моменту.

Стимуляция иммунного ответа инфекцией увеличивает потребность в энергии и субстратах, что приводит к синергетическому порочному кругу неблагоприятного пищевого статуса и повышенной восприимчивости к инфекции. При воспалительных состояниях, таких как сепсис, медиаторы усиливают состояние катаболической болезни, характеризующееся повышенным использованием аргинина. Кроме того, во время инфекции индуцируется аргиназа, которая использует аргинин в качестве субстрата. Было высказано предположение, что истощение этой аминокислоты ухудшает ответы Т-клеток, а превышение выработки аргинина в организме приводит к отрицательному балансу азота [6].

Инфекционный процесс может вызвать снижение запасов белка, энергии, минералов и витаминов в организме. Во время иммунного ответа расход энергии увеличивается, в то время как потребление питательных веществ снижается [7]. Изменения обмена веществ при инфекционном заболевании включают гиперметаболизм, отрицательный баланс азота, усиленный глюконеогенез и повышенное окисление жиров, которое модулируется гормонами, цитокинами и другими провоспалительными медиаторами [8]. Отрицательный баланс азота возникает после индукции лихорадки, а затем он увеличивается и сохраняется в течение нескольких дней или недель после лихорадочной фазы. Отрицательный баланс азота коррелирует с чистой потерей массы тела; оба состояния являются результатом пониженного потребления пищи и повышенной экскреции азота, вызванной инфекцией [4, 9, 10].

В экспериментах на лабораторных животных продемонстрирована взаимосвязь между характером питания испытуемых и исходами респираторных инфекций. Так, белковая недостаточность у мышей снижает иммунитет и увеличивает восприимчивость к гриппу. В 2013 г. А. К. Тейлор и соавт. провели исследование, в котором мыши после инфицирования вирусом гриппа получали диету с адекватным (18%) или очень низким (2%) уровнем белка. В группе мышей с низкобелковой диетой имели место более низкий вирус-специфический ответ анти-тел и снижение количества Т-клеток CD8+, специфичных к ядерному белку гриппа, а также повышение устойчивости вируса в тканях. Как следствие, в данной группе наблюдались более тяжелое течение заболевания и более высокая смертность. Изменение диеты (увеличение содержания белка) приводило к более быстрой элиминации вируса, оказывало положительное влияние на иммунный ответ, снижало уровень смертности [11].

Ранее нами было показано, что у детей старше 1 года, госпитализированных с острой респираторной инфекцией, отмечается снижение массы тела на протяжении госпитализации и лихорадочного периода [12].

Таким образом, изменение нутритивного статуса пациентов с острыми респираторными инфекциями, с одной стороны, не вызывает сомнения, а с другой – малоизучено. Изменение нутритивного статуса как в сторону дефицита

Педиатрия

массы, так и в сторону избытка является фактором неблагоприятного течения и исходов острых инфекционных заболеваний у этой группы пациентов, особенно в детском возрасте. Однако в доступной литературе отсутствуют данные об оценке объективных показателей нутритивного статуса пациентов в период течения острого респираторного заболевания.

Биоимпедансометрия

Это один из наиболее точных методов оценки состава тела. Оцениваются жировая, активная клеточная, скелетно-мышечная массы, доля воды в организме [13].

Биоимпедансный анализ (БИА) – это метод оценки абсолютных и относительных значений компонентов состава тела, основанный на измерении антропометрических параметров и составляющих электрического импеданса участка тела пациента – активного и реактивного сопротивления. Материальным субстратом активного сопротивления являются жидкости (клеточная и внеклеточная), а реактивного сопротивления – клеточные мембранны.

Для проведения БИА используется прибор – биоимпедансометр, изначально разработанный для расчета введения лекарственных средств тяжелым больным в отделении реанимации. На сегодняшний день данный метод оценки состава тела широко применяется врачами различных специальностей [14].

Термин «биоимпеданс» стал общепринятым в зарубежных публикациях второй половины XX века. Практическое применение БИА для оценки состава тела впервые описано в работах французского анестезиолога А. Томассета, выполненных в начале 1960-х годов. Данный метод исследования активно практиковали и в спортивной медицине уже в середине XX века. Он позволял объективно контролировать объем мышечной массы у спортсмена, его физическую активность и выносливость. В соответствии с регулярными измерениями корректировались нагрузка, рацион питания, рассчитывался суточный калораж. Это позволяло достичь высоких спортивных результатов [15].

Первые серийные биоимпедансные анализаторы появились в США в конце 1970-х. История российских исследований и разработок в области БИА насчитывает более 70 лет. Первые работы по этой тематике были опубликованы в 1930-х годах Б. Н. Тарусовым, и тогда же небольшими партиями начался выпуск биоимпедансной аппаратуры для оценки приживаемости трансплантатов на основе данных об их электрической проводимости. Таким образом, с 1960-х годов и по настоящее время метод БИА, основанный на измерении электрической проводимости различных тканей человека, применяется специалистами уже более 65 лет в различных сферах деятельности – медицине, спорте, образовании, науке, космической и военной деятельности.

Николаас Е. П. Дойц и соавт. в своей статье утверждают, что у тяжелобольных пациентов отделения интенсивной терапии значительно нарушен аминокислотный обмен. Биоимпедансные параметры тела пациентов отделения интенсивной терапии были сопоставлены с контрольными группами. Установлено, что у пациентов в критическом состоянии в отделении интенсивной терапии снижались концентрации большинства аминокислот в плазме [16].

На основании вышеизложенных данных литературы нами было проведено исследование состава тела методом биоимпедансометрии на аппарате «Медасс» АВС-02 у детей в остром лихорадочном периоде острой респираторной инфекции бактериальной этиологии, а также у клинически здоровых детей, сопоставимых с основной группой по возрасту и полу.

Всего нами было обследовано 28 детей (3-11 лет, 18 мальчиков/10 девочек), из них 16 условно здоровых и 12 госпитализированных с внебольничной пневмонией. У здоровых детей физическое развитие было средним, гармоничным, пропорциональным, ИМТ – 12,5-16,4 (в среднем – 14,3).

Основными показателями, измерявшимися в ходе биоимпедансометрии, были: жировая масса (ЖМ) организма; активная клеточная масса (АКМ) и вес ребенка. Биоимпедансная оценка ЖМ тела позволяет при несоответствии интервалу нормальных значений вычислить ее избыток или недостаток. АКМ – это оценка клеточной массы тела, содержания в организме метаболически активных белковых тканей. Пониженные значения АКМ могут свидетельствовать о недостаточности белкового компонента питания или потере белка при заболеваниях катаболической направленности.

У условно здоровых детей показатели АКМ, ЖМ и веса по данным биоимпедансометрии были в норме.

Для детей с пневмонией при поступлении характерно снижение показателя АКМ: так было у 10 из 12 обследуемых, что соответствовало 83,3%. В ходе ежедневного прохождения БИА состава тела установлено, что АКМ к моменту выписки (на 7-е сутки) была в норме у 6 исследуемых (50%).

Во время острого респираторного заболевания (ОРЗ) отмечены более выраженные изменения показателей белкового обмена по сравнению с жировым. Так, у 8 из 12 обследованных детей (83,4%) при поступлении нами зафиксировано снижение АКМ, к моменту выписки нормальные значения этого показателя имели только 6 детей (50%).

Показатели ЖМ при поступлении были в норме у 66,6%, а при выписке – у 83% пациентов.

Все дети выписаны из ДИО ГАУЗ ХОБ МЗ РФ с выздоровлением.

Приводим клинические примеры изменения нутритивного статуса, установленного объективным методом биоимпедансометрии, у детей, госпитализированных с внебольничной пневмонией.

Клинический пример № 1

Пациент И., 6 лет, поступил в детское инфекционное отделение ГАУЗ МО Химкинская областная больница 24.08.2021 г. с жалобами на повышение температуры, малопродуктивный кашель, насморк. Из анамнеза известно, что мальчик заболел 22.08.2021 г., когда появились слизистые выделения из носа. На следующие сутки температура повысилась до 38,2 °C, присоединился малопродуктивный кашель, к вечеру того же дня возникло частое затрудненное дыхание (со слов родителей). Бригадой скорой медицинской помощи (СМП) доставлен в ДИО Химкинской ОБ. Из анамнеза известно, что мальчик от молодых здоровых родителей, рос и развивался соответственно возрасту,

привит согласно национальному календарю, аллергоанамнез не отягощен. Болеет ОРЗ около 2-3 раз в год. Посещает детское дошкольное учреждение (ДДУ) с 3 лет.

На момент поступления состояние средней степени тяжести, температура 36,9 °C. Сознание ясное. Аппетит снижен. Мальчик правильного телосложения, пониженного питания, масса при поступлении – 20,8 кг, рост – 128 см, ИМТ – 12,8, физическое развитие выше среднего, дисгармоничное, дефицит массы тела менее 10%.

Кожные покровы бледные, чистые, умеренной влажности. Видимые слизистые чистые, задняя стенка глотки ярко гиперемирована. Миндалины не увеличены, налетов нет. Носовое дыхание затруднено, умеренные слизистые выделения из носовых ходов, дыхание над легкими жесткое, влажные разнокалиберные хрюпы справа. Частота дыхания (ЧД) – 20 в минуту, SpO₂ – 93%. Сердечные тоны звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 100 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не пальпируются. Стул оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В клиническом анализе крови от 24.08.2020 г.: гемоглобин – 163 г/л, эритроциты – $5,05 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $206 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $14,27 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 81%, (абсолютное количество нейтрофилов – 11,8), лимфоциты – 12% (абсолютное количество лимфоцитов – 1,7), моноциты – 5%, СОЭ – 15 мм/ч. Таким образом, регистрировался нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, ускорение СОЭ.

В биохимическом анализе крови от 26.08.2021 г.: АЛТ – 11,7 ед/л (норма – 0-40), АСТ – 24,3 ед/л (норма 0-38), щелочная фосфатаза – 268,6 ед/л (норма – 70-270), глюкоза – 5,36 ммоль/л (норма – 3,5-6,1), альбумин – 33 г/л (норма – 35-53), общий белок – 68,9 г/л (норма – 65-85), креатинин – 35,0 мкмоль/л (норма – 28-62), мочевина – 6,20 ммоль/л (норма – 2,5-8,3), общий билирубин – 10,4 мкмоль/л (норма – 0-20,5), прямой билирубин –

1,6 мкмоль/л (норма – 0-5,1), СРБ – 25 мг/л (норма – 0-5). Таким образом, регистрировались гипоальбуминемия и повышение уровня СРБ.

На рентгенограмме органов грудной клетки от 24.08.2021 г. Р-картина не позволяет исключить начала инфильтративного процесса справа (рис. 1). В материале мазка из носо- и ротоглотки РНК SARS-CoV-2 (методом ПЦР) от 25.08.2021 г. не выделена. В серологическом анализе крови IgM/IgG к антигенам *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* от 25.08.2021 не обнаружено.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, клинической картины, физикальных и лабораторно-инструментальных данных выставлен диагноз: «Внебольничная правосторонняя полисегментарная пневмония, средней степени тяжести. ДН 0». Назначено лечение: цефотаксим 50 мг/кг в/м каждые 12 часов, дексаметазон 0,2 мг/кг/сут в/м № 3, ингаляции (Беродуал, Пульмикорт), в связи со снижением рO₂ по данным пульсоксиметрии проводилась респираторная поддержка увлажненным кислородом.

Ежедневно, исходя из подсчета величины основного обмена данного пациента, в качестве нутритивной поддержки давался продукт диетического профилактического питания для детей старше года Resource Clinutren Junior (Ресурс Клинутрен Юниор) из расчета величины основного обмена.

На фоне проводимого лечения температура нормализовалась на третьи сутки, катаральные явления купированы. Аускультативная картина в легких – без патологии к 5-7 дню заболевания.

В клиническом анализе крови от 31.08.2020 г.: гемоглобин – 124 г/л, эритроциты – $5,45 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $290 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $7,5 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 45% (абсолютное количество нейтрофилов – 3,3), лимфоциты – 50% (абсолютное количество – лимфоцитов 3,75), моноциты – 4%, СОЭ – 5 мм/ч – без патологических изменений.

В биохимическом анализе крови от 31.08.2021 г. АЛТ – 11,5 ед/л (норма 0-40), АСТ – 22,3 ед/л (норма – 0-38), щелочная фосфатаза – 265 ед/л (норма – 70-270), глюкоза – 5,12 ммоль/л (норма – 3,5-6,1), альбумин – 36 г/л (норма – 35-53), общий белок – 67,9 г/л (норма – 65-85), креатинин – 34,0 мкмоль/л (норма 28-62), мочевина – 4,20 ммоль/л (норма – 2,5-8,3), общий билирубин –

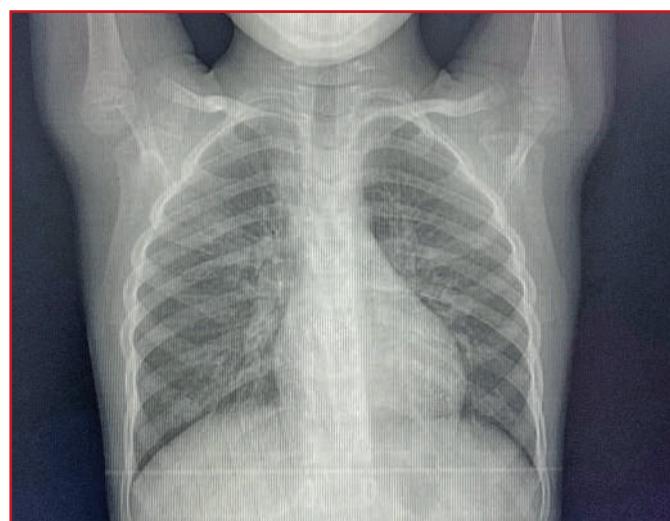


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента И., 6 лет, на третий день заболевания [данные получены авторами] / Chest X-ray of patient I., 6 years old on day 3 of the disease [data obtained by the authors]

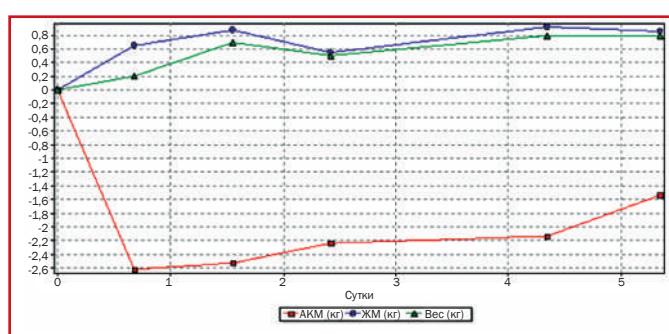


Рис. 2. Биоимпедансограмма пациента И., 6 лет [данные получены авторами] / Bioimpedansogram of patient I., 6 years old [data obtained by the authors]



Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента С., 4 лет, на пятый день заболевания [данные получены авторами] / Chest X-ray of patient C., 4 years old on the 5th day of illness [data obtained by the authors]

8,4 мкмоль/л (норма – 0-20,5), прямой билирубин – 0,6 мкмоль/л (норма – 0-5,1), СРБ – 5 мг/л (0-5). Все показатели в пределах возрастной нормы.

На рентгенограмме ОГК от 31.08.2021 г. картина без очаговых и инфильтративных изменений. Пациент выписан с клиническим выздоровлением.

Нами проводилось исследование состава тела методом биоимпедансометрии ежедневно в лихорадочный период и далее, до нормализации клинических и лабораторных показателей (рис. 2). Описанный клинический случай демонстрирует подтверждение дефицита АКМ методом биоимпедансометрии у детей с внебольничной пневмонией в острый лихорадочный период. Отклонение АКМ в сторону меньших значений от среднего для данной возрастной группы указывает на недостаточность белкового компонента питания. У данного пациента по результатам биоимпедансограммы отмечался ежедневный прирост АКМ, несмотря на продолжающийся острый лихорадочный период.

Клинический пример № 2

Пациент С., 4 года, поступил в детское инфекционное отделение ГАУЗ МО Химкинская областная больница 27.08.2021 г. с жалобами на повышение температуры тела и малопродуктивный кашель.

Из анамнеза известно, что мальчик болен с 23.08.2021 г., ОРЗ началось с редкого кашля и слизистых выделений из носовых ходов. Получал амбулаторно сироп от кашля, туалет носа солевыми растворами. С 26.08.2021 г. отмечен подъем температуры тела до 38,1 °С. Бригадой СМП доставлен в ДИО ХОБ. Из анамнеза известно, что мальчик от молодых здоровых родителей, рос и развивался соответственно возрасту, привит согласно национальному календарю, аллергоанамнез не отягощен. Переносит около 3-4 ОРЗ в год. Посещает ДДУ с 3 лет.

При поступлении состояние средней степени тяжести, температура 37,1 °С. Мальчик правильного телосложения,

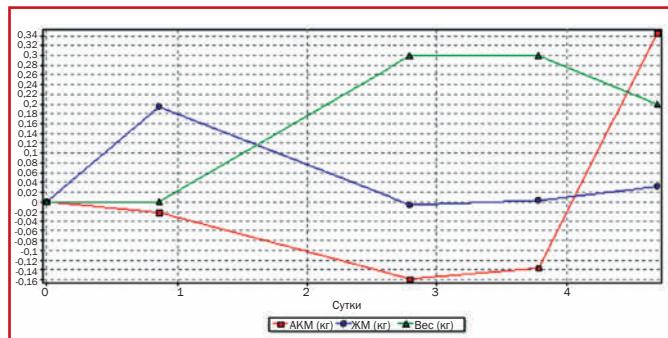


Рис. 4. Биоимпедансограмма пациента С., 4 лет [данные получены авторами] / Bioimpedansogram of patient C., 4 years old [data obtained by the authors]

удовлетворительного питания, масса тела при поступлении – 15 кг, рост – 98 см. ИМТ – 15,6, физическое развитие – среднее гармоничное пропорциональное. Сознание ясное. Аппетит снижен. Кожные покровы бледные, умеренной влажности. Видимые слизистые чистые, задняя стенка глотки ярко гиперемирована. Миндалины не увеличены, налетов нет. Дыхание через нос затруднено, отделяемое слизистого характера, над легкими жесткое дыхание, несколько ослаблено справа. ЧД – 24 в мин. SpO₂ – 97%. Сердечные тоны звучные, ритмичные. ЧСС – 126 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не пальпируются. Стула при осмотре не было. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В клиническом анализе крови от 27.08.2021 г.: гемоглобин – 127 г/л, эритроциты – 5,29 × 10⁹/л, тромбоциты – 310 × 10⁹/л, лейкоциты – 12,76 × 10⁹/л, палочкоядерные нейтрофилы – 0%, сегментоядерные нейтрофилы – 50%, (абсолютное количество нейтрофилов – 4,38), лимфоциты – 30% (абсолютное количество лимфоцитов – 2,62), моноциты – 14%, СОЭ – 20 мм/ч. Таким образом, зафиксирован нейтрофильный лейкоцитоз, моноцитоз, ускорение СОЭ.

В биохимическом анализе крови от 30.08.2021 г.: АЛТ – 14,6 ед/л (норма – 0-40), АСТ – 48,4 ед/л (норма – 0-38), щелочная фосфатаза – 303 ед/л (норма – 70-270), глюкоза – 5,57 ммоль/л (норма – 3,5-6,1), альбумин – 30 г/л (норма – 35-53), общий белок – 67,7 г/л (норма – 65-85), креатинин – 35,0 мкмоль/л (норма – 28-62), мочевина – 4,20 ммоль/л (норма – 2,5-8,3), общий билирубин – 3,3 мкмоль/л (норма – 0-20,5), прямой билирубин – 0,6 мкмоль/л (норма – 0-5,1), СРБ – 8 мг/л (норма – 0-5). Отмечалось умеренное повышение щелочной фосфатазы, гипоальбуминемия, повышение уровня СРБ.

На рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) от 27.08.2021 г. картина не позволяет исключить начала инфильтративного процесса в нижневнутренних отделах справа (рис. 3). В материале мазка из носо- и ротоглотки РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР 31.08.2021 г. не выделена. В серологическом анализе крови IgM/IgG к антигенам *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* от 31.08.2021 г. не обнаружено.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, клинической картины, физикальных и лабораторно-инструментальных данных выставлен диагноз: «Внебольничная

правосторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести без дыхательной недостаточности». Назначено лечение: цефотаксим 50 мг/кг в/м каждые 12 часов, ингаляции Беродуала и Пульмикорта. Ребенок получал в отделении общий стол (полноценное/сбалансированное четырехразовое питание соответственно возрасту).

На фоне проводимого лечения температура нормализовалась на трети сутки, улучшился аппетит, катаральные явления купированы. Аускультативная картина в легких – без патологии.

В клиническом анализе крови от 03.09.2021 г.: гемоглобин – 129 г/л, эритроциты – $5,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $305 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 41%, лимфоциты – 50%, моноциты – 8%, СОЭ – 4 мм/ч. Все показатели находились в пределах возрастной нормы.

В биохимическом анализе крови от 03.09.2021 г.: АЛТ – 14,8 ед/л (норма – 0-40), АСТ – 46,2 ед/л (норма – 0-38), щелочная фосфатаза – 280 ед/л (норма – 70-270), глюкоза – 5,45 ммоль/л (норма – 3,5-6,1), альбумин – 36 г/л (норма – 35-53), общий белок – 66,7 г/л (норма – 65-85), креатинин – 35,4 мкмоль/л (норма – 26-62), мочевина – 4,1 ммоль/л (норма – 2,5-8,3), общий билирубин – 2,3 мкмоль/л (норма – 0-20,5), прямой билирубин – 0,2 мкмоль/л (норма – 0-5,1), СРБ – 2 мг/л (норма – 0-5). Наблюдалось умеренное повышение АСТ и щелочной фосфатазы.

На рентгенограмме ОГК от 03.09.2021 г. не было очаговых и инфильтративных изменений. Пациент выписан с клиническим выздоровлением.

Нами проводилось исследование состава тела методом биоимпедансометрии ежедневно в лихорадочный период и далее до нормализации клинических и лабораторных показателей (рис. 4). Описанный клинический случай также демонстрирует исходный дефицит АКМ с прогрессирующим снижением ее в острый лихорадочный период. Таким образом, можно сделать вывод, что повышение уровня АКМ в организме происходит после нормализации температуры.

Заключение

Нутритивный статус у детей является важным модифицируемым фактором, влияющим на течение и исходы различных соматических заболеваний, в том числе и острых респираторных инфекций [3, 5]. Важно не только состояние физического развития ребенка до начала заболевания, но и его изменение в ходе болезни [2]. Не только дефицит, но и избыток массы тела определяет течение заболевания и иммунологическую реактивность организма, а также активность долгосрочного иммунного ответа [3-6]. В предыдущих работах нами было показано изменение массы тела детей, находившихся в детском инфекционном отделении с ОРВИ средней степени тяжести. Такие нарушения связаны как с воспалительными изменениями в стенке кишечника при ОРВИ (сочетанное поражение органов респираторного и желудочно-кишечного тракта), так и с отсутствием аппетита у детей и затруднением употребления твердой пищи в острый период заболевания, катаболической направленностью обмена веществ в острый

лихорадочный период и антибиотик-ассоциированным синдромом.

Научных исследований с использованием объективных методов оценки состава массы тела и нарушений нутритивного статуса детей в острый лихорадочный период не проводилось. Те рекомендации, которые можно увидеть в доступной литературе, сводятся к предложениям «кормить по желанию» или «не заставлять есть», что как раз и приводит к возникновению нарушений нутритивного статуса.

Нами впервые проведено исследование состава массы тела методом биоимпедансометрии у детей от 3 лет до 11 лет, госпитализированных с внебольничной пневмонией в ДИО ГАУЗ МО Химкинская областная больница, по сравнению со здоровыми детьми.

Продемонстрировано, что в острый лихорадочный период заболевания наиболее выражены нарушения белкового обмена, проявляющиеся в снижении АКМ. Мы регистрировали более быстрое восстановление этого показателя на фоне добавления в рацион питания наших пациентов продукта диетического профилактического питания для детей 1-10 лет, содержащего белок в количестве 3 г/100 мл (50% казеина, 50% белка молочной сыворотки), среднепепочечные триглицериды – 19% жирового компонента, полиненасыщенные жирные кислоты (соотношение ПНЖК омега-3 к омега-6 равнялось 1:5), витаминный комплекс, а также пре- и пробиотики (*L. paracasei* – 1×10^7 КОЕ/г, *B. longum* – 3×10^6 КОЕ/г).

У пациентов, получавших Resource Clinutren Junior (Ресурс Клинутрен Юниор), отмечались ежедневный прирост АКМ, несмотря на продолжающийся острый лихорадочный период, и нормализация показателей к моменту выписки.

Выходы

1. Биоимпедансометрия позволяет объективно оценить нутритивный статус пациента.
2. У детей с внебольничными пневмониями в остром периоде заболевания выявляется дефицит АКМ.
3. Проведенное исследование демонстрирует необходимость коррекции белкового компонента питания у пациентов данной возрастной категории.
4. Включение смеси Resource Clinutren Junior (Ресурс Клинутрен Юниор) в рацион питания детей способствует быстрому восстановлению АКМ и нормализации показателей нутритивного статуса к моменту выписки. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Borelli P., Blatt S. L., Rogero M. M., Fock R. A. Haematological alterations in protein malnutrition // Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2004; 26: 49-56.
2. Brown K. H. Dietary management of acute diarrheal disease: Contemporary scientific issues // J. Nutr. 1994. 124. 1455S-1460S.
3. Brown K. H. Diarrhea and malnutrition // J. Nutr. 2003; 133: 328S-332S.
4. Rodríguez L., Cervantes E., Ortiz R. Malnutrition and gastrointestinal and

Педиатрия

- respiratory infections in children: a public health problem // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2011; 8 (4): 1174-205. doi: 10.3390/ijerph8041174.
5. Schaible U. E., Kaufmann S. HE. Malnutrition and infection: Complex mechanisms and global impacts // PLoS Med. 2007. 4. e115.
6. Bloss E., Wainaina F., Bailey R.C. Prevalence and predictors of underweight, stunting, and wasting among children aged 5 and under in Western Kenya, Bailey // J. Trop. Pediatr. 2004. 50. 260-270.
7. Cunningham-Rundles S., McNeeley F.D., Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. 115. 1119-1128.
8. Wilmore D. W. Infection and Injury: Effects on Whole Body Protein Metabolism. In: Committee on Military Nutrition Research, Institute of Medicine, editor. Protein and Amino Acids. Washington, DC, USA: National Academic Press, 1999. pp. 155-167.
9. Powanda M. C., Beisel W. R. Metabolic effects of infection on protein and energy status // J. Nutr. 2003. 133. 322S-327S.
10. Metabolic effects of acute measles in chronically malnourished Nigerian children / R. S. Phillips, C. O. Enwonwu, S. Okolo, A. J. Hassan // Nutr. Biochem. 2004. 15. 281-288.
11. Protein energy malnutrition decreases immunity and increases susceptibility to influenza infection in mice / A. K. Taylor, W. Cao, K. P. Vora, J. De La Cruz, W. J. Shieh, S. R. Zaki, J. M. Katz, S. Sambhara, S. Gangappa // J. Infect Dis. 2013. 207. 501-510. doi: 10.1093/infdis/jis527
12. Влияние нутритивного статуса на течение и исходы острых респираторных заболеваний у детей, протекающих с поражением нижних отделов респираторного тракта / С. П. Кремлевская, А. Д. Музыка, Е. В. Мелехина, В. А. Фокина, В. И. Барыкин, В. А. Мирзонов, А. В. Горелов // РМЖ. Медицинское обозрение. 2020. 4(11). С. 691-697. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-11-691-697.
[Effect of nutritional status on the course and outcomes of acute respiratory infections in children affecting the lower respiratory tract / S. P. Kremplevskaya, A. D. Muzyka, E. V. Melekhina [et al.] Russian Medical Inquiry. 2020;4(11):691-697. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-11-691-697. (In Russian)]
13. Биоимпедансное исследование состава тела населения России / С. Г. Руднев, Н. П. Соболева, С. А. Стерликов [и др.]. Москва: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, 2014. 493 с.
[Rudnev S. G., Soboleva N. P., Sterlikov S. A. Bioimpedance research of the body structure of the Russian population. Moscow, 2014. 493 p. (In Russian)]
14. И. В. Гайворонский, Г. И. Ничипорук, И. Н. Гайворонский, Н. Г. Ничипорук Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2017. Т. 12. № 4. С. 365-384. DOI 10.21638/11701/spbu11.2017.406.
[Gaivoronsky I. V., Nichiporuk G. I., Gaivoronsky I. N., Nichiporuk N. G. Bioimpedance measurement as a method for assessing the component composition of the human body (literature review) // Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina. 2017; 4 (12): 365-384. DOI 10.21638/11701/spbu11.2017.406.
15. Мартirosов Э. Г., Николаев Д. В., Руднев С. Г. Технологии и методы определения состава тела человека. Москва: Федеральное государственное унитарное предприятие «Академический научно-издательский, производственно-полиграфический и книгораспространительский центр “Наука”», 2006. 248 с.
[Martirosov E. G., Nikolaev D. V., Rudnev S. G. Technologies and methods of definition of the body structure. Moscow, Nauka Publ., 2006. 248 p. (In Russian)]
16. Comprehensive metabolic amino acid flux analysis in critically ill patients / N. EP. Deutz, P. Singer, R. A. Wierzbowska-McNew, M. V. Viana, I. A. Ben-David, O. Pantet, J. J. Thaden, G. AM. Ten Have, MP. KJ. Engelen, M. M. Berger // Clin Nutr. 2021. 40(5). 2876-2897. doi: 10.1016/j.clnu.2021.03.015.

Сведения об авторах:

Кремлевская София Павловна, врач-педиатр детского инфекционного отделения ГАУЗ МО Химкинская областная больница; 141407, Россия, Химки, Куркинское шоссе, 11; аспирант клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; hcgb.muz.dio@mail.ru

Музыка Анна Драгиевна, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; nikolitch-anna@yandex.ru

Барыкин Вадим Иванович, заведующий детским инфекционным отделением ГАУЗ МО Химкинская областная больница; 141407, Россия, Химки, Куркинское шоссе, 11; hcgb.muz.dio@mail.ru

Мелехина Елена Валериевна, д.м.н., доцент по специальности педиатрия, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; e.melekhina@mail.ru

Information about the authors:

Sofia P. Kremplevskaya, pediatrician in the Pediatric Department for Infectious Diseases of Khimki Hospital; 11 Kurkinskoe highway, Khimki, 141407, Russia; PhD student in the Clinical Department of Infectious Pathology at the Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; hcgb.muz.dio@mail.ru

Anna D. Muzyka, MD, PhD, Senior researcher of the Clinical Department of Infectious Diseases at the Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; nikolitch-anna@yandex.ru

Vadim I. Barykin, Head of Pediatric Department for Infectious Diseases of Khimki Hospital; 11 Kurkinskoe highway, Khimki, 141407, Russia; hcgb.muz.dio@mail.ru

Elena V. Melekhina, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of Pediatrics, Leading researcher of the Clinical Department of Infectious Diseases at the Clinical Department of Infectious Diseases at the Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; e.melekhina@mail.ru

DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.004
Обзорная статья / Review article

Цитомегаловирусный гепатит у детей: современное состояние проблемы

Г. С. Карпович^{1, 2, 3}, ORCID: 0000-0003-0982-6952, karpovich.gleb@yandex.ru

А. Е. Шестаков^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-6402-6611, aleksandr.shestakov.1998@mail.ru

М. А. Михайлена², ORCID: 0000-0002-1300-8445, dgkb3@nso.ru

Ю. С. Серова², ORCID: 0000-0003-2521-4761, dgkb3@nso.ru

¹ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

²ГБУЗ НСО ДГКБ № 3; 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, 81

³ООО «Главный пациент»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 217/1

Резюме. Цитомегаловирусная инфекция – инфекционное заболевание, обусловленное высокораспространенным вирусом герпеса 5-го типа, характеризующаяся полигропностью поражений органов и систем, сложными иммунологическими реакциями со стороны макроорганизма, с формированием длительной, нередко пожизненной персистенции вируса в организме. В настоящее время отмечается рост заболеваемости цитомегаловирусной инфекцией во всех странах мира. Согласно эпидемиологическим данным, большинство людей в течение своей жизни инфицируются цитомегаловирусом. Так, в Европе и США серопозитивны по цитомегаловирусу 40–60% взрослого населения, в развивающихся странах распространенность цитомегаловирусной инфекции еще более высока – 80% детей и почти все взрослое население. Среди беременных специфические антитела к цитомегаловирусу определяются от 40% в развитых до 100% в развивающихся странах. Частота внутриутробной передачи цитомегаловируса колеблется в пределах 0,2–2,2%, в среднем составляя 1% в популяции. Многообразие клинических форм, от субклинического течения до развития тяжелых жизнеугрожающих форм у особых, иммунокомпроментированных групп пациентов, делает цитомегаловирусную инфекцию сложной и актуальной проблемой современной медицины. Одним из основных органов-мишеней для цитомегаловируса является гепатобилиарная система. Малое число наблюдений, ограниченные данные о патогенезе развития поражения печени при цитомегаловирусной инфекции у детей, а также отсутствие единых регламентирующих документов по диагностике и лечению указанных состояний в педиатрической практике послужили причиной для написания данной статьи. В работе приведены актуальные данные о патогенезе, клинической картине, диагностике, а также подходах к терапии цитомегаловирусного гепатита у детей.

Ключевые слова: цитомегаловирус, цитомегаловирусная инфекция, гепатит, инфекционные болезни, педиатрия.

Для цитирования: Карпович Г. С., Шестаков А. Е., Михайлена М. А., Серова Ю. С. Цитомегаловирусный гепатит у детей: современное состояние проблемы // Лечашний Врач. 2022; 1 (25): 25-29. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.004

Cytomegaloviral hepatitis in children: current state of the problem

Gleb S. Karpovich^{1, 2, 3}, ORCID: 0000-0003-0982-6952, karpovich.gleb@yandex.ru

Aleksandr E. Shestakov^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-6402-6611, aleksandr.shestakov.1998@mail.ru

Marina A. Mikhailenko², ORCID: 0000-0002-1300-8445, dgkb3@nso.ru

Yulia S. Serova², ORCID: 0000-0003-2521-4761, dgkb3@nso.ru

¹FSBEI HE NMSU of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

²Children's city Hospital number 3; 81 Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russia

³Private clinic «Main patient»; 217/1 Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract. Cytomegalovirus infection is an infectious disease caused by the highly common herpes virus type 5, characterized by polytropic lesions of organs and systems, complex immunological reactions on the part of the macroorganism, with the formation of a long, often lifelong persistence of the virus in the body. Currently, there is an increase in the incidence of cytomegalovirus infection in all countries of the world. According to epidemiological data, most people become infected with cytomegalovirus during their lives. Thus, in Europe and the United States, 40–60% of the adult population is seropositive for cytomegalovirus; in developing countries, the prevalence of cytomegalovirus infection is even higher – 80% of children and almost the entire adult population. Among pregnant women, specific antibodies to cytomegalovirus are determined from 40% in developed to 100% in developing countries. The frequency of intrauterine transmission of cytomegalovirus ranges from 0,2–2,2%, averaging 1% in the population. The variety of clinical forms, from a subclinical course to the development of severe life-threatening forms in special, immunocompromised groups of patients, makes cytomegalovirus infection a complex and urgent problem of modern medicine. One of the main «target organs» for cytomegalovirus is the hepatobiliary

system. A small number of observations, limited data on the pathogenesis of the development of liver damage in cytomegalovirus infection in children, as well as the lack of uniform regulatory documents for the diagnosis and treatment of these conditions in pediatric practice served as the basis for writing this article. The paper provides relevant data on the pathogenesis, clinical picture, diagnosis, as well as approaches to the treatment of cytomegalovirus hepatitis in children.

Keywords: cytomegalovirus, cytomegalovirus infection, hepatitis, infectious diseases, pediatrics.

For citation: Karpovich G. S., Shestakov A. E., Mihajlenko M. A., Serova Yu. S. Cytomegaloviral hepatitis in children: current state of the problem // Lechaschi Vrach. 2022; 1 (25): 25-29. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.004

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – инфекционное заболевание, вызванное герпесвирусом 5-го типа (*Cytomegalovirus*). Характеризуется полиморфной клинической симптоматикой и специфичной морфологической картиной с присутствием цитомегалических клеток на фоне лимфогистиоцитарных инфильтратов. В настоящее время ЦМВИ является одной из наиболее актуальных вирусных проблем инфекционной патологии, что обусловлено ее широким распространением, многообразием путей передачи, чрезвычайно большим спектром клинических проявлений, а также частым развитием тяжелых форм инфекции в определенных группах пациентов. Европейским регионарным бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ЦМВИ отнесена к числу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии. Многие эксперты считают необходимым принципиально изменить отношение к цитомегаловирусу (ЦМВ) и усилить борьбу с его распространением [2, 3].

Общие сведения

У людей с эффективным иммунитетом ЦМВИ в большинстве случаев характеризуется латентным течением. Клиническая манифестация заболевания с возможным развитием крайне тяжелых форм происходит относительно редко и зачастую у пациентов с приобретенными или врожденными иммунодефицитными состояниями (ИДС) [4]. В настоящее время, учитывая развитие биомедицинских технологий, в частности разработку и широкое использование цитостатических препаратов, а также высокоактивной биологической терапии, перманентный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией, рост онкологии и числа тяжелых аутоиммунных патологий, актуальность ЦМВИ не вызывает сомнений. Это одна из наиболее частых причин самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, врожденных пороков развития и фетопатий [4, 5].

Сегодня отмечается рост заболеваемости ЦМВИ во всех странах мира, что связано как с улучшением качества диагностики, так и с указанными выше причинами [5]. Согласно эпидемиологическим данным, большинство людей в течение жизни инфицируются ЦМВ. Так, в Европе и США 40-60% взрослого населения серопозитивны по ЦМВ, в развивающихся странах распространенность ЦМВИ еще выше – 80% детей и почти все взрослое население. Среди беременных специфические антитела к ЦМВ определяются от 40% в развитых до 100% в развивающихся странах. Частота внутриутробной передачи ЦМВ колеблется в пределах 0,2-2,2%, в среднем составляя 1% в популяции [2].

Учитывая, что ЦМВ характеризуется полигропностью, клиническая картина может включать различные синдромы, однако одним из наиболее частых проявлений является синдром поражения печени. Наиболее распро-

страненным заболеванием печени, связанным с ЦМВ, является острый гепатит, тяжесть которого варьирует от бессимптомного повышения аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), а также самоограничивающегося гепатита до тяжелого поражения печени с развитием острой печеночной недостаточности (ОПчН). Кроме того, могут наблюдаться и нетипичные проявления, такие как холестатические формы острого гепатита, развитие хронического гепатита, а также вероятный дебют аутоиммунного гепатита [6, 7].

В зависимости от времени инфицирования ЦМВ выделяют врожденный и приобретенный гепатит. Поражение печени – характерный признак врожденной ЦМВ-инфекции – встречается у 40-63,3% больных [8, 9]. Врожденный ЦМВ-гепатит (ЦМВГ) всегда развивается как первично-хронический процесс. Поражение печени часто сочетается с другими пороками развития: атрезией желчевыводящих путей, поражением нервной системы, легких, почек и др. [10, 11]. В этиологической структуре неонатальных гепатитов ЦМВ-этиология составляет до 40% [12]. К концу первого года жизни поражение печени при врожденной ЦМВИ отмечается редко – примерно в 2% случаев [13]. Приобретенный ЦМВГ может протекать в форме острой инфекции в рамках мононуклеозоподобного синдрома, а также как самостоятельное заболевание, заканчиваясь выздоровлением с полным восстановлением функционального состояния печени или первично-хроническим процессом [12-14].

Эпидемиология

ЦМВ-инфекция широко распространена: у 70-80% взрослых в крови обнаруживаются вируснейтрализующие антитела. Среди новорожденных, умерших от различных причин, признаки генерализованной ЦМВ-инфекции выявляются в 5-15% случаев. ЦМВГ составляет до 1-6% в этиологической структуре острых гепатитов вирусной этиологии [15]. Таким образом, герпесвирусы и в особенности ЦМВ имеют особое значение в этиологической структуре, особенно в педиатрической практике [14]. Изменения со стороны печени, характерные для ЦМВИ, включают холангит, гепатит, внутрибрюшковый холестаз, цирроз печени. На первом месте среди всех циррозов печени инфекционной природы у детей старше 1 месяца жизни находятся циррозы печени, связанные с ЦМВ-инфекцией [7, 8]. ЦМВ-гепатит описан не только у иммунокомпетентных больных [15-17]. Появляются сообщения об увеличении числа случаев ЦМВ-гепатита в последние годы [17]. Источником ЦМВИ служит только человек – больной или вирусоноситель. Передача осуществляется контактным, реже – воздушно-капельным и энтеральным путями. Кроме того, заражение может происходить парентерально,

в том числе при переливании препаратов крови. Такой путь передачи встречается, по-видимому, чаще, чем принято считать, что подтверждается частым обнаружением ЦМВ у доноров (до 60%). Данный факт крайне важен и подразумевает необходимость скорейшего введения обследования доноров на наличие ЦМВ, особенно с учетом того, что гемотрансфузии зачастую проводятся тяжелым, ослабленным в иммунном смысле пациентам. Достоверно доказан и трансплацентарный путь передачи инфекции. Заражение плода происходит от матери – носительницы вируса. Инфекция передается непосредственно через плаценту или интранатально во время прохождения ребенка по родовым путям. Новорожденные могут инфицироваться также и через молоко матери [1-15].

Патогенез

ЦМВИ может протекать в виде первичной инфекции у ранее неинфицированных (серонегативных) пациентов, реинфекции или реактивации у инфицированных (серопозитивных) людей; может вызывать острое, латентное и хроническое течение врожденных или приобретенных форм болезни. При острой ЦМВИ могут поражаться практически все типы клеток человеческого организма – эндотелиальные, эпителиальные, гладкомышечные, фибробlastы, нейроны, гепатоциты, трофобlastы, моноциты/макрофаги, дендритные клетки и многие другие, то есть вирус не имеет избирательной клеточной цели, что объясняет многообразие клинических форм поражения у различных групп пациентов [18].

Патогенез ЦМВГ до настоящего времени не до конца ясен. Традиционно считается, что ЦМВ поражает желчные протоки с развитием холестатического гепатита. Однако обнаружено, что вирус оказывает и прямое цитопатическое действие непосредственно на паренхиму печени, таким образом, ЦМВ является прямым гепатотропным агентом.

В формировании изолированного поражения гепатоцитов при ЦМВГ важную роль может играть непосредственное попадание возбудителя в кровь (парентеральный механизм инфицирования). Возбудитель сразу оказывается в системном кровотоке, откуда и попадает в паренхиму печени, где оказывает цитопатическое действие на клетки печени.

В патогенезе изолированного ЦМВГ нельзя исключить и роль различных генотипов ЦМВ, а также полиморфизма генов-кандидатов главного комплекса гистосовместимости (HLA-система) на хромосоме 6 восприимчивого индивидуума [19-21]. В процессе формирования патологических изменений возникают интерстициальное воспаление, васкулиты, дистрофические изменения в окружающих тканях, сопровождающиеся лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией. Изменения могут иметь локальный или диффузный характер и различную степень выраженности. Поражение клеток ретикулоэндотелиальной системы и развитие гепатолиенального синдрома может сопровождаться анемией, лимфопенией и тромбоцитопенией. Специфичность морфологической картины при ЦМВГ, в том числе и в паренхиме печени, определяют цитомегалические клетки типа «совиный глаз» и лимфогистиоцитарные инфильтраты [22].

Образующиеся по ходу инфекции специфические антитела соединяются с вирусными антигенами и формируют

иммунные комплексы, вовлекающие в патологический процесс другие органы и системы [21, 22].

Особое свойство ЦМВИ – способность вызывать депрессию практически всех звеньев иммунитета, резко угнетать продукцию интерферонов (ИНФ), в первую очередь ИНФ- α . Внедрение ЦМВ приводит к иммунной перестройке в виде снижения реакции лимфоцитов на вирусы в связи с угнетением экспрессии антигена макрофагами, подавлением пролиферативной активности лимфоцитов (что коррелирует с тяжестью болезни), угнетением фагоцитарной активности и завершенности фагоцитоза [23]. Указанные изменения в иммунной системе приводят к формированию неэффективного иммунного ответа, что ухудшает течение основного патологического процесса, приводит к формированию предрасположенности к развитию вторичных вирусных и бактериальных инфекций.

Подходы к диагностике

Диагноз ЦМВГ устанавливают после тщательного анализа клинико-анамнестических данных, лабораторных и инструментальных методов обследования.

Ведущими методами этиологической диагностики являются определение антител (anti-CMV IgM, anti-CMV IgG + IEA IgG с определением авидности), а также качественная и количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) для определения ДНК вируса в крови, слюне и моче и некоторых других средах [24].

Первым в сыворотке крови появляется IgM, сохраняющийся в среднем около 4 недель. В последующем возможно выявление IgG, для которых обязательно определение авидности. Данный показатель указывает на давность течения инфекционного процесса. Стоит отметить, что серодиагностика позволяет установить диагноз не во всех случаях [16]. При использовании серологических методик для диагностики острых ЦМВГ возможна перекрестная реакция с вирусом Эпштейна–Барр и гепатита Е [24].

У новорожденных серологические исследования редко информативны, особенно при манифестной клинике, так как врожденная иммунная система ко времени требуемого серологического ответа еще не эффективна. Отсутствие специфических фетальных IgM даже на фоне острой тяжелой ЦМВИ (серологическая ниша) – общая черта этого онтогенетического периода. Указанные маркеры начинают продуцироваться только через несколько месяцев [25].

На настоящем этапе золотым стандартом диагностики ЦМВИ, в том числе и ЦМВГ, является ПЦР-диагностика. Количественная ПЦР служит методом раннего выявления и способствует своевременному лечению ЦМВИ. Данная методика полностью заменила культуральный метод, который в настоящее время не используется из-за своей сложности и чрезмерной длительности. Положительная ПЦР на ДНК ЦМВ, наряду с наличием IgM или повышением IgG более чем в 4 раза, в большинстве случаев указывает на активную ЦМВИ [24-26]. Диагностически значимой средой с точки зрения ПЦР-диагностики, безусловно, является кровь. Обнаружение ДНК ЦМВ в крови свидетельствует о виремии – активном течении инфекционного процесса, а наличие ДНК в слюне и моче при «положительной» крови в отсутствие количественного результата ПЦР косвенно свидетельствует о высокой вирусной нагрузке.

Педиатрия

В свою очередь наличие ДНК ЦМВ в слюне и моче при отсутствии генома в крови свидетельствует скорее о персистенции вируса без выраженной активности инфекционного процесса.

Если лабораторная диагностика не дала результата, методом выбора, как и при любом неуточненном гепатите, является биопсия печени. Гистологически ЦМВГ характеризуется классическим цитопатическим действием вируса на гепатоциты, эпителий билиарного тракта, эндотелиальные клетки и клетки Купфера. Инфицированные клетки имеют как цитоплазматическое, так и ядерное увеличение с цитоплазматическими и внутриядерными включениями. Другие неспецифические изменения предполагают умеренный лобулярный гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, портальную мононуклеарную инфильтрацию и микроабсцессы [26]. Также в некоторых случаях возможно использование иммуногистохимического исследования. Следует отметить, что биопсия печени, как перкутанная, так и трансьюглярная, на настоящем этапе считается малоинвазивной процедурой и не несет высоких рисков, что позволяет считать ее решающим методом обследования, особенно при неуточненных поражениях печени.

Подходы к лечению

Учитывая, что в основе патогенеза ЦМВГ лежит прямое вирусное поражение, ведущее значение принадлежит этиотропной терапии. Несмотря на токсичность противовирусных анти-ЦМВ-препараторов при развитии у ребенка угрожающей жизни манифестной ЦМВИ, в частности острого ЦМВГ, применение ганцикловира и валганцикловира показано и необходимо после обязательного предварительного анализа риска и пользы. Ганцикловир впервые применен у новорожденных в конце 1980-х гг., в последующем было многократно показано, что он хорошо переносится в том числе и детьми, а также эффективен при лечении манифестных форм ЦМВИ. Препарат назначают в дозе 5-6 мг/кг два раза в сутки в среднем в течение 6 недель. Стоит отметить, что препарат обладает выраженным токсическими свойствами, поэтому применяется при наличии строгих показаний. Ограничения применения ганцикловира также связаны с необходимостью реализации для его инфузии венозного доступа с массивным кровотоком, у детей зачастую – центрального венозного катетера.

Альтернативой к инвазивному использованию ганцикловира стало введение валганцикловира, рандомизированное исследование эффективности которого завершено в 2015 г. Препарат обладает менее выраженными токсическими свойствами. Согласно международному Консенсусу 2017 г., лечение валганцикловиром показано детям со среднетяжелой врожденной ЦМВИ – 16 мг/кг 2 раза в сутки до 6 месяцев.

При развитии у пациента резистентности к аналогам нуклеотидов/нуклеозидов показано применение фоскарнета. Во время лечения обязателен контроль нейтрофилов (еженедельно до 6 недель, затем на 8-й неделе, после чего ежемесячно) и трансамина (ежемесячно). Аудиологическое обследование необходимо проводить 1 раз в 6 месяцев – до 3 лет, затем в подростковом возрасте (10-12 лет). Противовирусная терапия не рекомендована детям с бессимптомной и легкой ЦМВИ, а также с изолированной сенсоневральной глухотой [1, 27, 28].

Использование анти-ЦМВ-иммуноглобулина оправдано при наличии у пациента противопоказаний к применению противовирусных препаратов, развитии резистентности, в качестве терапии тяжелых затяжных форм ЦМВИ [1]. При лечении манифестных форм ЦМВГ, как в рамках врожденной, так и приобретенной инфекции, рационально применение вышеуказанных прямых противовирусных препаратов при отсутствии противопоказаний и тщательного соотношения риска пользы и вреда.

С патогенетической точки зрения важна гепатопротективная терапия. Наиболее доказанным в этом отношении препаратом является урсодезоксихолевая кислота, которая назначается в дозе 10 мг/кг 1 раз в сутки, курс зависит от динамики холестатического и цитолитического синдрома, а также от течения основного заболевания в целом.

Учитывая иммунные нарушения, реализующиеся при ЦМВИ и проявляющиеся депрессией различных звеньев иммунитета, а особенно интерферонопродукции, рационально применение иммуномодулирующей терапии препаратами интерферона альфа-2 бета.

При реализации тяжелых форм ЦМВГ с развитием ОПЧН в терапии рационально применять стероиды (2 мг/кг по преднизолону) для купирования мезенхимально-воспалительного синдрома в паренхиме печени. При развитии печеночной энцефалопатии показаны препараты лактулозы. При отсутствии эффекта от проводимой терапии, прогрессировании ОПЧН, а также при формировании хронического гепатита с признаками развития цирроза печени показано проведение трансплантации органа при соответствии характеристик кандидата на трансплантацию. В свою очередь при лечении легких или бессимптомных форм ЦМВГ используется симптоматическая терапия [16, 28].

Заключение

ЦМВИ – это крайне сложное патологическое состояние, характеризующееся поражением многих органов и систем. Одним из основных проявлений ЦМВИ является способность ЦМВ поражать гепатоциты с развитием ЦМВГ. Сложность клинической и лабораторной диагностики ЦМВГ, отсутствие единого подхода к терапии и диагностике, отсутствие дальнейшего диспансерного наблюдения за указанными пациентами требуют особого внимания практикующих специалистов к этому заболеванию. Прежнее мнение о «мягкой» природе ЦМВИ подлежит пересмотру в свете новых научных и клинических данных. ЦМВИ является одной из актуальнейших проблем современной педиатрии и инфектологии, необходимо дальнейшее совершенствование методов диагностики и лечения как изолированного поражения гепатобилиарной системы, так и ЦМВИ в целом для оптимизации оказания медицинской помощи данной категории пациентов. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. «Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным цитомегаловирусной инфекцией». ФГБУ НИИДи ФМБА РОССИИ, Общественная организация «Евроазиатское общество по инфекционным болезням», Общественная организация

- «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области», 2015.
- [«Clinical guidelines (treatment protocol) for the provision of medical care to children with cytomegalovirus infection». FGBU NIIDI FMBA ROSSII, Obshchestvennaya organizatsiya «Yevroaziatskoye obshchestvo po infektsionnym boleznyam», Obshchestvennaya organizatsiya «Assotsiatsiya vrachey infektsionistov Sankt-Peterburga i Leningradskoy oblasti», 2015.]
2. Fowler K. B., Boppana S. B. Congenital cytomegalovirus infection // Semin Perinatol. 2018; 42 (3): 149-154. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.02.002.
 3. Söderberg-Nauclér C. Indirect Effects of Cytomegalovirus // European Haematology. 2008; 2 (1): 64-66.
 4. Tezer H., Kanik Yükseks S., Gülnan B., Özkan Parlakay A. N., Tuna Kırsaçlıoğlu C. Cytomegalovirus hepatitis in 49 pediatric patients with normal immunity // Turkish Journal Of Medical Sciences. 2016; 46, 1629-1633. DOI: 10.3906/sag-1507-1.
 5. Язык Г. В., Одинаева Н. Д., Беляева И. А. Цитомегаловирусная инфекция // Практика педиатра. 2009. Октябрь. С. 5-11. [Yatsyk G. V., Odinaeva N. D., Belyaeva I. A. Cytomegalovirus infection // Praktika Pediatra. 2009. Oktyabr. S. 5-11. (In Russ.)]
 6. Fakhreddine A. Y., Frenette C. T., Konijeti G. G. A Practical Review of Cytomegalovirus in Gastroenterology and Hepatology // Gastroenterol Res Pract. 2019; 2019: 6156581.
 7. Noor A., Panwala A., Forouhar F., et al. Hepatitis caused by herpes viruses: a review // J Dig Dis. 2018; 19 (8): 446-455.
 8. Bilavsky E., Schwarz M., Bar-Sever Z., Pardo J., Amir J. Hepatic involvement in congenital cytomegalovirus infection – infrequent yet significant // J Viral Hepat. 2015; 22 (9): 763-768. DOI: 10.1111/jvh.12374.
 9. Samedy V. M., Skappak C., Jantzie L., et al. Comparison of presentation, course, and outcome of congenital and acquired cytomegalovirus infection in twins // AJR Rep. 2016; 6 (1): e1-5. DOI: 10.1055/s-0035-1563387.
 10. Efremova N. A., Goryacheva L. G., Rogozina N. V., Alekseeva L. A., Kotiv M. Y. Clinical and laboratory features of neonatal hepatitis of various etiology // Children infections. 2012; 11 (2): 8-11. (In Russ.).
 11. Smirnov A. V., Chuelov S. B., Bryusova I. B., et al. Clinic variants of cytomegalovirus hepatitis disease course // Children infections. 2008; 7 (1): 18-22. (In Russ.).
 12. Tezer H., Kanik Yükseks S., Gülnan B., Özkan Parlakay A. N., Tuna Kırsaçlıoğlu C. Cytomegalovirus hepatitis in 49 pediatric patients with normal immunity // Turk J Med Sci. 2016; 46 (6): 1629-1633. DOI: 10.3906/sag-1507-161.
 13. Smirnov A. V., Chuelov S. B., Bryusova I. B., et al. Treatment of chronic herpesvirus hepatitises // Children infections. 2012; 11 (2): 31-34. (In Russ.).
 14. Kanik-Yüksek S., Gülnan B., Tezer H., Ozkaya-Parlakay A. A perinatal cytomegalovirus infection in an immunocompetent patient with choriorretinitis // J Trop Pediatr. 2014; 60 (5): 401-403. DOI: 10.1093/tropej/fmu024.
 15. Min C. Y., Song J. Y., Jeong S. J. Characteristics and prognosis of hepatic cytomegalovirus infection in children: 10 years of experience at a university hospital in Korea // Korean J Pediatr. 2017; 60 (8): 261-265. DOI: 10.3345/kjp.2017.60.8.261.
 16. Gupta P., Suryadevara M., Das A. Cytomegalovirus-induced hepatitis in an immunocompetent patient // Am J Case Rep. 2014; 15: 447-449. DOI: 10.12659/AJCR.890945. PMID: 25325934; PMCID: PMC4206484.
 17. Agarwal S. K., Kalra V., Dinda A. et al. Fibrosing Cholestatic hepatitis in Renal Transplant Recipient with CMV Infection: A Case Report // Int. Urol. Nephrol. 2004; 36: 433-435.
 18. Gossman W. G., Bhimji S. S. Cytomegalovirus. [Updated 2017 Oct 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017.
 19. Bentata-Pessaire M., Beaugrand M., Callard P. et al. Granulomatous hepatitis in Cytomegalovirus Infection in healthy Adults. // Ann. Med. Interne (Paris). 1987; 138 (5): 353-357.
 20. Bonkowsky H. L., Lee R. V., Klatskin G. Acute Granulomatous hepatitis. Occurrence in Cytomegalovirus Mononucleosis // JAMA. 1975; 233 (12): 1284-1288.
 21. Ziemann M., Thiele T. Transfusion-transmitted CMV infection – current knowledge and future perspectives // Transfus Med. 2017; 27 (4): 238-248. DOI: 10.1111/tme.12437.
 22. Краснов В. В. и др. Клинические и лабораторные маркеры цитомегаловирусной инфекции у детей, подходы к лечению // Ремедиум. 2006; 10: 158.
 - [Krasnov V. V. i dr. Clinical and laboratory markers of cytomegalovirus infection in children, approaches to treatment // Remedium. 2006; 10: 158.]
 23. Юлии Е. И. Цитомегаловирусная инфекция у детей: подходы к лечению при различном течении инфекционного процесса // Здоровье ребенка. 2015, 4 (64).
 - [Yulish Ye. I. Cytomegalovirus infection in children: approaches to treatment for different courses of the infectious process // Zdorov'ye rebenka. 2015, 4 (64).]
 24. Kotton C. N., Kumar D., Caliendo A. M., et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation // Transplantation. 2018; 102 (6): 900-931.
 25. Rawlinson W. D., Boppana S. B., Fowler K. B., Kimberlin D. W. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy // Lancet Infect Dis. 2017. http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
 26. Noor A., Panwala A., Forouhar F., et al. Hepatitis caused by herpes viruses: a review // J Dig Dis. 2018; 19 (8): 446-455.
 27. Kimberlin D. W., Jester P. M., Sanchez P. J. et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease // N Engl J Med. 2015; 372: 933-943.
 28. Marsico C., Kimberlin D. W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment // Italian Journal of Pediatrics. 2017, 43: 38.

Сведения об авторах:

Карпович Глеб Сергеевич, ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; врач-инфекционист ГБУЗ НСО ДГКБ № 3; 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, 81; заведующий педиатрического отделения клиники «Главный пациент»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 217/1; karpovich.gleb@yandex.ru

Шестаков Александр Евгеньевич, ординатор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; врач-стажер ГБУЗ НСО ДГКБ № 3; 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, 81; aleksandr.shestakov.1998@mail.ru

Михайленко Марина Анатольевна, заведующая детским инфекционным отделением № 4, врач-инфекционист ГБУЗ НСО ДГКБ № 3; 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, 81; dgkb3@nso.ru

Серова Юлия Сергеевна, врач-инфекционист ГБУЗ НСО ДГКБ № 3; 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, 81; dgkb3@nso.ru

Information about the authors:

Gleb S. Karpovich, Assistant of the Department of Infectious Diseases of the FSBEI HE NMSU of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; Infectious Diseases Doctor of the Children's city Hospital number 3; 81 Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russia; Head of the pediatric department of the Private clinic «Main patient»; 217/1 Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia; karpovich.gleb@yandex.ru

Aleksandr E. Shestakov, Resident of the Department of Infectious Diseases of the FSBEI HE NMSU of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; Resident of the Children's city Hospital number 3; 81 Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russia; aleksandr.shestakov.1998@mail.ru

Marina A. Mikhaylenko, Head of the Children's Infectious Diseases Department No. 4 of the Children's city Hospital number 3; 81 Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russia; dgkb3@nso.ru

Yulia S. Serova, Infectious Diseases Doctor of the the Children's city Hospital number 3; 81 Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russia; dgkb3@nso.ru

Острые бактериальные инфекции верхних отделов органов дыхания: принципы стартовой этиотропной терапии (согласованная позиция педиатров и оториноларингологов)

А. А. Гирина¹, ORCID: 0000-0002-5281-1564, doctor_okb@mail.ru

Е. П. Карпова², ORCID: 0000-0002-8292-9635, edoctor@mail.ru

Д. А. Тулупов², ORCID: 0000-0001-6096-2082, tulupov-rmapo@yandex.ru

И. В. Леписева³, ORCID: 0000-0001-8989-6103, drb@zdrav10.ru

А. Л. Заплатников², ORCID: 0000-0003-1303-8318, zaplatnikov@mail.ru

¹ БУ ВО ХМАО-Югры Ханты-Мансийская ГМА; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

² ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

³ ГБУЗ ДРБ Республики Карелия; 185007, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, 58

Резюме. В ряде случаев при острой респираторной инфекции вирусной этиологии у детей могут развиваться бактериальные осложнения (острый средний гнойный отит, острый бактериальный синусит), что определяет необходимость назначения антибиотиков в качестве этиотропных лекарственных средств. Кроме этого, установлена обязательная необходимость назначения антибиотиков при стрептококковом тонзиллите/фарингите. Однако анализ частоты применения антибиотиков у детей при острой респираторной инфекции свидетельствует о том, что их использование по-прежнему нередко остается необоснованным и шаблонным и не ограничивается указанными нозологическими формами, что приводит к значимому ускорению атибиотикорезистентности возбудителей. Учитывая быстрое и повсеместное формирование устойчивости бактерий к антибиотикам, рациональное их применение является одной из актуальнейших задач современного здравоохранения. При этом одним из эффективных инструментов внедрения в отечественную медицинскую практику принципов рациональной антибактериальной терапии станет обязательное использование клинических рекомендаций, одобренных Министерством здравоохранения Российской Федерации с 1 января 2022 г. В статье представлены принципы антибактериальной терапии при таких инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей, как острый стрептококковый тонзиллит и острый стрептококковый фарингит, а также острый синусит, острый гнойный средний отит и острый средний отит у детей. Необходимость терапии антибиотиками при остром тонзиллите/фарингите стрептококковой этиологии обусловлена высоким риском развития осложнений в острый период заболевания (перитонзиллярный и ретрофарингеальный абсцесс, гнойный шейный лимфаденит), а также таких стрептококк-ассоциированных заболеваний в дальнейшем, как ревматизм и гломерулонефрит. Внедрение в практику основных положений представленных клинических рекомендаций позволит оперативно принимать адекватное решение о необходимости назначения антибактериальной терапии и о выборе рациональной стартовой этиотропной терапии при указанных нозологических формах острых инфекций верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: дети, инфекции верхних дыхательных путей, антибактериальная терапия, стрептококк, клинические рекомендации.

Для цитирования: Гирина А. А., Карпова Е. П., Тулупов Д. А., Леписева И. В., Заплатников А. Л. Острые бактериальные инфекции верхних отделов органов дыхания: принципы стартовой этиотропной терапии (согласованная позиция педиатров и оториноларингологов) // Лечащий Врач. 2022; 1 (25): 30-34. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.005

Acute bacterial infections of the upper respiratory tract: principles of starting etiotropic therapy (agreed position of pediatricians and otolaryngologists)

Asiya A. Girina¹, ORCID: 0000-0002-5281-1564, doctor_okb@mail.ru

Elena P. Karpova², ORCID: 0000-0002-8292-9635, edoctor@mail.ru

Denis A. Tulupov², ORCID: 0000-0001-6096-2082, tulupov-rmapo@yandex.ru

Inga V. Lepiseva³, ORCID: 0000-0001-8989-6103, drb@zdrav10.ru

Andrey L. Zaplatnikov², ORCID: 0000-0003-1303-8318, zaplatnikov@mail.ru

¹ Budgetary Institution of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra Khanty-Mansi State Medical Academy; 40 Mira str., Khanty-Mansiysk, 28011, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia

³ State Budgetary Healthcare Institution Children's Republican Hospital of the Republic of Karelia; 58 Parkovaya str., Petrozavodsk, 185007, Russia

Abstract. In some cases, with acute respiratory infection of viral etiology, children may develop bacterial complications (acute purulent otitis media, acute bacterial sinusitis), which determines the need to prescribe antibiotics as etiotropic drugs. In addition, the mandatory need for the appointment of antibiotics for streptococcal tonsillitis/pharyngitis has been established. However, the analysis of the frequency of antibiotic use in children with acute respiratory infection indicates that the use of antibiotics still often remains unreasonable and stereotyped and is not limited to the indicated nosological forms, which leads to a significant acceleration in the development of antibiotic resistance of pathogens. Given the rapid and widespread formation of bacterial resistance to antibiotics, their rational use is one of the most urgent problems of modern healthcare. At the same time, one of the effective tools for introducing the principles of rational antibiotic therapy into domestic medical practice will be the mandatory use of clinical guidelines approved by the Ministry of Health of the Russian Federation from January 1, 2022. The article presents the principles of antibacterial therapy for such infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract as acute streptococcal tonsillitis and acute streptococcal pharyngitis, as well as acute sinusitis, acute purulent otitis media and acute otitis media in children. The need for antibiotic therapy in acute tonsillitis/pharyngitis of streptococcal etiology is due to the high risk of complications in the acute period of the disease (peritonsillar and retropharyngeal abscess, purulent cervical lymphadenitis), as well as such streptococcal-associated diseases in the future, such as rheumatism and glomerulonephritis. The introduction into practice of the main provisions of the presented clinical recommendations will make it possible to promptly make an adequate decision on the need to prescribe antibiotic therapy and on the choice of a rational starting etiotropic therapy for these nosological forms of acute upper respiratory tract infections.

Keywords: children, upper respiratory tract infections, antibiotic therapy, streptococcus, clinical guidelines.

For citation: Girina A. A., Karpova E. P., Tulupov D. A., Lepiseva I. V., Zaplatnikov A. L. Acute bacterial infections of the upper respiratory tract: principles of starting etiotropic therapy (agreed position of pediatricians and otorhinolaryngologists) // Lechaschi Vrach. 2022; 1 (25): 30-34. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.005

Острые инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) по-прежнему являются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями у детей [1-4]. При этом следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев острые респираторные инфекции (ОРИ) вызываются вирусными возбудителями и характеризуются саморазрешением [2-4]. В то же время в ряде случаев при ОРИ вирусной этиологии у детей могут развиваться бактериальные осложнения (острый средний гнойный отит, острый бактериальный синусит), что определяет необходимость назначения антибиотиков (АБ) в качестве этиотропных лекарственных средств. Кроме этого, установлена обязательная необходимость назначения АБ при стрептококковом тонзиллите/фарингите. Однако анализ частоты применения АБ у детей при ОРИ свидетельствует о том, что их использование по-прежнему нередко остается необоснованным и шаблонным и не ограничивается указанными нозологическими формами, что приводит к значимому ускорению АБ-резистентности возбудителей [5-7]. Учитывая быстрое и повсеместное формирование устойчивости бактерий к АБ, рациональное их применение является одной из актуальнейших задач современного здравоохранения [8]. При этом одним из эффективных инструментов внедрения в отечественную медицинскую практику принципов рациональной АБ-терапии станет обязательное использование клинических рекомендаций, одобренных Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) с 1 января 2022 г. [9, 10]. В связи с этим считаем целесообразным остановиться на ключевых положениях применения АБ при таких инфекционно-воспалительных заболеваниях

ВДП, как острый тонзиллит/фарингит, острый средний отит (ОСО) и острый синусит, изложенных в клинических рекомендациях, одобренных МЗ РФ [11-13].

Острый стрептококковый тонзиллит (J03.0 – рубрикация по МКБ-10) и острый стрептококковый фарингит (J02.0 – рубрикация по МКБ-10) являются нозологическими формами, при которых применение АБ следует считать обязательным. Необходимость АБ-терапии при остром тонзиллите/фарингите стрептококковой этиологии обусловлена высоким риском развития осложнений в острый период заболевания (перитонзиллярный и ретрофарингеальный абсцесс, гнойный шейный лимфаденит), а также таких стрептококк-ассоциированных заболеваний в дальнейшем, как ревматизм и гломерулонефрит [14]. Следует отметить, что возбудитель стрептококкового тонзиллита/фарингита – β-гемолитический стрептококк группы А – по-прежнему сохраняет 100%-ю чувствительность ко всем β-лактамным антибиотикам [15]. В связи с этим, при отсутствии аллергии на пенициллины, лечение острого стрептококкового тонзиллита/фарингита рекомендуют проводить амоксициллином (суточная доза 50 мг/кг, но не более 1000 мг в сутки), курс терапии – 10 дней [11]. При рецидивирующем течении стрептококкового тонзиллита/фарингита необходимо использовать амоксициллин/клавуланат в дозе 40 мг/кг/сутки (расчет по амоксициллину) для детей до 12 лет, а для детей старше 12 лет или при массе тела 40 кг и больше – по 875 мг/125 г × 2 раза в сутки [11]. При наличии в анамнезе ребенка указаний на аллергию на пенициллины (кроме анафилаксии) рекомендуется пероральный прием цефалоспоринов 2-го или 3-го поколения [11]. При наличии анафилактической реакции

Педиатрия

или доказанной аллергии на пенициллин и другие β-лактамные АБ показано назначение макролидов или линкозамидов [11].

Острый гнойный средний отит (H66.0 – рубрикация по МКБ-10) и острый синусит (J01 – рубрикация по МКБ-10) в основном вызываются пневмококком (*Streptococcus pneumoniae*) и нетипируемыми штаммами гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*). Значительно реже этиологическим фактором при указанных нозологических формах является *Moraxella catarrhalis* [5, 12-16]. Следует особо отметить, что устойчивость пневмококков к пенициллину и цефалоспоринам связана не с действием β-лактамаз, а обусловлена модификацией пенициллин-связывающих белков. При этом необходимо обратить внимание на то, что в последние годы в России заметно выросла резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину. Так, в среднем по России частота умеренно резистентных штаммов к пенициллину составляет более 30%, а резистентных — почти 9%. Распространение пенициллиноврезистентных пневмококков также сопровождается увеличением числа штаммов, нечувствительных к парентеральным цефалоспоринам 3-го поколения (цефтриаксону), — 17,6% умеренно резистентных и 6,9% резистентных изолятов. Тревогу вызывает и существенная резистентность пневмококков к макролидам, которая превысила 30% [15]. При анализе результатов исследования чувствительности к АБ гемофильной палочки отмечено, что резистентными к ампициллину были 12,8% штаммов. В то же время, по результатам международного исследования SOAR (Survey of Antibiotic Resistance), в котором были изучены 279 штаммов гемофильной палочки, выделенных в РФ в 2014-2016 гг., нечувствительными к амоксициллину оказались 19% изолятов, при этом продукция β-лактамаз была обнаружена у 15,4% штаммов. В то же время амоксициллин/claveulanat сохранял активность против более чем 97,5% изолятов *Haemophilus influenzae* [15].

Назначение АБ при ОСО показано в следующих случаях:

- возраст менее двух лет при убедительных признаках гнойной формы заболевания (перфорация барабанной перепонки и гнойное отделяемое из барабанной полости или пациентам с клиническими признаками стадии острого гнойного воспаления ОСО при отсутствии перфорации барабанной перепонки, но при наличии жалоб на боль в ухе, не купируемых средствами с анальгетическим действием при отоскопических изменениях, таких как отсутствие опознавательных знаков и выбухание барабанной перепонки различной степени выраженности);
- при рецидивирующем течении заболевания (по данным анамнеза 3 и более эпизодов ОСО в течение последних 6 месяцев или 4 и более эпизодов ОСО в течение последнего года);
- при сохранении клинических признаков заболевания в течение 72 часов;
- пациентам с сопутствующей патологией, при которой имеется более высокий риск неблагоприятного течения заболевания (некомпенсированный сахарный диабет, подтвержденный иммунодефицит, муковисцидоз, синдром цилиарной дискинезии, синдром Дауна, врожденные аномалии развития твердого и мягкого нёба);
- при отсутствии возможности проведения контрольного осмотра оториноларингологом в течение 2-3 дней от момента первичного осмотра [12].

В свою очередь при остром синусите назначение АБ оправдано при убедительных клинических данных

за бактериальную природу заболевания, к которым у детей относятся:

- наличие симптомов орбитальных и внутричерепных осложнений острого синусита;
- наличие 3 и более признаков острого бактериального синусита, среди которых:
 - гнойные выделения из носа или выделения в течение 3 и более дней только из одной половины носа любого характера;
 - головная боль или ощущение давления в области лица в месте проекции верхнечелюстных или лобных пазух;
 - подъем температуры тела до 38,0 °C и выше;
 - «вторая волна» заболевания (усиление выраженности симптомов острого синусита после временного улучшения);
 - лейкоцитоз в клиническом анализе крови (более $15,0 \times 10^9/\text{л}$);
- наличие в качестве сопутствующей патологии клинически подтвержденного иммунодефицита, генетических заболеваний, обуславливающих несостоятельность работы системы мукоцилиарного транспорта (муковисцидоз, первичная цилиарная дисфункция/недостаточность), и некомпенсированного сахарного диабета 1 типа;
- наличие анамнестических данных за рецидивирующую течению заболевания (4 и более диагностированных эпизодов острого синусита за последний год) [13].

Принципы стартовой АБ-терапии острого синусита и ОСО у детей имеют много общего. Так, у подавляющего большинства пациентов препаратом выбора является амоксициллин в суточной дозе 45-60 мг/кг/сутки, которую распределяют на 3 приема, курс — 7-10 дней. При наличии факторов риска, определяющих высокую вероятность вовлечения в процесс β-лактамаз-продуцирующей микрофлоры (прием антибактериальных препаратов в последние 3 месяца, посещение ребенком организованных детских коллективов), препаратом выбора становится амоксициллин/claveulanat в расчетной дозе 40-45 мг/кг/сутки (по амоксициллину), курсом на 7-10 дней [13]. Также амоксициллин/claveulanat является препаратом выбора при отсутствии эффекта в течение 48-72 часов от начала стартовой терапии амоксициллином. Детям с ОСО или острым синуситом из регионов с высокой распространностью полирезистентных пневмококков, а также пациентам, которые за последние 3 месяца уже получали амоксициллин/claveulanat в стандартных дозах, рекомендуются высокодозные формы амоксициллина/claveulanата (соотношение амоксициллин/claveulanat: 7/1 или 14/1). При этом расчетная доза по амоксициллину составляет 90 мг/кг/сутки, разделенная на 2 приема, курсом на 7-10 дней [5]. При указаниях на наличие в анамнезе аллергии к пенициллинам (кроме анафилаксии) стартовая АБ-терапия ОСО и острого синусита проводится цефексимом, а при необходимости парентерального введения — цефтриаксоном [13]. Если же ранее при использовании пенициллинов имела место анафилактическая реакция, то рекомендуется использовать АБ из группы макролидов (джозамицин или кларитромицин) [12, 13].

Таким образом, анализ представленных данных свидетельствует о том, что стартовая АБ-терапия при стрептококковом тонзиллите/фарингите, остром среднем бактериальном отите и остром бактериальном синусите в подавляющем большинстве случаев должна проводиться

пероральными препаратами амоксициллина или амоксициллина/claveulanata [11-13]. При этом предпочтение должно отдаваться тем препаратам амоксициллина и амоксициллина/claveulanата, которые выпускаются в виде диспергируемых таблеток [17-23]. Это обусловлено тем, что при использовании диспергируемых таблеток достигается наиболее высокий уровень всасывания амоксициллина и, следовательно, существенно уменьшается риск развития дисфункций кишечника. Кроме того, установлено, что АБ в виде диспергируемых таблеток являются более подходящей формой выпуска для тех препаратов, активные фармакологические субстанции которых не стабильны в воде [18-20]. Так, отмечено, что хранение АБ в виде суспензии, готовой для использования, особенно при несоблюдении рекомендуемой температуры, может приводить к существенному снижению концентрации АБ [18]. При этом концентрация амоксициллина тригидрата в суспензиях амоксициллина и амоксициллина/claveуланата к 3-4 суткам хранения при температуре 25 °C снижается до 73-85% от исходной, а claveулановой кислоты – до 52-90%. В то время как концентрации амоксициллина и claveулановой кислоты в составе диспергируемых таблеток стабильны при хранении, что и определяет возможность достижения терапевтического эффекта при использовании расчетной дозы [18-20]. Следует обратить внимание и на удобство использования диспергируемых таблеток, что связано с возможностью их растворения для приготовления суспензии непосредственно перед применением, а также отсутствием необходимости проглатывания таблетки целиком, что особенно важно в педиатрической практике [21]. Кроме того, использование АБ в виде суспензии, самостоятельно приготовленной из порошка родителями, увеличивает риск ошибок дозирования. Что может привести как к недостаточной эффективности лечения из-за уменьшения концентрации АБ в приготовленной суспензии, так и повысить риск неблагоприятных побочных реакций при увеличении содержания в ней АБ. Применение диспергируемых таблеток исключает возможность указанных ошибок дозирования, так как концентрация АБ в разовой дозе суспензии, приготовленной *ex tempore* из одной диспергируемой таблетки, строго соответствует его содержанию в указанной таблетке [22]. Принимая во внимание все представленные выше особенности различных форм выпуска пероральных АБ, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) при назначении АБ внутрь рекомендует использовать диспергируемые таблетки [23]. Амоксициллин/claveуланат в форме диспергируемых таблеток представлен, в частности, российским лекарственным препаратом Амоксициллин + Клавулановая кислота Экспресс. Препарат выпускается в рамках линейки АБ «Экспресс», которая включает в себя также препараты Азитромицин Экспресс, Амоксициллин Экспресс, Доксициклин Экспресс и Цефексим Экспресс.

Заключение

Внедрение в практику основных положений клинических рекомендаций, совместно разработанных Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов, Союзом педиатров России, Альянсом клинических химиотерапевтов и микробиологов, Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии и одобренных Минздравом России, позволят оперативно принимать адекватное решение при выборе

рациональной стартовой этиотропной терапии при указанных нозологических формах острых инфекций ВДП. Благодаря этому существенно снизится частота необоснованного применения антибактериальных препаратов у детей, что является одним из ключевых звеньев программы сдерживания глобального нарастания резистентности возбудителей к АБ. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с. https://www.rosпотребnadzor.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-_s-podpisu_.pdf. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2021. p 256 https://www.rosпотребnadzor.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-_s-podpisu_.pdf.]
- Лобзин Ю. В., Скрипченко Н. В., Волжанин В. М. Состояние и достижения в диагностике, терапии, реабилитации и профилактике инфекционных заболеваний у детей // Журнал инфектологии. 2019; 11(4), приложение 1. С. 5-28. [Lobzin Yu. V., Skripchenko N. V., Volzhannin V. M. State and achievements in diagnostics, therapy, rehabilitation and prevention of infectious diseases in children // Zhurnal infektologii. 2019; 11(4), prilozheniye 1. P. 5-28.]
- Острые инфекции дыхательных путей у детей. диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство / Под ред. Геппе Н. А. М.: МедКом-Про, 2018. 200 с. [Acute respiratory tract infections in children. Diagnosis, treatment, prevention: clinical guidelines / Pod red. Geppe N. A. M.: MedKom-Pro, 2018. P. 200.]
- RedBook: 2018. Report of the Committee on Infection Diseases. 31th ed. / Ed. D. W. Kimberlin, Brady M. T., Jackson M. A., Long S. S. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018.
- Яковлев С. В., Рафальский В. В., Сидоренко С. В., Спичак Т. В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике Евразийские клинические рекомендации. 2016 год // Справочник поликлинического врача. 2017; 01: 6-53. [Yakovlev S. V., Rafal'skiy V. V., Sidorenko S. V., Spichak T. V. i dr. Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice. Eurasian clinical guidelines. 2016 // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2017; 01: 6-53.]
- Заплатников А. Л., Гирина А. А., Леписева И. В. и др. К вопросу о рациональной терапии острых респираторных инфекций у детей в условиях растущей антибиотикорезистентности // Consilium medicum. Педиатрия. 2018; 4: 37-41. [Zaplatnikov A. L., Girina A. A., Lepiseva I. V. i dr. On the rational therapy of acute respiratory infections in children under conditions of growing antibiotic resistance // Consilium medicum. Pediatriya. 2018; 4: 37-41.]
- Roca I., Akova M., Baquero F. et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention // New Microbes and New Infections. 2015; 6: 22-29.
- Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2a. [WHO Global Strategy for Containing Antimicrobial Resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2a.]

Педиатрия

9. Федеральный закон № 489-ФЗ от 25 декабря 2018 г. «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций». <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201812250098?index=0&rangeSize=1>.
[Federal Law No. 489-FZ of December 25, 2018 «On Amendments to Article 40 of the Federal Law» On Compulsory Health Insurance in the Russian Federation" and the Federal Law «On the Basics of Health Protection of Citizens in the Russian Federation» on Clinical Recommendations.] <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201812250098?index=0&rangeSize=1>.]
10. Постановление Правительства Российской Федерации от 17 ноября 2021 г. № 1968 «Об утверждении Правил поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6-9 и 11 статьи 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202111190015>.
[Decree of the Government of the Russian Federation of November 17, 2021 No. 1968 «On approval of the Rules for the gradual transition of medical organizations to the provision of medical care based on clinical guidelines developed and approved in accordance with parts 3, 4, 6-9 and 11 of Article 37 of the Federal Law «On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation.» <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202111190015>.]
11. Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит). Клинические рекомендации. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации. КР306-2. М., 2021. <https://cr.minzdrav.gov.ru/>.
[Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis). Clinical guidelines. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. KP306-2. M., 2021. <https://cr.minzdrav.gov.ru/>.]
12. Острый средний отит. Клинические рекомендации. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации. КР314-2. М., 2021. <https://cr.minzdrav.gov.ru/>.
[Acute otitis media. Clinical guidelines. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. KP314-2. M., 2021. <https://cr.minzdrav.gov.ru/>.]
13. Острый синусит. Клинические рекомендации. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации. КР313-2. М., 2021. <https://cr.minzdrav.gov.ru/>.
[Acute sinusitis. Clinical guidelines. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation.. KP313-2. M., 2021. <https://cr.minzdrav.gov.ru/>.]
14. Болезни уха, горла и носа в детском возрасте: Национальное руководство / Под ред. М. Р. Богомильского, В. Р. Чистяковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 736 с.
[Diseases of the ear, nose and throat in childhood: National guidelines / Pod red. M. R. Bogomil'skogo, V. R. Chistyakoy. M.: GEOTAR-Media, 2008. P. 736.]
15. Андреева И. В., Стецюк О. У., Егорова О. А. Инфекции дыхательных путей в педиатрической практике: сложные ответы на простые вопросы // РМЖ. Мать и дитя. 2020; 3 (2): 105–111. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-105-111>.
[Andreyeva I. V., Stetsyuk O. U., Yegorova O. A. Respiratory tract infections in pediatric practice: complex answers to simple questions // RMJ. Mat' i ditya. 2020; 3 (2): 105–111. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-105-111>.]
16. Тулупов Д. А., Карпова Е. П. Антибактериальная терапия острых инфекций верхнего отдела дыхательных путей у детей // Медицинский Совет. 2018; (11): 58–62. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-58-62>.

[Tulupov D. A., Karpova Ye. P. Antibacterial therapy of acute infections of the upper respiratory tract in children // Meditsinskiy Sovet. 2018; (11): 58–62. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-58-62>.]

Сведения об авторах:

Гирина Асия Ахмедовна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии, педиатрии, с курсом иммунологии и аллергологии БУ ВО ХМАО-Югры Ханты-Мансийская ГМА; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; doctor_okb@mail.ru

Карпова Елена Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии им. проф. Б. В. Шевригина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1 стр. 1; edoctor@mail.ru

Тулупов Денис Андреевич, к.м.н., доцент кафедры детской оториноларингологии им. профессора Б. В. Шевригина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1 стр. 1; tulupov-rmapo@yandex.ru

Леписева Инга Владимировна, главный врач ГБУЗ ДРБ Республики Карелия; 185007, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, 58; drb@zdrav10.ru

Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неонатологии им. проф. В. В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии им. академика Г. Н. Сперанского, проректор по учебной работе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1 стр. 1; zaplatnikov@mail.ru

Information about the authors:

Asiya A. Girina, MD, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Pediatrics, with the course of Immunology and Allergology at the Budgetary Institution of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra Khanty-Mansi State Medical Academy; 40 Mira str., Khanty-Mansiysk, 28011, Russia; doctor_okb@mail.ru

Elena P. Karpova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B. V. Shevrigin at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; edoctor@mail.ru

Denis A. Tulupov, MD, Associate Professor of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B. V. Shevrigin at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; tulupov-rmapo@yandex.ru

Inga V. Lepiseva, Head physician of the State Budgetary Healthcare Institution Children's Republican Hospital of the Republic of Karelia; 58 Parkovaya str., Petrozavodsk, 185007, Russia; drb@zdrav10.ru

Andrey L. Zaplatnikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neonatology named after Professor V. V. Gavryushov, Professor at the Department of Pediatrics named after Academician G. N. Speransky, Vice-Rector for Academic Affairs of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; zaplatnikov@mail.ru

DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.006

Оригинальная статья / Original article

Роль фактора трилистника 3 в оценке влияния базисной терапии на состояние почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Л. В. Пленкина, ORCID: 0000-0001-8199-5721, lidia.plenkina@gmail.com

О. В. Симонова, ORCID: 0000-0002-6021-0486, simonova043@mail.ru

С. В. Попова, ORCID: 0000-0002-7413-3821, svetlana-wal@mail.ru

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России; 610098, Россия, Киров, ул. К. Маркса, 112

Резюме. Целью данного исследования была оценка влияния различных видов терапии на состояние почечного тубулоинтерстиция у пациентов с анкилозирующим спондилитом путем измерения уровня мочевой экскреции фактора трилистника 3 (TFF-3). Исследовались образцы мочи 50 пациентов (мужчины/женщины – 37/13) в возрасте 18 лет и старше с достоверным диагнозом «анкилозирующий спондилит» и отсутствием коморбидной патологии. Медиана возраста составила 39 [34; 56] лет, концентрации креатинина – 69 [60; 80] мкмоль/л, скорости клубочковой фильтрации – 105 [83; 119] мл/мин/1,73 м², альбуминурии – 4,8 [2,6; 7,2] мг/г. 52% пациентов получали нестероидные противовоспалительные препараты, 12% – базисные противовоспалительные препараты, 36% – генно-инженерные биологические препараты. Уровень TFF-3 измеряли с помощью иммуноферментного анализа. Полученные значения приводились к креатинину, измеренному в тех же порциях мочи. Расчет скорости клубочковой фильтрации осуществлялся по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Результаты сравнивались с сопоставимой по полу и возрасту группой контроля. Уровень TFF-3 у пациентов с анкилозирующим спондилитом был достоверно выше, чем в группе контроля, медианы составили 52,9 [15,9; 105,7] и 23,3 [1,9; 62,9] нг/ммоль соответственно ($p = 0,02$). Выраженность экскреции TFF-3 на фоне лечения исключительно нестероидными противовоспалительными препаратами достоверно отличалась от базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов, а также контроля: медианы составили 88,8 [30,5; 127,4], 8,4 [1,6; 16,1], 33,1 [20,6; 87,1], 23,3 [1,9; 62,9] нг/ммоль соответственно ($p = 0,04$). Уровень TFF-3 не коррелировал со скоростью клубочковой фильтрации и альбуминурей. Риск развития почечного повреждения на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами выше, чем при использовании базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов. Определение мочевой экскреции TFF-3 может увеличить потенциал традиционных способов верификации тубулоинтерстициального повреждения.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, тубулоинтерстициальный нефрит, хроническая болезнь почек, фактор трилистника 3, нестероидные противовоспалительные препараты, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты.

Для цитирования: Пленкина Л. В., Симонова О. В., Попова С. В. Роль фактора трилистника 3 в оценке влияния базисной терапии на состояние почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом // Лечащий Врач. 2022; 1 (25): 35-38. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.006

The role of trefoil factor-3 in assessing the influence of different types of therapy on kidney condition in patients with ankylosing spondylitis

Lidiya V. Plenkina, ORCID: 0000-0001-8199-5721, lidia.plenkina@gmail.com

Olga V. Simonova, ORCID: 0000-0002-6021-0486, simonova043@mail.ru

Svetlana V. Popova, ORCID: 0000-0002-7413-3821, svetlana-wal@mail.ru

Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 K. Marx Str., Kirov, 610027, Russia

Abstract. The aim was to evaluate the effect of different types of therapy on kidney tubulointerstitial tissue in patients with ankylosing spondylitis by measuring the urinary excretion level of trefoil factor 3 (TFF-3). Urine samples of 50 patients (male/female = 37/13) aged 18 years and older with a confirmed diagnosis of ankylosing spondylitis and no comorbid pathology were investigated. The median age was 39 [34; 56] years, serum creatinine was 69 [60; 80] mmol/l, glomerular filtration rate was 105 [83; 119] ml/min/1,73 m², albuminuria was 4,8 [2,6; 7,2] mg/g. 52% of patients received non-steroidal antiinflammatory drugs, 12% – disease-modifying anti-rheumatic drug, 36% – biologic medication. The TFF-3 level was measured using enzyme immunoassay. Obtained results were normalised to urinary creatinine concentration. The glomerular filtration rate was calculated using the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) equation. The results were compared to a gender and age matched controls. The level of TFF-3 in patients with AS was higher than in the control group, the medians were 52,9 [15,9; 105,7] and 23,3 [1,9; 62,9] ng/mmol respectively ($p = 0,02$). The TFF-3 excretion during non-steroidal antiinflammatory drugs therapy reliably differed from disease-modifying anti-rheumatic drug, biologic

medication and controls: the medians were 88,8 [30,5; 127,4], 8,4 [1,6; 16,1], 33,1 [20,6; 87,1], 23,3 [1,9; 62,9] ng/mmol, respectively ($p = 0,01$). TFF-3 levels did not correlate with glomerular filtration rate and albuminuria. The risk of tubulointerstitial damage with non-steroidal antiinflammatory drug therapy is higher compared with disease-modifying anti-rheumatic drug and biologic medication. Determining the TFF-3 urinary excretion level may improve diagnosis of renal tubulointerstitial alteration.

Keywords: ankylosing spondylitis, tubulointerstitial nephritis, chronic kidney disease, trefoil factor-3, non-steroidal antiinflammatory drugs, disease-modifying anti-rheumatic drug, biologic medication.

For citation: Plenkina L. V., Simonova O. V., Popova S. V. The role of trefoil factor-3 in assessing the influence of different types of therapy on renal condition in patients with ankylosing spondylitis // Lechaschi Vrach. 2022; 1 (25): 35-38. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.006

Aнкилозирующий спондилит (АС) – хроническое, прогрессирующее воспалительное заболевание преимущественно илеосакральных сочленений и позвоночника, которое у ряда больных может протекать одновременно с поражением энзезисов и периферических суставов [1]. В настоящее время в лечении данного заболевания используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). К препаратам первой линии относят НПВП [1]. Данный класс препаратов, как известно, обладает доказанным нефротоксическим действием. Этот побочный эффект может привести к развитию тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) с последующим формированием хронической недостаточности (ХН), которая значимо влияет на продолжительность и качество жизни пациентов. При своевременной отмене препарата возможна частичная или полная обратимость НПВП-нефропатии [2]. Поэтому выявление ранних признаков нефротоксичности НПВП является крайне важной задачей для любого клинициста.

Так как нефробиопсия является инвазивным методом, в настоящее время диагностика ТИН, как правило, осуществляется на основании анамнеза и лабораторных показателей при наличии стойкого мочевого синдрома (эритроцитурии/абактериальной лейкоцитурии/протеинурии не более 3 г/сутки), появлении микроальбуминурии/β2-микроглобулинурии, снижении снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/минуту [3]. Диагностическая ценность описанных маркеров весьма ограничена, так как они не являются специфичными для данного вида нефропатии, а β2-микроглобулин не стабилен при комнатной температуре и pH мочи < 6 [4].

Таким образом, существует потребность в новых биомаркерах, лишенных описанных недостатков, которые могли бы идентифицировать лиц с повышенным риском развития клинически развернутого токсического поражения почек. Одним из таких маркеров может быть фактор трилистника 3 (TFF-3), который экспрессируется в клетках проксимального, дистального канальцев и собирательного протока в ответ на их повреждение [5].

Целью данной работы было оценить состояние почечного тубулоинтерстиция у пациентов с АС на фоне различных видов терапии, используя определение мочевой экскреции TFF-3.

Материалы и методы исследования

Исследовались образцы мочи 50 пациентов (мужчины/женщины – 37/13) не моложе 18 лет с достоверным диагнозом АС, установленным по модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. и Критериям оценки Международного общества спондилоартрита (The

Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS, 2009) для аксиального спондилита, и отсутствием коморбидной патологии. Медиана возраста пациентов составила 39 [34; 56] лет, длительности суставного синдрома – 10 [7; 18] лет. HLA B27-позитивными были 64% пациентов. Большинство больных АС имели развернутую стадию заболевания. Активность оценивалась по индексу активности больного АС в ванне (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) и показателю активности АС – С-реактивному белку (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – C-reactive protein ASDASCRP). В качестве терапии использовались НПВП, сульфасалазин как представитель БПВП и ГИБП. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Группа контроля состояла из 36 практически здоровых добровольцев, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту ($p > 0,05$). Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие.

У всех были выполнены лабораторные тесты (клинический анализ крови и мочи, уровень креатинина, мочевины,

Таблица 1
Общая характеристика пациентов с АС [таблица составлена авторами] / General characteristics of patients with ankylosing spondylitis [table compiled by the authors]

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, п	37/13
Средний возраст, годы, Me [25%; 75%]	39 [34; 56]
Длительность суставного синдрома, годы, Me [25%; 75%]	10 [7; 18]
Стадия, п (%)	
ранняя	5 (10)
развернутая	26 (52)
поздняя	19 (38)
Форма, п (%)	
Аксиальная форма	27 (54)
АС с периферическими артритами	23 (46)
Активность, баллы, Me [25%; 75%]	
BASDAI	2,8 [1,9; 5,0]
ASDAS (CRP)	2,5 [1,6; 3,1]
Функциональный класс, п (%)	
1	3 (6)
2	9 (18)
3	33 (66)
4	5 (10)
HLA B27 +/ -, п	32/18
Терапия, п (%)	
НПВП	26 (52)
БПВП	6 (12)
ГИБ	18 (36)

АСТ, АЛТ, билирубин, СРБ сыворотки крови, СОЭ, HLA-B27, альбумин, креатинин мочи), УЗИ почек и мочевого пузыря, органов брюшной полости. По показаниям пациентам выполнялись экскреторная урография, гистологическое исследование слизистой оболочки желудка или прямой кишки на амилоид, в одном случае была выполнена нефробиопсия. СКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек).

ХБП констатировалась на основании выявления любых клинических маркеров повреждения почек на протяжении не менее 3 месяцев, маркеров необратимых структурных изменений органа, снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек [6]. TFF-3 определялся в разовой порции мочи. Микропробы мочи хранились при температуре минус 25 °C до проведения исследования. Уровень маркера измеряли с помощью иммуноферментного анализа, используя наборы ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) для человеческого TFF-3 (CloudClone Corp., USA). Полученные значения приводились к мочевой экскреции креатинина, измеренного в тех же порциях мочи по методу Поппера, основанному на реакции Яффе.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10. Соответствие нормальности распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поскольку распределение основной части параметров было отличным от нормального, для описания количественных переменных использованы методы непараметрической статистики с выражением данных в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й и 75-й процентили]). Для межгруппового сравнения количественных признаков двух независимых выборок применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни, для сравнения трех и более групп – критерий Краскела – Уоллиса. Для сравнения независимых совокупностей по качественным признакам использовался критерий χ^2 . Взаимосвязь количественных признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным < 0,05 [7].

Результаты

Медиана уровня креатинина в исследуемой группе составила 69 [60; 80] мкмоль/л, СКФ – 105 [83; 119] мл/мин/1,73 м², альбуминурии – 4,8 [2,6; 7,2] мг/г креатинина. Стойкий мочевой синдром был выявлен у 15 пациентов (30%):

в виде изолированной протеинурии – у 1 пациента, изолированной эритроцитурии – у 10 пациентов, сочетания протеинурии и эритроцитурии – у 4 пациентов. ХБП была констатирована у 17 человек (34%). Уровень TFF-3 у пациентов с АС был достоверно выше, чем в группе контроля, медианы составили 52,9 [15,9; 105,67] и 23,3 [1,9; 62,9] нг/ммоль креатинина соответственно ($p = 0,02$). Лабораторные показатели пациентов на фоне различных видов терапии представлены в табл. 2.

Диапазон значений TFF-3 у пациентов с АС был от 0,0 до 414,8 нг/ммоль креатинина, в группе контроля – от 0,0 до 78,6 нг/ммоль креатинина. Выявлена корреляция маркера с активностью заболевания по BASDAI ($r_s = 0,32$, $p < 0,05$) и ASDAS ($r_s = 0,33$, $p < 0,05$). Уровень TFF-3 не зависел от пола, возраста, длительности АС, не коррелировал с СКФ и альбуминурией ($p > 0,05$). Также не было выявлено статистически значимого отличия значений TFF-3 между пациентами с ХБП и без ХБП. Мочевой синдром в виде эритроцитурии/протеинурии не ассоциировался с тем или иным видом терапии.

Обсуждение

НПВП – группа препаратов, значение которой в ревматологии трудно переоценить. В частности, при АС они не только купируют болевой синдром и уменьшают воспаление, но и замедляют прогрессирование заболевания [8]. К сожалению, данные препараты не лишены побочных эффектов, одним из которых является нефротоксичность. Она реализуется через блокаду синтеза почечных простагландинов, регулирующих почечную гемодинамику и влияющих на перитубулярный кровоток, препятствуя вазоконстрикторному эффекту норадреналина и ангиотензина II [9]. Результатом является развитие хронического абактериального недеструктивного воспаления почечной стромы и канальцевого аппарата [10]. В ответ на повреждение происходит активация целого ряда процессов, направленных на регенерацию. Одним из факторов, участвующих в восстановлении канальцевого эпителия, является TFF-3. Его защитная функция реализуется за счет многочисленных механизмов, включая реституцию, антиапоптотические эффекты, модуляцию дифференцировки, иммунного ответа и воспалительных процессов [11-14]. В проведенных ранее исследованиях уровень TFF-3 был намного выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью по сравнению с контролем [15], его уровень также изменялся в ходе острого почечного повреждения токсического генеза [16].

Наше исследование показало, что уровень мочевой экскреции TFF-3 на фоне терапии НПВП был достоверно выше по

Таблица 2

Лабораторные показатели пациентов на фоне различных видов терапии, Me [25-й и 75-й процентили] [таблица составлена авторами] / Laboratory indicators of patients on the background of various types of therapy, Me [25th and 75th percentiles] [table compiled by the authors]

Показатель	НПВП, n = 26	БПВП, n = 6	ГИБП, n = 18	Контроль, n = 36	p
Креатинин, мкмоль/л	73 [65; 90]	62 [57; 76]	62 [56; 76]	67 [61; 71]	$p = 0,02$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	91 [78; 118]	108 [94; 127]	112 [95; 121]	114 [101; 123]	$p = 0,09$
МАУ, мг/г	4,3 [2,5; 7,2]	5,9 [0,5; 12,2]	4,5 [2,9; 6,7]	2,5 [1,7; 3,9]	$p = 0,09$
TFF-3, пг/мл	846,9 [454,7; 1412,0]	116,6 [38,2; 180,6]	295,2 [217,4; 854,5]	164,8 [27,0; 613,7]	$p = 0,03$
TFF-3, нг/ммоль креатинина	88,8 [30,5; 127,4]	8,4 [1,6; 16,1]	33,1 [20,6; 87,1]	23,3 [1,9; 62,9]	$p = 0,04$

Уронефрология

сравнению с другими видами терапии и контролем. Причем значения выше рассчитанных референтных наблюдались в 40% случаев. Это может свидетельствовать о том, что у данной категории пациентов активированы процессы регенерации тубулоинтерстиция на фоне повреждения, индуцированного НПВП. У наших пациентов повышенный уровень TFF-3 не ассоциировался ни с эритроцитурией, ни с протеинурией, в связи с чем можно предположить отсутствие у них достоверной связи мочевого синдрома с ТИН. В свою очередь имеющиеся изменения в анализах мочи вероятнее всего являются проявлением IgA-нефропатии или начальных стадий амилоидоза. Более низкие значения маркера у пациентов на фоне терапии сульфасалазином по сравнению с контролем требуют уточнения в связи с малочисленностью этой группы.

Выводы

Полученные нами данные позволяют предположить, что повреждение тубулоинтерстиция, даже при отсутствии признаков ХБП, наблюдается примерно у трети пациентов с АС. Причем риск развития этого повреждения на фоне терапии НПВП более высок по сравнению с лечением сульфасалазином и ГИБП. Таким образом, определение уровня мочевой экскреции TFF-3 может увеличить потенциал традиционных способов верификации почечного повреждения и тем самым представлять определенный интерес для диагностики ранних стадий нефропатий, связанных с поражением тубулоинтерстициального компартмента. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Ревматология. Российские клинические рекомендации / Под ред. акад. РАМН Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
[Rheumatology. Russian clinical guidelines. / Pod red. akad. RAMN Ye. L. Nasonova M.: GEOTAR-Media, 2019. (In Russ.)]
- Нефрология. Руководство для врачей / Под ред. И. Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. С. 68-72.
[Nephrology. A guide for doctors. / Pod red. I. Ye. Tareyevoy. M.: Medicina, 2000. P. 68-72 (In Russ.)]
- Нефрология. Клинические рекомендации / Под ред. Е. М. Шилова, А. В. Смирнова, Н. Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С 490-501.
[Nephrology. Clinical guidelines. / Pod red. Ye. M. Shilova, A. V. Smirnova, N. L. Kozlovskoy. M.: GEOTAR-Media, 2019. P. 490-501 (In Russ.)]
- Gobe G. C., Coombes J. S., Fassett R. G., Endre Z. H. Biomarkers of drug-induced acute kidney injury in the adult // Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2015; 11 (11): 1683-1694.
DOI: 10.1517/17425255.2015.1083011.
- Rinnert M., Hinz M., Buhtz P. et al. Synthesis and localization of trefoil factor family (TFF) peptides in the human urinary tract and TFF2 excretion into the urine // Cell Tissue Res. 2010; 339 (3): 639-647. DOI: 10.1007/s00441-009-0913-8.
- Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А., Каюков И. Г., Бобкова И. Н., Швецов М. Ю., Цыгин А. Н., Шутов А. М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. 2012; 16 (1): 89-115.
[Smirnov A. V., Shilov E. M., Dobronravov V. A., Kayukov I. G., Bobkova I. N., Shvetsov M. Yu., Cygin A. N., Shutov A. M. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention

and treatment approaches // Nefrologiya. 2012; 16 (1): 89-115. (In Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115.

- Халафян А. А. Современные статистические методы медицинских исследований. М.: ЛКИ, 2008.
[Modern statistical methods of medical research. Khalafyan A. A. M.: LKI, 2008. (In Russ.)]
- Wanders A., Heijde D. V., Landewé R., Béhier J. M., Calin A., Olivier I., Zeidler H., Dougados M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial // Arthritis Rheum. 2005; 52 (6): 1756-1765.
DOI: 10.1002/art.21054.
- Чельцов В. В. НПВС-нефропатия // Клиническая нефрология. 2011; 5: 17-23.
[Cheltsov V. V. NSAIDs associated nephropathy // Klinicheskaya nefrologiya. 2011; 5: 17-23. (In Russ.)]
- Шишкин А. Н. Аналгетическая нефропатия: скрытая угроза // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2003; 2: 28-31.
[Shishkin A. N. Analgesic Nephropathy: The Hidden Threat // Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti. 2003; 2: 28-31. (In Russ.)]
- Hoffmann W. Trefoil factor family (TFF) peptides and chemokine receptors: a promising relationship // J Med Chem. 2009; 52: 6505-6510.
DOI: 10.1021/jm9008136.
- Hoffmann W. TFF (trefoil factor family) peptides. In: Kastin A. J., editor. Handbook of Biologically Active Peptides. San Diego: Elsevier; 2006: 1147-1154. DOI: 10.1007/s00018-005-5481-9.
- Hoffmann W. Trefoil factors TFF (trefoil factor family) peptide-triggered signals promoting mucosal restitution // Cell Mol Life Sci. 2005; 62 (24): 2932-2938. DOI: 10.1007/s00018-005-5481-9.
- Bonventre J. V. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure // J Am Soc Nephrol. 2003; 14 (1): 55-61.
DOI: 10.1097/01.asn.0000067652.51441.21.
- Astor B. C., Köttgen A., Hwang S. J., Bhavsar N., Fox C. S., Coresh J. Trefoil factor 3 predicts incident chronic kidney disease: a case-control study nested within the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // Am J Nephrol. 2011; 34 (4): 291-297. DOI: 10.1159/00030699.
- Huang J. X., Blaskovich M. A., Cooper M. A. Cell- and biomarker-based assays for predicting nephrotoxicity // Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2014; 10 (12): 1621-1635. DOI: 10.1517/17425255.2014.967681.

Сведения об авторах:

Пленкина Лидия Владимировна, аспирант по направлению «Клиническая медицина» ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России; 610098, Россия, Киров, ул. К. Маркса, 112; lidia.plenkina@gmail.com

Симонова Ольга Викторовна, д.м.н., заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России; 610098, Россия, Киров, ул. К. Маркса, 112; simonova043@mail.ru

Попова Светлана Валентиновна, ассистент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России; 610098, Россия, Киров, ул. К. Маркса, 112; svetlana-wal@mail.ru

Information about the authors:

Lidiya V. Plenkina, PhD student in the direction of «Clinical Medicine» at the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 K. Marx Str., Kirov, 610027, Russia; lidia.plenkina@gmail.com

Olga V. Simonova, Dr. of Sci. (Med.), Head at Department of Hospital Therapy at the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 K. Marx Str., Kirov, 610027, Russia; simonova043@mail.ru

Svetlana V. Popova, Assistant at the Department of Microbiology at the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 K. Marx Str., Kirov, 610027, Russia; svetlana-wal@mail.ru

DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.007

Клинический случай / Clinical case

Неклассический случай проявления мочекаменной болезни

М. В. Тимин, ORCID: 0000-0001-5311-2047, *mikhail.timin.1971@mail.ru*

О. В. Симонова, ORCID: 0000-0002-6021-0486, *simonova043@mail.ru*

Е. Н. Сухих, ORCID: 0000-0002-0194-3698, *kat.suhih2015@yandex.ru*

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России; 610098, Россия, Киров, ул. К. Маркса, 112

Резюме. В общей структуре патологии почек мочекаменная болезнь занимает второе место по встречаемости после воспалительных заболеваний. Мочекаменная болезнь в клинике обычно проявляется симптомами, обусловленными нарушением пассажа мочи по мочевыводящим путям. Классическим проявлением мочекаменной болезни является почечная колика – внезапно возникший приступ сильных болей в поясничной области, обусловленный нарушением оттока мочи от почки. Достаточно редко мочекаменная болезнь проявляется расстройствами мочеиспускания, вплоть до острой задержки мочи, которые обусловлены миграцией конкремента в мочеиспускательный канал. В данной статье приведен клинический пример неклассического проявления мочекаменной болезни пациента, поступившего первично с жалобами на учащенное мочеиспускание, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, эпизодами гематурии, что после дообследования привело к постановке неточного диагноза и выписке больного на амбулаторное лечение. Через 4 дня у пациента развились клиника острой задержки мочи, сопровождающаяся болевым синдромом и лихорадкой. Выставлен диагноз: острый обтурационный пиелонефрит, мочекаменная болезнь, камень мембранных отделов уретры, острая задержка мочи. На фоне цистостомического дренажа проводилось стандартное лечение пиелонефрита, в последующем выполнена оптическая контактная литотрипсия камня уретры. Таким образом, важно тщательно проводить дифференциальный диагноз у больных с симптомами нижних мочевых путей, помнить об их неспецифическом характере и о редких случаях, которые в том числе могут быть обусловлены миграцией конкремента в мочеиспускательный канал. Длительное нарушение оттока мочи по мочевыводящим путям может служить причиной развития воспалительного процесса в почках, необратимой потери их функциональной способности и даже гибели пациента. По этой причине важно тщательно проводить дифференциальный диагноз у больных с симптомами нижних мочевых путей, помнить об их неспецифическом характере и редких случаях, которые в том числе могут быть обусловлены миграцией конкремента в мочеиспускательный канал.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, нарушение оттока мочи, миграция конкремента, пиелонефрит, цистостомия, литотрипсия.

Для цитирования: Тимин М. В., Симонова О. В., Сухих Е. Н. Неклассический случай проявления мочекаменной болезни // Лечащий Врач. 2022; 1 (25): 39-41. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.007

Nonclassical case of manifestation of urolithiasis

Mikhail V. Timin, ORCID: 0000-0001-5311-2047, *mikhail.timin.1971@mail.ru*

Olga V. Simonova, ORCID: 0000-0002-6021-0486, *simonova043@mail.ru*

Ekaterina N. Sukhikh, ORCID: 0000-0002-0194-3698, *kat.suhih2015@yandex.ru*

Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 K. Marx Str., Kirov, 610027, Russia

Abstract. In the general structure of kidney pathology, urolithiasis is the second most common after inflammatory diseases. Urolithiasis in the clinic is usually manifested by symptoms caused by a violation of the passage of urine through the urinary tract. The classic manifestation of urolithiasis is renal colic – a sudden attack of severe pain in the lumbar region, caused by impaired outflow of urine from the kidney. Rarely enough, urolithiasis manifests itself as urinary disorders, up to acute urinary retention, which are caused by the migration of calculus into the urethra. This article provides a clinical example of a nonclassical manifestation of urolithiasis in a patient who was admitted primarily with complaints of frequent urination, a feeling of incomplete emptying of the bladder, episodes of hematuria, which, after further examination, led to an inaccurate diagnosis and discharge of the patient for outpatient treatment. After 4 days, the patient developed a clinical picture of acute urinary retention, accompanied by pain and fever. Diagnosed with acute obstructive pyelonephritis, urolithiasis, stone of the membranous urethra, acute urinary retention. On the background of cystostomy drainage, the standard treatment of pyelonephritis was carried out, followed by optical contact lithotripsy of the urethral stone. Thus, it is important to carefully carry out a differential diagnosis in patients with symptoms of the lower urinary tract, to remember their nonspecific nature and about rare cases, which, among other things, may be caused by the migration of calculus into the urethra. Prolonged disturbance of the outflow of urine

through the urinary tract can cause the development of an inflammatory process in the kidneys, irreversible loss of their functional ability and even death of the patient. For this reason, it is important to carefully carry out a differential diagnosis in patients with symptoms of the lower urinary tract, to remember their nonspecific nature and rare cases, which, among other things, may be caused by the migration of calculus into the urethra.

Keywords: urolithiasis disease, violation outflow of urine, calculus migration, pyelonephritis, cystostomy, lithotripsy.

For citation: Timin M. V., Simonova O. V., Sukhikh E. N. Nonclassical case of manifestation of urolithiasis // Lechaschi Vrach. 2022; 1 (25): 39-41. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.007

В структуре общей заболеваемости различные виды патологии почек и мочевыводящих путей составляют 14,8%, причем ведущей патологией служат воспалительные заболевания [1]. Второе место по распространенности занимает мочекаменная болезнь (МКБ) [2]. Это полиэтиологическое заболевание характеризуется образованием камня или камней в почках или мочевыводящих путях. МКБ встречается не менее чем у 3% населения земного шара, составляя в эндемичных зонах до 20-25% [3]. В настоящее время МКБ – одно из наиболее активно прогрессирующих заболеваний. Заболеваемость МКБ в России за последние 10 лет возросла на 29,9% [4].

МКБ обычно проявляется симптомами, обусловленными нарушением пассажа мочи по мочевыводящим путям [5]. Классическим проявлением МКБ считается почечная колика – внезапно возникший приступ сильных болей в поясничной области, обусловленный нарушением оттока мочи от почки [6]. Достаточно редко МКБ проявляется расстройствами мочеиспускания вплоть до острой задержки мочи, которые обусловлены миграцией конкремента в мочеиспускательный канал.

Клинический случай

Пациент Л., 45 лет, 11 января 2021 г. обратился за помощью к урологу поликлиники с жалобами на учащенное, ургентное мочеиспускание, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, эпизоды гематурии. Больным себя считает в течение 5-6 дней. Вышеописанные жалобы появились без видимой причины, пациент отметил постепенное нарастание симптомов по частоте и выраженности. До момента обращения самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные препараты, отмечая кратковременный положительный эффект.

Из особенностей анамнеза жизни: сахарный диабет (СД) 2 типа, легкое течение, компенсация. В 2013 г. выполнена трепанация черепа по поводу травматического повреждения, в настоящее время отмечаются редкие эпилептические приступы.

При объективном осмотре состояние удовлетворительное. Положение активное. Температура 36,7 °C. Ожирение 2-й ст. (вес – 115, рост – 170 см, ИМТ – 39,8). Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания – 16 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, артериальное давление – 140/90, пульс – 64 в мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Почки не пальпируются, пальпация в их проекции безболезненная. Мочевой пузырь перкуторно

выступает на 1 см от лонного сочленения. Наружные половые органы развиты по мужскому типу, не изменены.

Per rectum: простата умеренно увеличена, тестоватой консистенции, междолевая борозда сглажена, пальпация умеренно болезненная.

Трансабдоминальное УЗИ почек, мочевого пузыря простаты от 11 января 2021 г.: гиперэхогенное образование 0,6 см нижней чашечки левой почки, пиелоэктазия слева (лоханка – 20 × 30 мм). Простата – объем 49 см³, объем остаточной мочи (ООМ) – 100 мл, диффузные изменения предстательной железы.

На основании жалоб, данных анамнезов, объективного осмотра и имеющихся изменений УЗ-картины органов мочеполовой системы пациенту установлен диагноз: хронический простатит, обострение, МКБ, камень нижней чашечки левой почки, пиелоэктазия слева. Рекомендована амбулаторная терапия по поводу основного диагноза: фторхинолон 3-го поколения, α-адреноблокатор *per os*, ферментный препарат *per rectum*.



Рис. Обзорная рентгенография мочевыводящих путей пациента Л. [данные получены авторами] / Overview radiography of the urinary tract of patient L. [data obtained by the authors]

С 11 по 15 января 2021 г. пациент, получая рекомендованную терапию, отмечает появление лихорадки до 38,0 °C с ознобом по вечерам, затруднения при мочеиспускании вплоть до выделения мочи по каплям, появление ноющих болей в надлобковой и поясничных областях. 15.01.2021 г. самостоятельно обращается за помощью в экстренное урологическое отделение больницы скорой медицинской помощи.

Осмотр в урологическом отделении 15.01.2021 г. Температура 37,5 °C. Живот мягкий, болезненный в надлобковой области, где пальпируется увеличенный мочевой пузырь (+4-5 см от лона). Пальпация в проекции почек безболезненная. Симптом поколачивания слабо положительный с обеих сторон. *Per rectum*: простата умеренно увеличена, тестоватой консистенции, междоловая борозда склажена. Пальпация чувствительная.

Общий анализ крови от 15.01.2021 г.: эритроциты – $5,4 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 136 г/л, лейкоциты – $16,2 \times 10^9/\text{л}$. Биохимический анализ крови: креатинин – 143 мкмоль/л, мочевина – 10,1 ммоль/л.

УЗИ от 15.01.2021 г.: двусторонняя пиелоэктазия (лоханки – до 20-30 мм). Диффузные изменения простаты. ООМ – 600 мл.

Обзорная рентгенография мочевыводящих путей от 15.01.2021 г.: гиперэхогенная тень, подозрительная на конкремент до 1,5 см, в проекции мембранных отделов уретры (рис.).

Пациент госпитализирован в экстренное урологическое отделение с диагнозом: острый обтурационный пиелонефрит, МКБ, камень мембранных отделов уретры, острая задержка мочи, СД 2 типа, легкое течение, компенсация.

Попытка проведения уретрального катетера безуспешна (непреодолимое препятствие в «задней» уретре). Выполнена троакарная цистостомия. На фоне цистостомического дrenaжа проводилось стандартное лечение пиелонефрита.

В послеоперационном периоде без осложнений. Выписан 21.01.2021 г. с надлобковым дренажем. 18.02.2021 г. – повторная госпитализация в урологическое отделение больницы скорой медицинской помощи. Выполнена оптическая контактная литотрипсия камня уретры (фрагменты удалены), оптическая ревизия верхних мочевыводящих путей с двух сторон (патологии не выявлено). Надлобковый дренаж удален, восстановлено самостоятельное мочеиспускание.

Таким образом, нетипичное проявление МКБ у данного пациента способствовало несвоевременной постановке клинического диагноза и неверной лечебной тактике ведения больного после первичного обращения. Между тем известно, что длительное нарушение оттока мочи по мочевыводящим путям может служить причиной развития воспалительного процесса в почках, необратимой потери их функциональной способности и даже гибели пациента. Поэтому важно тщательно проводить дифференциальный диагноз у больных с симптомами нижних мочевых путей, помнить об их неспецифическом характере и редких случаях, которые могут быть обусловлены миграцией конкретного конкремента в мочеиспускательный канал. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Щепин О. П., Тишук Е. А. Современное состояние и тенденции заболеваемости населения Российской Федерации // Здравоохранение Российской Федерации. 2001; 6: 3-7.
[Shchepin O. P., Tishuk Ye. A. Current state and trends in morbidity in the population of the Russian Federation // Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii. 2001; 6: 3-7.]
- Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis: an update // Clin Cases Miner Bone Metab. 2008; 5 (2): 101-106.
- Fisang C., Anding R., Muller S. C. et al. Urolithiasis – an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge // Dtsch Arztebl Int. 2015; 112 (6): 83-91.
- Аполихин О. И., Сивков А. В., Комарова В. А. и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации // Экспериментальная и клиническая урология. 2018; 4: 4-14.
[Apolikhin O. I., Sivkov A. V., Komarova V. A. i dr. The incidence of urolithiasis in the Russian Federation // Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2018; 4: 4-14.]
- Strohmaier W. Epidemiologie und Pathogenese der Urolithiasis // Die Urologie. Part of the series Springer Reference Medizin. 2016: 473-478.
- Назаров Т. Х., Ахмедов М. А., Рычков И. В. и др. Мочекаменная болезнь: этиопатогенез, диагностика и лечение // Андрология и генитальная хирургия. 2019; 20 (3): 43-51.
[Nazarov T. Kh., Akhmedov M. A., Rychkov I. V. i dr. Urolithiasis: etiopathogenesis, diagnosis and treatment // Andrologiya i genital'naya khirurgiya. 2019; 20 (3): 43-51.]

Сведения об авторах:

Тимин Михаил Викторович, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России; 610098, Россия, Киров, ул. К. Маркса, 112;
mikhail.timin.1971@mail.ru

Симонова Ольга Викторовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России; 610098, Россия, Киров, ул. К. Маркса, 112;
simonova043@mail.ru

Сухих Екатерина Николаевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России; 610098, Россия, Киров, ул. К. Маркса, 112; kat.suhih2015@yandex.ru

Information about the authors:

Mikhail V. Timin, MD, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery at the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 K. Marx Str., Kirov, 610027, Russia; mikhail.timin.1971@mail.ru

Olga V. Simonova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy at the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 K. Marx Str., Kirov, 610027, Russia; simonova043@mail.ru

Ekatерина N. Sukhikh, MD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy at the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 K. Marx Str., Kirov, 610027, Russia; kat.suhih2015@yandex.ru

Роль лептина как биомаркера раннего повреждения почек у больных с ожирением

М. С. Исламова¹, ORCID 0000-0001-6796-4507, malikaislamova1988@gmail.com

М. А. Сабиров^{2, 3}, ORCID: 0000-0002-4368-8162, maksud1975@mail.ru

К. М. Даминова², ORCID: 0000-0002-6955-7064, d_kamola82@mail.ru

¹ ТМА; 100109, Узбекистан, Ташкент, ул. Фараби, 2

² Ташкентский ГСИ; 100047, Узбекистан, Ташкент, ул. Тараккиёт, 103

³ РСПНМЦНиТП; 100194, Узбекистан, Ташкент, ул. Янги Шахар, 9

Резюме. Поражение почек при ожирении является сложным многофакторным процессом, который представляет собой целый каскад механизмов. Особая роль в этой цепи отведена гормону жировой ткани – лептину. Роль этого гормона как биомаркера повреждения почек у больных ожирением явилась нашим научным интересом. Нами проведено клиническое исследование 110 пациентов, находившихся на лечении в отделении амбулаторного звена Центральной консультативно-диагностической поликлиники № 1 г. Ташкента, которые были поделены на 2 группы: I группа (n = 55) – больные ожирением и хронической болезнью почек; II группа (n = 55) – больные ожирением без хронической болезни почек. В группу контроля вошли практически здоровые добровольцы, относящиеся к той же возрастной группе, не имеющие артериальной гипертонии и абдоминального ожирения. В анализируемых группах пациентов представлены данные оценки функционального состояния почек, определена роль лептина в прогрессировании их повреждения у больных с ожирением, у которых отмечены более выраженные функциональные изменения в почках (микроальбуминурия, повышение уровня лептина, снижение скорости клубочковой фильтрации). В исследовании было установлено, что у пациентов с ожирением, не имеющих рутинных клинико-лабораторных данных за почечное повреждение, выявляется микроальбуминурия в первой группе ожирения с хронической болезнью почек – 41,7 ± 1,68 мг/л, а в группе контроля – 15,3 ± 0,85 мг/л. На основании полученных данных расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD EPI 2011 г. (мл/мин/1,73 м²) у пациентов с ожирением предпочтителен, так как выявляемость поражения почек больше у больных, требующих специального обследования, коррекции терапии и динамического наблюдения. Выявлено, что микроальбуминурия и лептин являются одними из ранних маркеров поражения почек при ожирении. В группе пациентов с ожирением и хронической болезнью почек уровни лептина и инсулина в плазме крови были достоверно выше. Корреляционные взаимосвязи между уровнем лептина, микроальбуминурией, а также показателями липидного и углеводного обмена выявлены у больных ожирением в сочетании с хронической болезнью почек. Применение в клинической практике определения показателей углеводного, липидного обмена, индекса инсулино-резистентности и сывороточного лептина является перспективой для диагностики ренального поражения при ожирении.

Ключевые слова: ожирение, хроническая болезнь почек, лептин, скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия.

Для цитирования: Исламова М. С., Сабиров М. А., Даминова К. М. Роль лептина как биомаркера раннего повреждения почек у больных с ожирением // Лечебный Врач. 2022; 1 (25): 42-45. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.008

The role of leptin as a biomarker of early kidney damage in obese patients

Malika S. Islamova¹, ORCID: 0000-0001-6796-4507, malikaislamova1988@gmail.com

Maksud A. Sabirov^{2, 3}, ORCID 0000-0002-4368-8162, maksud1975@mail.ru

Kamola M. Daminova², ORCID: 0000-0002-6955-7064, d_kamola82@mail.ru

¹ Tashkent Medical Academy; 2 Farabi str., Tashkent, 100109, Uzbekistan

² Tashkent State Dental Institute; 103 Tarakkiet str., Tashkent, Uzbekistan, 100047

³ Republican Specialised Scientific and Practical Medical Centre for Nephrology and Kidney Transplantation; 9 Yangi Shahar str., Tashkent, 100194, Uzbekistan

Abstract. The defeat of the kidneys during obesity is a complex multifactor process, which is a whole cascade of mechanisms. A special role in this chain is given to leptin a hormone fatty tissue. The role of this hormone as a biomarker damage to the kidneys in obese patients was our scientific interest. A clinical study of 110 patients treated in the outpatient department of the Central Consultative and Diagnostic Polyclinic No. 1 of Tashkent city was conducted, divided into 2 groups: group I (n = 55) – patients with obesity and chronic kidney disease; group II (n = 55) – patients with obesity without chronic kidney disease. The control group included practically healthy volunteers from among patients and hospital staff belonging to that age group who do not have hypertension and abdominal obesity. The paper presents data on the evaluation of the functional state of the kidneys in the analyzed groups, the role of leptin in the progression of

renal dysfunction in obese patients is determined. It was noted that in obese patients, there are more pronounced functional changes in the kidneys (microalbuminuria, increased leptin levels, decreased glomerular filtration rate). The study found that in patients with obesity that do not have routine clinical laboratory data for renal damage, microalbuminuria is detected in the 1st obesity group with chronic kidney disease $41,7 \pm 1,68$ mg/l, and in the control group $15,3 \pm 0,85$ mg/l. Based on the data obtained, the calculation of the glomerular filtration rate according to the chronic kidney disease EPI 2011 formula. (ml/min/1,73 m²) in obesity patients are preferable, since the detection of kidney lesion is greater in patients requiring a special examination, correction of therapy and dynamic observation. It has been shown that microalbuminuria and leptin are among the early markers of kidney damage in obesity. The levels of leptin, plasma insulin and microalbuminuria are significantly higher in obese patients. In patients with obesity in combination with nephropathy, significant correlations between the level of leptin, microalbuminuria and lipid and carbohydrate metabolism were revealed. Application in the clinical practice of determining the level of carbohydrate, lipid exchange indicators, insulin resistance index and serum leptin is a perspective for diagnosing a renal lesion during obesity.

Keywords: obesity, chronic kidney disease, leptin, glomerular filtration rate, microalbuminuri.

For citation: Islamova M. S., Sabirov M. A., Daminova K. M. The role of leptin as a biomarker of early kidney damage in obese patients // Lechaschi Vrach. 2022; 1 (25): 42-45. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.008

Проблема ожирения в последние годы приковывает внимание широкого круга специалистов. Распространенность этого многофакторного заболевания, связанного с избыточным накоплением жировой ткани в организме, во всех возрастных группах неуклонно растет по данным Наблюдательного совета по национальному здоровью и питанию (NHANES) [1, 2]. Все больше появляется сведений о том, что почки, наряду с сердечно-сосудистой системой, являются уязвимыми органами-мишенями при ожирении, а необратимый процесс изменения в них возникает даже в отсутствие артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) 2 типа или при компенсации этих состояний [2]. Так, рост индекса массы тела (ИМТ) на 10% увеличивает вероятность стойкого уменьшения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в 1,27 раза [3, 4].

При абдоминальном ожирении происходит активная продукция и секреция адипоцитами адипокинов – активных медиаторов, которые оказывают повреждающее действие на почечную ткань и способствуют формированию и прогрессированию ассоциированной с ожирением хронической болезни почек (ХБП).

К подобным медиаторам поражения органов-мишеней, в том числе и почки, относится лептин. У больных ожирением развивается резистентность к лептину, что ведет к его гиперпродукции. В свою очередь избыток этого гормона оказывает повреждающее воздействие на сосудистую стенку, миокард, а также почечную ткань. Лептин является индуктором почечного фиброгенеза, который достигается путем активации экспрессии трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) и рецепторов к нему на мембранах мезангиоцитов и эндотелиоцитов. Последние приобретают способность экспрессировать ТФР- β , который является одним из составляющих индуцируемой лептином эндотелиальной дисфункции (ЭД). У больных ожирением ЭД носит генерализованный характер, что имеет существенное значение в патогенезе почечного поражения [2, 5]. Критически значимо, что описанные механизмы протекают длительно и бессимптомно, при этом прогрессирование ХБП при ожирении может привести к терминальной стадии и инвалидизации. Методы диагностики, используемые в современной нефрологии для выявления ХБП при ожирении на раннем этапе, ограничены или малоизучены. Все это и послужило причиной исследования этой проблемы в нашей работе.

Целью данного исследования было изучить роль лептина как биомаркера раннего повреждения почек у больных ожирением.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 110 пациентов с ожирением (ИМТ более 30 кг/м²). I группа была представлена 55 больными ожирением с ХБП, II группа состояла из пациентов с ожирением без ХБП. Группу сравнения составили 20 практически здоровых лиц с ИМТ до 25 кг/м². В исследование не включали пациентов с вторичными формами АГ, больных с АГ II-III ст. и СД.

Всем было проведено общеклиническое и лабораторное обследование. Уровни липидов, глюкозы плазмы крови, креатинина, мочевины, С-реактивного белка определяли стандартными биохимическими методами. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле: масса тела (кг)/рост (м²). Индекс инсулинорезистентности (IR-HOMA) рассчитывался по формуле $I \times G/22,5$ (I – концентрация инсулина, G – глюкозы). СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI мл/мин/1,73 м². Степень снижения СКФ оценивали в соответствии с рекомендациями 2011 г. Концентрацию микроальбуминурии (МАУ) определяли в утренней порции мочи. Уровни инсулина, лептина определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием соответствующих наборов реагентов «ELISA Micro-Albumin Orgente cvb» (Германия), «DBC» (Канада).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 7.0 Rus. Оценивая данные с нормальным распределением, использовали t-критерий Стьюдента. Данные с ненормальным распределением представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Для сравнения несвязанных выборок по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия между выборками считали достоверными при значении для $p < 0,05$. Связь признаков оценивали при помощи регressiveного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Основная (первая) группа и группа сравнения не различались по возрасту и полу. Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) не была выявлена

Уронефрология

у всех пациентов. Характеристики по группам наблюдения представлены в табл. 1. При анализе средних показателей объема талии (ОТ) во всех группах наблюдения выявлен повышенный ОТ, равный в I группе – $113,1 \pm 0,99$ см, в группе контроля – $83,9 \pm 1,19$ см. Пациенты основной группы отличались повышенным уровнем холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и глюкозы по сравнению с группой сравнения.

На основании проведенных расчетов СКФ по формуле CKD EPI 2011 г. (мл/мин/1,73 м²) можно утверждать, что для пациентов с ожирением характерно снижение данного показателя. При распределении по стадиям ХБП в соответствии с СКФ выявлена обратная корреляционная связь между ИМТ и стадией ХБП: чем выше ИМТ, тем ниже стадии ХБП. По результатам исследования у большего количества больных основной группы отмечены нарушения функции почек. Показатели креатинина крови у больных I группы превышали данные группы сравнения, составив $120,7 \pm 2,18$ и $65,4 \pm 1,39$ мкмоль/л соответственно (табл. 1).

Установлены корреляции между величиной ОТ и уровнем диастолического АД (ДАД; $r = 0,41$; $p = 0,03$), ТГ ($r = 0,34$; $p = 0,03$), ЛПОНП ($r = 0,5$; $p = 0,045$). Содержание креатинина было связано с общим холестерином ($r = 0,41$; $p = 0,04$), ЛПОНП ($r = 0,5$; $p = 0,04$). Пациенты из основной группы отличались более высокими уровнями инсулина, лептина и индексом НОМА по сравнению с группой сравнения. Характеристики лептина и инсулина крови в группах представлены в табл. 2.

Таблица 1
Характеристики по группам наблюдения [таблица составлена авторами] / Characteristics by observation groups [table compiled by the authors]

Параметры (единицы)	Группа ожирения с ХБП (n = 55)	Группа ожирения без ХБП (n = 55)	Группа контроля (n = 20)
Возраст (годы)	$41,0 \pm 6,93$	$40,1 \pm 0,76$	$40,3 \pm 0,72$
ОТ (см)	$113,1 \pm 0,99^{**}$	$107,3 \pm 0,61^{**}$	$83,9 \pm 1,19$
Объем бедер (см)	$123 \pm 1,33^*$	$115,5 \pm 0,67$	$91,3 \pm 4,92$
ИМТ (кг/м ²)	$33,1 \pm 0,37^{***}$	$31,7 \pm 0,18^{***}$	$22,6 \pm 0,18$
САД (мм рт. ст.)	$123,5 \pm 0,87$	$121,2 \pm 0,96$	$115,1 \pm 0,7$
ДАД (мм рт. ст.)	$79,9 \pm 0,64$	$77,9 \pm 0,84$	$75,6 \pm 0,54$
Глюкоза (ммоль/л)	$5,3 \pm 0,04^{***}$	$4,9 \pm 0,04^{*^{***}}$	$4,5 \pm 0,13$
ХС (ммоль/л)	$5,8 \pm 0,11^{***}$	$5,4 \pm 0,10^{*^{***}}$	$5,0 \pm 0,085$
ЛПНП (ммоль/л)	$2,0 \pm 0,10^{**}$	$1,7 \pm 0,10^{*^{***}}$	$1,25 \pm 0,21$
ЛПВП (ммоль/л)	$1,2 \pm 0,04^{**}$	$1,3 \pm 0,05^{***}$	$1,0 \pm 0,05$
ТГ (ммоль/л)	$2,7 \pm 0,17^{***}$	$2,5 \pm 0,15^{***}$	$1,37 \pm 0,12$
Креатинин (мкмоль/л)	$120,7 \pm 2,18^{***}$	$72,8 \pm 1,50^{*^{***}}$	$65,4 \pm 1,39$
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	$73,7 \pm 1,07^{***}$	$106,5 \pm 1,41^{*^{***}}$	$111,6 \pm 1,29$

Примечание. * Достоверность разницы по отношению показателей контрольной группы ($* p < 0,05$, $** p < 0,01$, $*** p < 0,001$); * достоверность разницы по отношению показателей I группы ($^{*} p < 0,05$, $^{*^{***}} p < 0,01$, $^{*^{***}} p < 0,001$).

Таблица 2
Характеристики лептина и инсулина крови в группах [таблица составлена авторами] / Characteristics of blood leptin and insulin in groups [table compiled by the authors]

Параметры (единицы)	Группа ожирения с ХБП (n = 55)	Группа ожирения без ХБП (n = 55)	Группа контроля (n = 20)
Инсулин	$42,59 \pm 1,29^{***}$	$18,8 \pm 0,79^{*^{***}}$	$7,7 \pm 0,53$
IR-HOMA	$9,9 \pm 0,31^{***}$	$3,8 \pm 0,21^{*^{***}}$	$1,5 \pm 0,10$
Лептин (нг/мл)	$20,12 \pm 0,81^{***}$	$5,9 \pm 0,27^{*^{***}}$	$5,2 \pm 0,29$
МАУ (мг/л)	$41,7 \pm 1,68^{***}$	$20,1 \pm 0,52^{*^{***}}$	$15,3 \pm 0,85$

Примечание. * Достоверность разницы по отношению показателей контрольной группы ($* p < 0,05$, $** p < 0,01$, $*** p < 0,001$); * достоверность разницы по отношению показателей I группы ($^{*} p < 0,05$, $^{*^{***}} p < 0,01$, $^{*^{***}} p < 0,001$).

Выявлена положительная корреляция уровня лептина с МАУ ($r = 0,3$; $p = 0,04$), а повышение содержания лептина соответствовало увеличению ИМТ ($r = 0,41$; $p = 0,02$; $r = 0,37$; $p = 0,04$), ОТ ($r = 0,41$; $p = 0,03$), индекса НОМА ($r = 0,41$; $p = 0,04$; $r = 0,35$; $p = 0,04$), уровня ТГ ($r = 0,41$; $p = 0,04$). Установлена отрицательная связь уровня СКФ с показателем САД ($r = -0,45$; $p = 0,03$) и ДАД ($r = -0,34$; $p = 0,04$), концентрацией глюкозы ($r = -0,26$; $p = 0,04$) и лептина ($r = -0,34$; $p = 0,04$).

Уровни МАУ были значимо выше в группе ожирения. Установлена положительная корреляция величины МАУ с уровнем ДАД ($r = 0,5$; $p = 0,02$), креатинина ($r = 0,40$; $p = 0,03$), общего холестерина ($r = 0,41$; $p = 0,04$), лептина ($r = 0,53$; $p = 0,02$) и отрицательная – со значением СКФ ($r = -0,5$; $p = 0,03$). Уровень лептина крови у больных II группы превышал показатели группы сравнения, составив $20,12 \pm 0,81$ и $5,2 \pm 0,29$ нг/мл соответственно.

Обсуждение

В настоящем исследовании было установлено, что у пациентов с ожирением, не имеющих рутинных клинико-лабораторных данных за почечное повреждение, выявляется МАУ в I группе ожирения с ХБП $41,7 \pm 1,68$ мг/л, а в группе контроля – $15,3 \pm 0,85$ мг/л. На основании полученных данных расчет СКФ по формуле CKD EPI 2011 г. (мл/мин/1,73 м²) у пациентов с ожирением предпочтителен, так как выявляемость поражения почек выше у больных, требующих специального обследования, коррекции терапии и динамического наблюдения.

По наблюдениям G. S. Bezerra (2017), формирование и прогрессирование ХБП, ассоциированной с ожирением, могут быть связаны с повреждающим действием лептина на структуры почечной ткани. В нашем исследовании выявлена достоверная отрицательная корреляция высоких уровней лептина со снижением СКФ, что подтверждает негативную ассоциацию между этими параметрами. В работе установлено, что снижение СКФ сопровождается увеличением МАУ. Современные данные литературы свидетельствуют о том, что МАУ служит достоверным маркером почечной дисфункции, проявлением генерализованного поражения микрососудистого русла и суммарного сердечно-сосудистого риска [9]. По данным С. С. Нагайцева и соавт., частота МАУ при АГ

1-2 степени составляет 12-22%, а в сочетании с ожирением увеличивается до 30-40% [3, 10]. Так, по данным исследования L. S. Evangelista (2018), определена взаимосвязь гиперлептинемии с ростом МАУ и снижением СКФ. В работах последних лет показано, что при ожирении лептин может инициировать продукцию коллагена I типа мезангимальными клетками и фиброгенез в почечной ткани, стимулировать пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, опосредованно вызывая гипертрофию клубочков [6, 11, 13]. Также была установлена взаимосвязь уровня МАУ и обратная корреляция с СКФ, что подтверждает наличие эндотелиальной дисфункции, активацию механизмов фиброгенеза клубочкового аппарата почки и связанное с ними снижение почечной функции. Эти результаты нашли подтверждение в исследованиях и в других странах [8, 11, 12]. Также наше исследование продемонстрировало, что у больных ожирением увеличение МАУ коррелирует с гиперлептин- и гиперлипидемией, что согласуется с литературными данными [3, 10]. Выявленная взаимосвязь высокой концентрации лептина с ростом МАУ в моче может свидетельствовать о повреждающем действии adipokинов на клубочковый аппарат почки. Необходимо отметить, что маркер повреждения клубочка — МАУ установлена также у пациентов с оптимальной СКФ.

Выводы

1. У пациентов с ожирением, на раннем этапе не имеющих клинических признаков повреждения почек, выявлены рост МАУ более чем в трети случаев и снижение СКФ, которое ассоциировано с гиперлептинемией.

2. Ожирение сопровождается повышенiem МАУ и гиперлептинемией, а также снижением СКФ, что может объясняться активацией фиброангигенеза и эндотелиальной дисфункцией, которые оказывают повреждающее действие на клубочковый аппарат почек.

3. Использование ранних биомаркеров повреждения почек при ожирении с определением уровня показателей углеводного и липидного обмена, индекса инсулинорезистентности, сывороточного лептина является перспективой для диагностики ренального поражения при ожирении. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Исламова М. С., Сабиров М. А. Роль ожирения в поражении почек // Журнал теоретической и клинической медицины. 2021; 2: 38-42.
[Islamova M. S., Sabirov M. A. The role of obesity in kidney damage // Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny. 2021; 2: 38-42.]
- Кутырина И. М. Гломерулопатия, ассоциированная с ожирением: механизмы развития, клиническое течение // Терапевтический архив. 2017; 6: 97-101.
[Kutyrina I. M. Glomerulopathy associated with obesity: mechanisms of development, clinical course // Terapeuticheskiy arkhiv. 2017; 6: 97-101.]
- Нагайцева С. С., Швецов М. Ю., Шалагин Ю. Д. Факторы риска повышения альбуминурии как раннего маркера хронической болезни почек в разных возрастных группах // Нефрология. 2013; 4: 58-62.
[Nagaytseva S. S., Shvetsov M. Yu., Shalyagin Yu. D. Risk factors for increased albuminuria as an early marker of chronic kidney disease in different age groups // Nefrologiya. 2013; 4: 58-62.]
- Смирнова Н. Н., Куприенко Н. Б. Нефрология ожирения в педиатрии // Нефрология. 2013; 6 (17): 37-45.
[Smirnova N. N., Kupriyenko N. B. Nefrologiya Nephrology of obesity in pediatrics // Nefrologiya. 2013; 6 (17): 37-45.]
- Чучелина О. А. Адипокины жировой ткани и их роль в прогрессировании патологии почек // Международный медицинский журнал. 2015; 2: 24-28.
[Chuchelina O. A. Adipokines of adipose tissue and their role in the progression of kidney pathology // Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal. 2015; 2: 24-28.]
- Liese A. D., Hense H. W., Brown A. A. et al. Microalbuminuria.central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95 // J. Hum Hypertens. 2001; 15: 799-804.
- Bezerra G. S., Sobral A. C., De Francesco E. D., M. Alvim S. M. Obesity and kidney disease // J Bras Nefrol. 2017; 39 (1): 65-69.
- Evangelista L. S., Cho W. K., Kim Y. Obesity and chronic kidney disease: A population-based study among South Koreans // PLoS ONE. 2018; 13 (2). e0193559. <https://doi.org/10.1371/journal.pone0193559>.
- Hall J. E., do Carmo J. M., da Silva A. A., Wang Z., Hall M. E. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms // Circ Res. 2015; 116 (6): 991-1006.
- Alfadda A. A. Circulating adipokines in healthy versus unhealthy overweight and obese subjects // Int. J. Endocrinol. 2014; 2014: 170-434.
- Thieme K., Oliveira-Souza M. Renal hemodynamic and morphological changes after 7 and 28 days of leptin treatment: the participation of angiotensin II via the AT1 receptor // PLoS One. 2015; 10 (3): 0122265.
- Soltani Z., Washco V., Morse S., Reisin E. The impacts of obesity on the cardiovascular and renal systems: cascade of events and therapeutic approaches // Curr Hypertens Rep. 2015; 17 (2): 7.
- Pina T., Genre F., Lopez-Mejias R., Armesto S., Ubilla B. et al. Relationship of leptin with adiposity and inflammation and resistin with disease severity in psoriatic patients undergoing anti-TNF-alpha therapy // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29 (10): 1995-2001.

Сведения об авторах:

Исламова Малика Санжаровна, свободный соискатель кафедры факультетской и госпитальной терапии № 2 ТМА; 100109, Узбекистан, Ташкент, ул. Фараби, 2; malikaislamova1988@gmail.com
Сабиров Максуд Амабаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапевтических направлений № 2 Ташкентского ГСИ; 100047, Узбекистан, Ташкент, ул. Тараккиёт, 103; заместитель директора РСНПМЦНиТП; 100194, Узбекистан, Ташкент, ул. Янги Шахар, 9; maksud1975@mail.ru

Даминова Камола Маратовна, к.м.н., доцент кафедры терапевтических направлений № 2 Ташкентского ГСИ; 100047, Узбекистан, Ташкент, ул. Тараккиёт, 103; d_kamola82@mail.ru

Information about the authors:

Malika S. Islamova, PhD applicant of the Department of Faculty and Hospital Therapy No. 2 at the Tashkent Medical Academy; 2 Farabi str., Tashkent, 100109, Uzbekistan; malikaislamova1988@gmail.com
Maksud A. Sabirov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapeutic Directions No. 2 at the Tashkent State Dental Institute; 103 Tarakkiyet str., Tashkent, Uzbekistan, 100047; Deputy Director of the Republican Specialised Scientific and Practical Medical Centre for Nephrology and Kidney Transplantation; 9 Yangi Shahar str., Tashkent, 100194, Uzbekistan; maksud1975@mail.ru
Kamola M. Daminova, MD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Directions No. 2 at the Tashkent State Dental Institute; 103 Tarakkiyet str., Tashkent, Uzbekistan, 100047; d_kamola82@mail.ru

DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.009

Новые лекарственные средства и подходы к лечению / New drugs and treatment approaches

Современные тенденции лечения хронического болевого синдрома с применением опиоидных анальгетиков

Е. С. Введенская, *elenavveden@mail.ru*

ГБУЗ НО ГКБ № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода; 603157, Россия, Нижний Новгород,
ул. Берёзовская, 85А

Резюме. В статье отмечается, что и сегодня остается актуальной проблема адекватного купирования хронической боли у пациентов различного профиля, указывается на недостаток предложенной ВОЗ в 1986 году концепции использования опиоидных анальгетиков как основных средств борьбы с умеренной и сильной хронической болью, подчеркивается важность их применения только как дополнения к рациональной патогенетически обоснованной терапии боли – в составе мульти-модальной анальгезии – у пациентов как онкологического, так и неонкологического профиля. Приводится информация о возможности и особенностях применения при умеренной боли наркотических анальгетиков в минимальных дозировках. Даётся характеристика представителя инновационного фармакологического класса анальгетиков с двойным механизмом действия, агониста μ -опиоидных рецепторов и ингибитора обратного захвата норадреналина, тапентадола. Анализируются механизм его действия, преимущества, эффективность и безопасность, место и особенности применения в клинической практике. В отделении паллиативной медицинской помощи одной из городских клинических больниц Нижнего Новгорода тапентадол пролонгированного действия применяется с 2018 года. За последние два года в стационаре его получали более 70% пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом умеренной и сильной интенсивности. Препарат назначается пациентам с различными формами хронического болевого синдрома при злокачественных новообразованиях, в т. ч. поджелудочной железы, желудка и кишечника, вовлечением в патологический процесс плевры и мягких тканей, с костными болями. Стартовая доза обычно составляет 50 мг два раза в сутки, в дальнейшем часто повышается при нарастании боли до 300–500 мг в сутки. Препарат используется при неэффективности tramadol в суточной дозе 200–300 мг или при его плохой переносимости пациентом. Из побочных эффектов в редких случаях наблюдается тошнота и головокружение, в единичных случаях появляются сонливость и легкие когнитивные нарушения у ослабленных больных. Как правило, данные побочные явления проходят через несколько дней.

Ключевые слова: опиоидные анальгетики, прогноз в отношении жизни, тапентадол, обезболивание, паллиативная помощь, нейропатическая боль, лестница обезболивания.

Для цитирования: Введенская Е. С. Современные тенденции лечения хронического болевого синдрома с применением опиоидных анальгетиков // Лечебный Врач. 2022; 1 (25): 46–52. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.009

Modern trends in chronic pain treatment with opioid analgetics

Elena S. Vvedenskaya, *elenavveden@mail.ru*

State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod Region City Clinical Hospital No. 30 of the Moscow Region of Nizhny Novgorod; 85A Berezovskaya str., Nizhny Novgorod, 603157, Russia

Abstract. The article notes the up-to-date problem of adequate chronic pain relief in patients with various diseases, indicates the concept's weakness of using opioids as the main means for moderate to severe chronic pain control proposed by the WHO in 1986, emphasizes the importance of their use only as an adjunct to rational pathogenetic pain therapy – as a multimodal analgesia component – in both cancer and non-cancer patients. It gives the information on the possibility and features of narcotic analgesics minimal dosages use for moderate pain control. The innovative pharmacological class of drugs with a dual mechanism of action representative, an agonist of μ -opioid receptors and a norepinephrine reuptake inhibitor, tapentadol, is characterized. The mechanism of its action, advantages, efficacy and safety, place and features of its use in clinical practice are analyzed. In the department of palliative care of one of the city clinical hospitals in Nizhny Novgorod, long-acting tapentadol has been used since 2018. Over the past two years, more than 70% of patients suffering from chronic pain syndrome of moderate to severe intensity received it in the hospital. The drug is prescribed to patients with various forms of chronic pain syndrome in malignant neoplasms, for example, of the pancreas, stomach and intestines, involvement of the pleura and soft tissues in the pathological process, with bone pain. The starting dose is usually 50 mg twice a day, then it often rises with an increase in pain to 300–500 mg per day. The drug is used when tramadol is ineffective in a daily dose of 200–300 mg or when it is poorly tolerated by the patient. Of the side effects, in rare cases, there is the appearance of nausea and dizziness, in isolated cases, the appearance of drowsiness and mild cognitive impairment in debilitated patients. As a rule, these side effects disappear after a few days.

Keywords: opioid analgesics, life prognosis, tapentadol, pain relief, palliative care, neuropathic pain, pain ladder.

For citation: Vvedenskaya E. S. Modern trends in chronic pain treatment with opioid analgetics // Lechaschi Vrach. 2022; 1 (25): 46-52.
DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.009

В настоящее время в практике врача-клинициста остается актуальной проблема эффективного купирования хронического болевого синдрома (ХБС) как у онкологических больных, так и у пациентов неонкологического профиля. Как показало проведенное в 2018 г. в России первое эпидемиологическое исследование, ХБС встречается у 71,0% онкологических больных по оценке врачей и у 74,5% – по самооценке пациентов. При этом не менее 32,0% опрошенных страдают от боли средней и сильной интенсивности [7]. По данным зарубежных авторов распространенность ХБС у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) при генерализации процесса с метастазированием или в терминальной стадии составляет не менее 66,4%, причем сильная боль беспокоит более трети (38,0%) пациентов [47]. Частота развития ХБС вне зависимости от диагноза в России варьирует от 13,8% до 56,7%, составляя в среднем 34,3 случая на 100 человек. Более 40% людей с хронической болью сообщают о серьезном снижении качества жизни [14].

Несмотря на наличие сегодня в арсенале врача разных анальгетиков (наркотических и ненаркотических), многие пациенты не получают эффективной обезболивающей терапии. С одной стороны, причинами этого в некоторой степени являются опиоидофобия и нежелание иметь дела с выписыванием наркотических анальгетиков (НА) – явления, еще достаточно распространенные среди врачей общей лечебной сети, с другой стороны и в большей степени, препараты не назначаются из-за незнания основных принципов использования и фармакодинамики опиоидных лекарственных средств (ЛС), а также актуальных правил их назначения и выписывания.

В 1986 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила брошюру (переведена на русский язык в 1991 г.), в которой впервые предписывает для здравоохранения всех стран основные принципы лечения ХБС у онкологических пациентов [23].

Основополагающий принцип ВОЗ заключался в том, что анальгетики следует применять по нарастающей, начиная с препаратов неопиоидного ряда, постепенно переходя к слабым и, наконец, сильным опиоидам/НА, дозируя их в соответствии с интенсивностью боли. Целью создания концепции было предложить врачам простое руководство и повысить доступность опиоидных анальгетиков (ОА) для пациентов с диагнозом ЗНО, которые в них нуждаются. Концепция ВОЗ предполагала, что назначение опиоидов, прежде всего НА, потребуется в возрастающих дозах для купирования боли по мере прогрессирования ЗНО. До разработки данной концепции существовавшие во всех странах правила, регулирующие применение НА в медицинских целях, не позволяли обеспечить адекватного обезболивания у пациентов с распространенными формами рака. Существовали стигматизация и страх, связанные как с назначением, так и с применением данной группы препаратов, разрешенные нормативы назначения которых были минимальны и неэффективны.

Принцип назначения анальгетиков «по восходящей», начиная с препаратов с наименьшим анальгетическим потенциалом, не вызывает никаких сомнений. Однако в основе концепции ВОЗ лежит использование на второй и третьей ступенях лестницы ОА как основных препаратов для купирования боли. Принимается во внимание только интенсивность боли [16]. Неопиоидным анальгетикам и адьювантным препаратам отводится лишь второстепенная роль (цитата: «сильные опиоиды ± неопиоидные препараты, адьюванты»), в то время как препараты именно этих групп во многих случаях могут воздействовать на патогенетические механизмы развития болевых синдромов и принести облегчение пациенту.

На самом деле, как показывают достижения в изучении патогенеза и механизмов развития различных болевых синдромов и клиническая практика, опиоиды не могут являться основными препаратами для купирования хронической боли умеренной и сильной интенсивности, как рекомендует ВОЗ [18]. В первую очередь это касается пациентов с благоприятным прогнозом в отношении жизни. Основным принципом купирования ХБС вне зависимости от диагноза является выбор лекарственных средств в соответствии с патогенезом развития конкретного болевого синдрома [6]. Следовательно, ОА необходимо применять только как дополнение к рациональной патогенетически обоснованной терапии в составе мультимодальной анальгезии и никак иначе [8].

Обсуждение данной проблемы имеет особую важность, так как парадигма ВОЗ затем была экстраполирована и на купирование боли у пациентов неонкологического профиля. Российскими и зарубежными экспертами подчеркивается, что опиоиды часто неэффективны в лечении пациентов неонкологического профиля с хронической болью [20, 22, 35]. Так, например, систематический обзор рандомизированных клинических исследований по сравнению эффективности применения ОА с неопиоидными анальгетиками показал, что последние превосходят ОА с точки зрения улучшения физической функции и переносимости в краткосрочной (4-12 недель) терапии нейропатической боли в пояснице и при остеоартрите [17].

Именно при лечении данного контингента пациентов особенно важно обоснованное назначение ОА и следование принципу лечения боли в соответствии с патогенезом ее развития. Установление причины и механизма развития хронической боли позволяет проводить целенаправленное лечение. Поиск причины хронической боли – это не просто сложное и интересное интеллектуальное занятие, это единственный путь к успешному обезболиванию [11].

Прежде чем начать терапию ХБС, необходимо определить характер боли (ноцицептивная, нейропатическая, смешанная, психогенная/дисфункциональная) и ее интенсивность, постараться найти причину и понять механизмы ее развития. Для этого необходимо провести тщательное изучение клинического случая (опрос, осмотр пациента, сбор анамнеза, проанализировать

Актуальная тема

результаты дополнительных методов исследования, провести анализ состояния органов и систем), оценить эффективность предшествующей терапии ХБС и определить интенсивность боли с использованием шкал.

Предложенный ВОЗ в 1985 г. основной алгоритм лечения ХБС предполагает использование пошагового назначения анальгетиков в зависимости от интенсивности ХБС – в виде трех ступеней лестницы – начиная с менее сильных и заканчивая сильными – НА. То есть по мере нарастания боли врач выбирает препараты в соответствии с ее интенсивностью (и мы применяем этот алгоритм в дополнение к патогенетическому лечению ХБС). На первой ступени (слабая боль) используются ненаркотические анальгетики (метамизол натрия, парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)), на второй (умеренная боль) – слабые опиоидные (кодеин, трамадол, тапентадол и комбинированные препараты, в состав которых они входят), на третьей ступени (сильная и нестерпимая боль) – сильные ОА (наркотические).

Европейская ассоциация паллиативной помощи внесла изменения в перечень препаратов второй ступени «лестницы обезболивания», где наряду со слабыми опиоидными препаратами рекомендовано как альтернативу применять сильные ОА в низких дозах (табл.) [33].

Этот подход принят и в клинических рекомендациях по лечению пациентов с ХБС, утвержденных Министерством здравоохранения России, и успешно применяется на практике в настоящее время [13].

С учетом зарегистрированных в России ОА на второй ступени лестницы обезболивания (купирование умеренной боли) можно использовать сильные опиоиды:

1. Тапентадол в таблетках пролонгированного действия. Стандартная начальная доза для пациентов, ранее не принимавших опиоиды, составляет 50 мг 2 раза в сутки (максимально на второй ступени до 200 мг в сутки). Доза препарата 50 мг предназначена для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Препарат сле-

дует принимать дважды в сутки через каждые 12 часов, независимо от приема пищи [2].

2. Оксикодон + налоксон в таблетках продленного действия. Стандартная начальная доза для пациентов, ранее не принимавших опиоиды, составляет 5 мг/2,5 мг 1-2 раза в сутки (при умеренной боли максимально до 20 мг/сут). Доза препарата 5 мг/2,5 мг предназначена для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента [3].

3. Фентанил (трансдермальная система). Для терапии умеренной боли рекомендуется использовать пластырь в дозе 12,5 мкг/ч. Пластырь действует в течение 72 часов и является предпочтительным для пациентов с умеренной и тяжелой степенью почечной и печеночной недостаточности [5].

4. Морфин в таблетках или в капсулах продленного действия. Стандартная начальная доза для пациентов, ранее не принимавших опиоиды, составляет 10 мг 1-2 раза в сутки (при умеренной боли доза не должна превышать 30 мг/сут). Доза препарата 10 мг предназначена для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Препарат следует принимать по одной капсуле каждые 12 часов в одно и то же время до или после еды, не разжевывая, а проглатывая целиком с небольшим количеством жидкости [4].

Действительно, с учетом особенностей каждого клинического случая и имеющихся побочных эффектов препаратов, применяемых в настоящее время для купирования умеренной боли, оправдано назначение на второй ступени лестницы обезболивания НА в минимальных дозировках. Осторожность, без сомнения, требуется при назначении этой группы препаратов пациентам с благоприятным прогнозом в отношении жизни, прежде всего неонкологического профиля.

В связи с этим при лечении пациента с умеренным ХБС при невозможности или неэффективности применения трамадола или комбинированных препаратов, в состав которых он входит, в первую очередь необходима

Таблица

Опиоидные анальгетики для терапии умеренной боли при оказании паллиативной медицинской помощи в России (вторая ступень лестницы обезболивания ВОЗ) [33] / Opioid analgesics for the treatment of moderate pain in the provision of palliative care in Russia (2nd step of the WHO ladder of pain relief) [33]

Препарат	Лекарственная форма	Разовая доза	Суточная доза
Трамадол	Капсулы, таблетки, раствор	50 или 100 мг	≤ 400 мг
Трамадол + парацетамол	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	37,5 мг/325 мг	≤ 300 мг трамадола и 2600 мг парацетамола (8 таблеток)
Пропионилфенилэтокси-этилпиперидин	Таблетки защечные	10 или 20 мг	≤ 120 мг
Морфин	Таблетки продленного действия	10 мг	≤ 30 мг
Морфин	Капсулы продленного действия	10 мг	≤ 30 мг
Оксикодон + налоксон	Таблетки продленного действия	5 мг/2,5 мг; 10 мг/20 мг	≤ 20 мг
Фентанил	Трансдермальная терапевтическая система	12,5 мкг/ч – 1 пластырь на 3 суток/72 часа	12,5 мкг/ч
Бупренорфин	Трансдермальная терапевтическая система	35 мкг/ч – 1 пластырь на 3-4 суток	35 кг/ч
Тапентадол	Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой	50 мг, 100 мг	≤ 200 мг

мо рассмотреть использование тапентадола. Широкое применение тапентадола для купирования умеренной боли вызвано сегодня и ростом побочных явлений при применении, и недостаточной эффективностью (в соответствии с ожидаемой) трамадола, что часто диктует необходимость выбора в пользу тапентадола уже сразу при появлении умеренной боли (минута назначение трамадола) [9, 10]. Кроме того, необходимо учитывать, что трамадол обладает весьма слабым опиоидным действием, которое усиливается ингибицией обратного захвата серотонина и норадреналина. Аналгетический эффект препарата реализуется только после распада молекулы на два изомера, который происходит в печени при участии фермента CYP2D6. Активность этого фермента у ряда пациентов может быть низкой (у 8-10% жителей Европы активность этого фермента ослаблена), и трамадол в этих случаях малоэффективен или не работает вообще [30].

Тапентадол зарегистрирован в России в 2014 г., используется с 2018 г., рекомендован к применению «Клиническими рекомендациями Минздрава по терапии хронической боли у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи», где определено, что препарат может быть использован как для купирования умеренной боли в дозе до 200 мг/сут, так и сильной боли в дозе выше 200 мг/сут. Как и трамадол, тапентадол имеет предельную суточную дозировку, которая составляет 500 мг для пролонгированных форм [2].

Аналгетик центрального действия тапентадол был предложен в качестве первого представителя нового фармакологического класса препаратов с двойным механизмом действия – является агонистом μ -опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина [37, 45]. Он оказывает анальгетическое действие непосредственно, без участия фармакологически активных метаболитов. Опиоидный механизм прерывает пре- и постсинаптическую передачу восходящих болевых сигналов в спинном мозге и активирует нисходящие тормозные пути [46]. Второй механизм увеличивает концентрацию норадреналина в синаптической щели и, таким образом, усиливает подавление болевых импульсов в нисходящих путях. Препараты, обладающие данным механизмом действия, эффективны при состояниях хронической нейропатической боли [46]. Синергетическое взаимодействие в отношении обезболивания двух механизмов действия обеспечивает сильный анальгетический эффект, несмотря на относительно умеренную активность препарата в каждой точке приложения [45]. Двойной механизм действия дает возможность применять препарат при широком диапазоне болевых состояний, прежде всего в случаях, когда имеет место нейропатический компонент боли.

Клинический случай № 1

Женщина, 47 лет, последние 5 лет страдает от хронической боли в спине. Интенсивность боли по ВАШ – 6 баллов, выраженность нейропатического компонента боли по DN4 – 7/10. До обращения принимала трамадол (400 мг/сут), амитриптилин (50 мг/сут), кеторолак (60 мг/сут), бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (0,5 мг на ночь). До этого назначение миорелаксантов ситуацию не изменило. Пациентке был назначен тапентадол (50 мг 2 раза в сутки), прегабалин (75 мг 2 раза

в сутки), амитриптилин (25 мг/сут), вместо кеторолака назначен целекоксиб (200 мг 1 раз в сутки). Через 7 дней интенсивность боли по ВАШ составила 4 балла, выраженность нейропатического компонента боли по DN4 – 3/10. Доза тапентадола увеличена до 150 мг/сут, доза прегабалина снижена до 75 мг в день. Прекращен прием бромдигидрохлорфенилбензодиазепина. Через 14 дней интенсивность боли по ВАШ – 2 балла, выраженность нейропатического компонента боли по DN4 – 2/10. Через месяц начат курс физиотерапии, после которого доза тапентадола уменьшена до 50 мг/сут на ночь, принимает его при необходимости, прегабалин отменен.

Эта уникальная характеристика отличает тапентадол от большинства других сильных опиоидов, которые в основном являются агонистами μ -опиоидных рецепторов [42]. Действительно, тапентадол продемонстрировал эффективность и переносимость у онкологических пациентов с нейропатической болью, которая не купировалась предыдущей опиоидной терапией [26, 38, 44].

Клинический случай № 2

Мужчина, 68 лет, 9 лет назад оперирован по поводу рака предстательной железы, получал гормональную терапию, беспокоит боль в поясничном отделе позвоночника слева с иррадиацией в паховую область и по ходу левого бедра. Боль тупая, ноющая, постоянная, при движении появляются прострелы, как от удара током, периодически жжение, покалывание, онемение кожи бедра. Интенсивность боли по ВАШ – 8 баллов, выраженность нейропатического компонента боли по DN4 – 6/10. Принимает морфина сульфат (90 мг/сут), на фоне чего постоянная тошнота, усилились запоры, кетопрофен (200 мг/сут в/м), боль снижается в основном после инъекций. Ночью не спит от боли. После беседы и осмотра пациенту назначено: морфина сульфат (60 мг/сут), тапентадол (100 мг 2 раза в сутки), лорноксикам (16 мг/сут со снижением дозы до 8 мг/сут через 2 дня). Через 7 дней интенсивность боли по ВАШ – 5 баллов, выраженность нейропатического компонента боли по DN4 – 4/10. Увеличена доза тапентадола до 300 мг/сут, снижена еще раз доза морфина сульфата до 30 мг (вечером), лорноксикам – 8 мг/сут. Через 2 недели интенсивность боли по ВАШ – 2 балла, выраженность нейропатического компонента боли по DN4 – 2/10. Морфина сульфат отменен, получает тапентадол (400 мг/сут), лорноксикам (8 мг/сут). Ночью спит, выполняет самостоятельно работу по дому.

Важно отметить, что тапентадол также может быть эффективным вариантом для лечения нейропатической боли, вызванной химиотерапией [32, 40]. Итальянские исследователи показали, что тапентадол эффективен при купировании костных болей с нейропатическим компонентом [26], что и мы тоже наблюдаем в своей клинической практике.

Клинический случай № 3

Женщина, 48 лет. Диагноз: рак правой молочной железы с метастазами в легкие, печень, кости (литические очаги в телах всех грудных позвонков размерами до 10 × 9 мм). В процессе проведения химиотерапии. Беспокоят постоянные боли в области грудного отдела позвоночника, усиливающиеся при движении (поворотах тела,

хольбе) с иррадиацией в левую половину грудной клетки по ходу VI-VII ребер. Боли носят жгучий характер, временами в виде «прострелов». До обращения принимала кетопрофен 100 мг 2 раза в день, что давало лишь кратковременный эффект. Интенсивность боли по ВАШ – 6 баллов, выраженность нейропатического компонента боли по DN4 – 5/10. Пациентке назначен тапентадол по 50 мг два раза в сутки (в 08:00 и в 20:00), декскетопрофен 100 мг 2 раза в день + омепразол 20 мг 2 раза в день за 30 мин до еды. Через двое суток боли уменьшились, но незначительно. Интенсивность боли по ВАШ – 5 баллов, выраженность нейропатического компонента боли по DN4 – 4/10. Доза тапентадола увеличена до 100 мг два раза в сутки, декскетопрофен 100 мг один раз в день. Через пять дней интенсивность боли по ВАШ – 2 балла, выраженность нейропатического компонента боли по DN4 – 2/10, декскетопрофен отменен. Выполняет легкую работу по дому, продолжает лечение.

Тапентадол имеет низкий потенциал фармакокинетических межлекарственных взаимодействий. Он оказывает анальгетический эффект без участия фармакологически активных метаболитов. При его применении маловероятны взаимодействия, связанные с активностью цитохрома P450 или способностью связывать белки плазмы. Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий с обычно используемыми лекарствами, такими как парацетамол, напроксен, ацетилсалациловая кислота, метоклопрамид и омепразол, не наблюдалось [31].

ХБС часто страдают пациенты пожилого возраста, имеющие не одно хроническое заболевание, и, следовательно, неизбежна полипрагмазия с возможными нежелательными лекарственными взаимодействиями и повышенным риском развития побочных эффектов. Исследования показали, что нет различий в фармакокинетике препарата в зависимости от возраста пациента, поэтому корректировки дозы у пожилых обычно не требуется. Однако, как и для всех ОА, у пациентов данной группы титрование дозы должно быть осторожным и медленным. При применении тапентадола у пожилых людей реже развиваются побочные явления со стороны пищеварительной системы и синдром отмены по сравнению с другими ОА (≥ 75 лет) [21].

Поскольку тапентадол активирует μ -опиоидные рецепторы, очевидно, что при его применении существует вероятность развития у пациента опиоидной зависимости, что необходимо учитывать при назначении лекарства пациентам с предполагаемым повышенным риском немедицинского использования и злоупотребления [31]. Однако результаты недавних исследований показывают, что уровень развития опиоидной зависимости при применении тапентадола ниже, чем других НА [24, 28, 29]. В клинических исследованиях установлена не только высокая анальгетическая активность тапентадола у пациентов с умеренными и тяжелыми болевыми синдромами различной этиологии, но и низкая, по сравнению с чистыми опиоидами, частота развития нежелательных побочных эффектов, физической зависимости и толерантности [19, 29, 43, 50].

В форме препарата пролонгированного действия тапентадол продемонстрировал свою эффективность не только в терапии ХБС неонкологической природы (остеоартрит коленных суставов, патология позвоночника, нейропатическая боль при сахарном диабете и др.),

но и у пациентов онкологического профиля с тяжелым ХБС [1, 19, 39, 41].

В отделении паллиативной медицинской помощи одной из городских клинических больниц Нижнего Новгорода тапентадол пролонгированного действия применяется с 2018 г. За последние два года в стационаре его получали более 70% пациентов с ХБС умеренной и сильной интенсивности. Препарат назначается пациентам с различными формами хронического болевого синдрома при ЗНО, в т. ч. поджелудочной железы, желудка и кишечника, вовлечением в патологической процесс плевры и мягких тканей, с костными болями. Стартовая доза обычно составляет 50 мг 2 раза в сутки, в дальнейшем часто повышается при нарастании боли до 300-500 мг в сутки. Препарат используется при неэффективности трамадола в суточной дозе 200-300 мг или при его плохой переносимости пациентом. При нежелательности назначения трамадола (тошнота, рвота, головокружение при приеме препарата, судорожный синдром в анамнезе, наличие запоров) или при наличии показаний (ХБС с нейропатическим компонентом) лечение начинается при умеренной боли сразу с минимальной дозы тапентадола (клинический случай № 3). Из побочных эффектов в редких случаях мы видим появление тошноты и головокружения, в единичных случаях – сонливости и легких когнитивных нарушений у ослабленных больных. Как правило, данные побочные явления проходят через несколько дней.

Не так давно в распоряжении врачей появились таблетки тапентадола с немедленным высвобождением (Тапентадол НВ), показанием к применению которых является острый болевой синдром умеренной или высокой интенсивности. Данные международных исследований демонстрируют высокую эффективность Тапентадола НВ в дозах 50, 75 и 100 мг при умеренный и сильной острой боли. Сравнение с другими опиоидными анальгетиками позволяет сделать заключение о том, что Тапентадол НВ в дозах от 50 до 100 мг на прием каждые 4-6 часов по болеутоляющему действию не уступает оксицодону в дозе 10-15 мг, но частота развития нежелательных явлений (тошнота, рвота) ниже, чем при использовании оксицодона в дозе 10 мг [15, 34].

Преимуществом Тапентадола НВ по сравнению с традиционными сильными опиоидами является лучший профиль безопасности и переносимости. По данным зарубежных исследований, тапентадол НВ применялся у пациентов после абдоминальной гистерэктомии, бунионэктомии, эндопротезирования тазобедренного сустава, артроскопических и кардиохирургических операций [25, 27, 36, 48, 49]. Найдет ли данная форма препарата свое место для купирования ХБС, предстоит увидеть. Однако стоит ожидать, что появление Тапентадола НВ расширит возможности при подборе комбинированных схем лечения, купировании прорывов боли (при отсутствии сегодня препаратов с более быстрым началом действия в отсутствие просидола) и, возможно, откроет новые перспективы его применения.

Сегодня врач имеет возможность назначить ОА в различных формах и достаточных дозировках, которые применяются у пациентов не только с ХБС сильной интенсивности, но и в минимальных дозах и при умеренной боли. Эффективность терапии зависит от зна-

ний и опыта врача, наличия препаратов в стационарах и аптечных организациях. Благодаря целенаправленной поддержке Правительства в последние годы в России внесены существенные изменения в нормативно-правовую базу по назначению и выписыванию, учету, хранению, перевозке НА. Большой вклад в дело борьбы с ХБС внесен благодаря реализации ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи», что в настоящее время дает возможность эффективно бороться с хронической болью [12].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA). Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

CONFLICT OF INTERESTS. The article was prepared with the support of Nizhpharm JSC (STADA group of companies). The opinion of the author may not be the same as the opinion of the company.

Литература/References

1. Абузарова Г. Р., Сарманаева Р. Р., Гамеева Е. В. Новый опиоидный анальгетик тапентадол в терапии нейропатической боли в онкологии // Медицинский Совет. 2019; (10): 180-184.
[Abuzarova G. R., Sarmanayeva R. R., Gameyeva Ye. V. New opioid analgesic tapentadol in the treatment of neuropathic pain in oncology // Meditsinskiy Sovet. 2019; (10): 180-184.]
2. Инструкция к лекарственному средству тапентадол. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_72700.htm (дата обращения 24.10.2021).
[Instructions for the drug tapentadol. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_72700.htm (data obrashcheniya 24.10.2021).]
3. Инструкция к препарату таргин (оксикодон+налоксон). https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_80569.htm (дата обращения 30.08.2021).
[Instructions for the drug targin (oxycodone + naloxone). https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_80569.htm (data obrashcheniya 30.08.2021).]
4. Инструкция по применению лекарственного препарата морфинлонг. <https://endopharm.ru/upload/iblock/d86/d86720cf5d08110730fe29f168fbfe1f.pdf> (дата обращения 24.10.2021).
[Instructions for the use of the drug morphinlong. <https://endopharm.ru/upload/iblock/d86/d86720cf5d08110730fe29f168fbfe1f.pdf> (data obrashcheniya 24.10.2021).]
5. Инструкция по применению лекарственного препарата фентанил трансдермальная система. <https://endopharm.ru/upload/iblock/4dd/4dd6a9a50c7d3151d794c717d7255ab.pdf> (дата обращения 24.10.2021).
[Instructions for use of the drug fentanyl transdermal system. <https://endopharm.ru/upload/iblock/4dd/4dd6a9a50c7d3151d794c717d7255ab.pdf> (data obrashcheniya 24.10.2021).]
6. Кукушкин М. Л. Механизмы развития и принципы этиопатогенетической терапии хронической боли // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012; 2: 89-94.
[Kukushkin M. L. Mechanisms of development and principles of etiopathogenetic therapy of chronic pain // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. 2012; 2: 89-94.]
7. Новиков Г. А., Введенская Е. С., Зеленова О. В. и др. Результаты первого в России эпидемиологического исследования потребности онкологических пациентов в паллиативной медицинской помощи и оценка эффективности и безопасности методов диагностики патологических симптомов // Паллиативная медицина и реабилитация. 2018; 4: 24-29.
[Novikov G. A., Vvedenskaya Ye. S., Zelenova O. V. i dr. Results of the first in Russia epidemiological study of the need for cancer patients in palliative care and assessment of the effectiveness and safety of methods for diagnosing pathological symptoms // Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya. 2018; 4: 24-29.]
8. Палехов А. В., Введенская Е. С. Тактика выбора и применения опиоидных анальгетиков для купирования хронической боли // Паллиативная медицина и реабилитация. 2018; 3: 18-24.
[Palekhov A. V., Vvedenskaya Ye. S. Tactics of choosing and using opioid analgesics for the relief of chronic pain // Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya. 2018; 3: 18-24.]
9. Палехов А. В. Введенская Е. С., Бессонов А. П. Современные нормативно-правовые и организационные аспекты применения опиоидных анальгетиков // Паллиативная медицина и реабилитация. 2019; 4: 33-37.
[Palekhov A. V. Vvedenskaya Ye. S., Bessonov A. P. Modern regulatory and organizational aspects of the use of opioid analgesics // Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya. 2019; 4: 33-37.]
10. Палехов А. В., Введенская Е. С., Пчелинцев М. В., Бессонов А. П. Проблемы использования опиоидных анальгетиков в клинической практике: требования сегодняшнего дня. В методических материалах «Организация противоболевой помощи в Российской Федерации». М.: Медиа Сфера, 2020. С. 66-86.
[Palekhov A. V., Vvedenskaya Ye. S., Pchelintsev M. V., Bessonov A. P. Problems of using opioid analgesics in clinical practice: today's requirements. In the teaching materials «Organization of pain relief in the Russian Federation.» M.: Media Sfera, 2020. S. 66-86.]
11. Палехов А. В., Введенская Е. С. Аналгетическая лестница ВОЗ: необходимо подстраховаться, чтобы не упасть // Российский журнал боли. 2021; 19: 73-74.
[Palekhov A. V., Vvedenskaya Ye. S. The WHO analgesic ladder: you need to hedge yourself so as not to fall // Rossiyskiy zhurnal boli. 2021; 19: 73-74.]
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 октября 2019 года N 831 «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи». <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72762228/> (дата обращения 24.10.2021).
[Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 3, 2019 N 831 «On approval of the departmental target program» Development of the system for the provision of palliative care». <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72762228/> (data obrashcheniya 24.10.2021).]
13. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Клинические рекомендации, 2018. <https://rkod.med.cap.ru/UserFiles/rkod/sitemap/doc/acf8b843-464c-42a3-824a-c9b24107af87/2018-kr-lechenie-hbs-vzroslih.pdf> (дата обращения 24.10.2021).
[Chronic pain syndrome (CHS) in adult patients requiring palliative care. Clinical guidelines, 2018. <https://rkod.med.cap.ru/UserFiles/rkod/sitemap/doc/acf8b843-464c-42a3-824a-c9b24107af87/2018-kr-lechenie-hbs-vzroslih.pdf> (data obrashcheniya 24.10.2021).]
14. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л., Давидов М. Л., с соав. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу // Боль. 2008; 3: 20.
[Yakhno N. N., Kukushkin M. L., Davidov M. L., s soav. Results of the Russian epidemiological study of the prevalence of neuropathic pain, its causes and characteristics in the population of outpatients who consulted a neurologist // Bol'. 2008; 3: 20.]
15. Afilalo M., Stegmann J. U., Upmalis D. Tapentadol immediate release: a new treatment option for acute pain management // J Pain Res. 2010; 3: 1-9.
16. Ballantyne J. C., Sullivan M. D. Intensity of Chronic Pain-The Wrong Metric? // N Engl J Med. 2015; 373 (22): 2098-2099.
17. Ballantyne J. C. Avoiding Opioid Analgesics for Treatment of Chronic Low Back Pain // JAMA. 2016; 315 (22): 2459-2460.
18. Ballantyne J. C., Kalso E., Stannard C. WHO analgesic ladder: a good concept gone astray // BMJ 2016; 352: i20.

Актуальная тема

19. *Baron R., Eberhart L., Kern K. U.*, et al. Tapentadol Prolonged Release for Chronic Pain: A Review of Clinical Trials and 5 Years of Routine Clinical Practice Data // *Pain Pract.* 2017; 17 (5): 678-700.
20. *Bialas P., Maier C., Klose P., Häuser W.* Efficacy and harms of long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain: Systematic review and meta-analysis of open-label extension trials with a study duration ≥ 26 weeks // *European Journal of Pain.* 2020; 24: 265-278.
21. *Biondi D. M., Xiang J., Hœufel T.*, et al. Tolerability and efficacy of tapentadol extended release in elderly patients ≥ 75 years of age with chronic osteoarthritis knee or low back pain // *J Opioid Manage.* 2015; 11: 393-403.
22. *Busse J. W., Craigie S., Juurlink D. N.*, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain // *Canadian Medical Association Journal.* 2017; 189: E659-E666.
23. Cancer pain relieve. World Heal the Organization, Geneva, 1986.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43944/9241561009_eng.pdf.
24. *Cepeda M. S., Fife D., Kihm M. A., Mastrogiovanni G., Yuan Y.* Comparison of the risks of shopping behavior and opioid abuse between tapentadol and oxycodone and association of shopping behavior and opioid abuse // *Clin J Pain.* 2014; 30: 1051-1056.
25. *Chen Y. J., Chiang C. C., Huang P. J.*, et al. Tapentadol immediate release for acute postbunionectomy pain: a phase 3, randomized, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group study in Taiwan // *Curr Med Res Opin.* 2015; 31 (11): 2001-2009.
26. *Coluzzi F., Raffa R. B., Pergolizzi J.*, et al. Tapentadol prolonged release for patients with multiple myeloma suffering from moderate-to-severe cancer pain due to bone disease // *J Pain Res.* 2015; 8: 229-238.
27. *Daniels S., Casson E., Stegmann J. U.*, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of the relative efficacy and tolerability of tapentadol IR and oxycodone IR for acute pain // *Curr Med Res Opin.* 2009; 25: 1551-1561.
28. *Dart R. C., Cicero T. J., Surratt H. L.*, et al. Assessment of the abuse of tapentadol immediate release: the first 24 months // *J Opioid Manage.* 2012; 8: 395-402.
29. *Cepeda M. S., Fife D., Kihm M. A., Mastrogiovanni G., Yuan Y.* Comparison of the risks of shopping behavior and opioid abuse between tapentadol and oxycodone and association of shopping behavior and opioid abuse // *Clin J Pain.* 2014; 30 (12): 1051-1056.
30. *Dean L.* Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype, Medical Genetics Summaries, September 10, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315950/> (дата обращения 30.08.2021).
31. Electronic Medicines Compendium. Palexia SR prolonged release tablets. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28373> (accessed February 11, 2015) (дата обращения 30.08.2021).
32. *Galie E., Villani V., Terrenato I., Pace A.* Tapentadol in neuropathic pain cancer patients: a prospective open label study // *Neurol Sci.* 2017; 38: 1747-1752.
33. *Hanks G. W., Conno F., Cherny N.*, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: The EAPC recommendations // *British Journal of Cancer.* 2001; 84: 587-593.
34. *Hartrick C., Van Hove I., Stegmann J. U., Oh C., Upmalis D.* Efficacy and tolerability of tapentadol immediate release and oxycodone HCl immediate release in patients awaiting primary joint replacement surgery for end-stage joint disease: a 10-day, phase III, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study // *Clin Ther.* 2009; 31 (2): 260-271.
35. *Häuser W., Morlion B., Vowles K. E.*, et al. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain // *Eur J Pain.* 2021; 25: 949-968.
36. *Iyer S. K., Mohan G., Ramakrishnan S., Theodore S.* Comparison of tapentadol with tramadol for analgesia after cardiac surgery // *Ann Card Anaesthet.* 2015; 18 (3): 352-360.
37. *Kress H. G.* Tapentadol and its two mechanisms of action: is there a new pharmacological class of centrally-acting analgesics on the horizon? // *Eur J Pain.* 2010; 14: 781-783.
38. *Kress H. G., Koch E. D., Kosturski H.*, et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain // *Pain Physician.* 2014; 17: 329-343.
39. *Mercadante S.* The role of tapentadol as a strong opioid in cancer pain management: a systematic and critical review // *Curr Med Res Opin.* 2017; 33 (11): 1965-1969.
40. *Mugabure Bujedo Borja.* Tapentadol for the Management of Neuropathic Pain from Oxaliplatin Chemotherapy: A Case Report // *American Journal of Internal Medicine.* 2015; 2: 1-4. 10.11648/j.ajim.s.2014020601.11.
41. *Pergolizzi J. V. Jr., Taylor R. Jr., LeQuang J. A., Raffa R. B., Bisney J.* Tapentadol Extended Release in the Treatment of Severe Chronic Low Back Pain and Osteoarthritis Pain // *Pain Ther.* 2018; 7 (1): 37-57.
42. *Raff M., Belbachir A., El-Tallawy S., Ho K. Y., Nagtalon E., Salti A., Seo J. H., Tantri A. R., Wang H., Wang T., Buemio K. C., Gutierrez C., Hadjat Y.* Intravenous oxycodone versus other intravenous strong opioids for acute postoperative pain control: a systematic review of randomized controlled trials // *Pain Ther.* 2019; 8: 19-39.
43. *Stollenwerk A., Sohns M., Heisig F., Elling C., von Zabern D.* Review of Post-Marketing Safety Data on Tapentadol, a Centrally Acting Analgesic // *Adv Ther.* 2017; 35 (1): 12-30.
44. *Sugiyama Y., Kataoka T., Tasaki Y., Kondo Y., Sato N., Naiki T., Sakamoto N., Akechi T., Kimura K.* Efficacy of tapentadol for first-line opioid-resistant neuropathic pain in Japan // *Jpn J Clin Oncol.* 2018; 48: 362-366.
45. *Tzschentke T. M., Christoph T., Kogel B.*, et al. (–)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel l-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties // *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 323: 265-276.
46. *Tzschentke T. M., Christoph T., Kogel B. Y.* The mu opioid receptor agonist/noradrenaline reuptake inhibition (MOR-NRI) concept in analgesia: the case of tapentadol // *CNS Drugs.* 2014; 28: 319-329.
47. *Van den Beuken-van Everdingen M. H., Hochstenbach L. M., Joosten E. A., Tjan-Heijnen V. C., Janssen D. J.* Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis // *J Pain Symp Man.* 2016; 51 (6): 1070-1090.
48. *Viscusi E. R., Allard R., Sohns M., Eerdeken M.* Tapentadol immediate release for moderate to severe acute post-surgery pain // *J Opioid Manag.* 2019; 15 (1): 51-67.
49. *Vorsanger G. J., Klopfer A. M., Xiang J.*, et al. Immediate-release tapentadol or oxycodone for treatment of acute postoperative pain after elective arthroscopic shoulder surgery: a randomized, phase IIIb study // *J Opioid Manag.* 2013; 9 (4): 281-290.
50. *Wild J., Grond S., Kuperwasser B.*, et al. Long-term Safety and Tolerability of Tapentadol Extended Release for the Management of Chronic Low Back Pain or Osteoarthritis Pain // *Pain Practice.* 2010; 10: 416-427.

Сведения об авторе:

Введенская Елена Станиславовна, к.м.н., член профильной комиссии по паллиативной помощи Минздрава России, заведующая отделением паллиативной медицинской помощи ГБУЗ НО ГКБ № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода; 603157, Россия, Нижний Новгород, ул. Берёзовская, 85А; elenavveden@mail.ru

Information about the author:

Elena S. Vvedenskaya, MD, member of the profile commission on palliative care of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Palliative Care at the State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod Region City Clinical Hospital No. 30 of the Moscow Region of Nizhny Novgorod, 85A Berezovskaya str., Nizhny Novgorod, 603157, Russia; elenavveden@mail.ru

DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.010

Новые лекарственные средства и подходы к лечению / New drugs and treatment approaches

Нужны ли пробиотики здоровым людям?

О. А. Боковская¹, *bokovskaya@infaprim.com*

В. В. Чикунов², ORCID: 0000-0001-6011-2360, *doctorvov@mail.ru*

Н. А. Ильенкова², ORCID: 0000-0001-8058-7806, *ilenkova1@mail.ru*

¹ АО «ИНФАПРИМ», 123060, Россия, Москва, ул. Маршала Рыбалко, 2 корп. 8

² ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Резюме. Тема пробиотиков и их влияния на наш организм сейчас очень востребована, но вместе с популяризацией темы формируются и мифы, не имеющие научных доказательств. Быстрый рост научных публикаций о микробиоме и пробиотиках поддерживается увеличением числа публикаций по вопросам здоровья в масс-медиа. «Живые культуры» становятся повседневным и привычным понятием – в том числе и в контексте обогащенных продуктов питания. Но культура профилактики здоровья с помощью функциональных (пробиотических и кисломолочных) продуктов на российском рынке еще только формируется, несмотря на то, что кисломолочные продукты являются нашим национальным стереотипом питания. Международные научные организации и компании-производители живых бактерий объединяют усилия для систематизации и транслирования современных представлений и знаний о пробиотиках и возможностях их применения для поддержания здоровья человека. Большую просветительскую работу в области про- и пребиотиков уже 20 лет ведет Международная научная ассоциация пробиотиков и пребиотиков – ISAPP (The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics). Под руководством академического совета международных экспертов при участии отраслевого консультативного комитета организация ISAPP является лидером в области научной прозрачности в области применения и клинической эффективности биотических субстанций. На сегодняшний день в мире есть пять научно согласованных и утвержденных определений: пробиотики, пребиотики, синбиотики, постбиотики и ферментированные продукты. В 2022 году ISAPP будет предоставлять научно обоснованную информацию обо всем семействе «биотических» веществ, а также о ферментированных продуктах питания. Имитационные экономические модели позволяют прогнозировать фармакоэкономические выгоды от применения пробиотиков с доказанной эффективностью для укрепления здоровья на уровне популяции.

Ключевые слова: пробиотики, Chr. Hansen, КОЕ, штаммоспецифичность, лактобактерии LGG®, бифидобактерии BB-12®, обогащенные детские смеси.

Для цитирования: Боковская О. А., Чикунов В. В., Ильенкова Н. А. Нужны ли пробиотики здоровым людям? // Лечебный Врач. 2022; 1 (25): 53-57. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.010

Do healthy people need probiotics?

Olga A. Bokovskaya¹, *bokovskaya@infaprim.com*

Vladimir V. Chikunov², ORCID: 0000-0001-6011-2360, *doctorvov@mail.ru*

Nataliya A. Ilenkova², ORCID: 0000-0001-8058-7806, *ilenkova1@mail.ru*

¹ INFAPRIM JSC; 2 b, 8 Marshal Rybalko str., Moscow, 123060, Russia

² Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract. The topic of probiotics and their effect on our body is now in great demand, but along with the popularization of the topic, myths are formed that do not have scientific evidence. The rapid growth in scientific publications on the microbiome and probiotics is supported by an increase in the number of health publications in the media. «Living cultures» are becoming an everyday concept – also in the context of fortified foods. But the culture of health prevention with the help of functional (probiotic and fermented milk) products is still being formed on the Russian market, despite the fact that fermented milk products are our national stereotype of nutrition. International scientific organizations and manufacturing companies are joining forces to systematize and broadcast the latest information and knowledge about probiotics and the possibilities of their use for maintaining human health. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics – ISAPP (The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics) has been conducting a great educational work in the field of probiotics for 20 years. Led by an academic council of international experts with the participation of an industry advisory committee, ISAPP is a leader in scientific transparency in the use and clinical efficacy of biotic substances. Today, there are five scientifically agreed and approved definitions in the world: probiotics, prebiotics, synbiotics, postbiotics and fermented foods. In 2022, ISAPP will provide science-based information on the entire family of «biotic» substances, as well as fermented foods. An Economic Modeling Study demonstrated a positive impact of probiotics on the health care and economic burden of flu-like RTIs. Improved disease outcomes translated into considerable cost savings for both the payer and society.

Keywords: probiotics, Chr. Hansen, CFU, strain specificity, lactobacillus LGG®, Bifidobacterium BB-12®, probiotic – enriched infant formula.

For citation: Bokovskaya O. A., Chikunov V. V., Ilenkova N. A. Do healthy people need probiotics? // Lechaschi Vrach. 2022; 1 (25): 53-57.

DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.010

Интерес к потенциальному влиянию пробиотиков на состояние здоровья в последние годы постоянно растет. Это влияние было исследовано в нескольких терапевтических областях, включая острые респираторные инфекции (ОРВИ). Согласно недавнему опросу среди медицинских работников США, регулярно прописывающих лекарства, 61% рекомендовали своим пациентам пробиотические продукты или добавки [1].

Аналогичных отечественных данных нет, но можно предполагать, что ситуация с назначениями пробиотиков и со знанием этой индустрии в целом намного хуже.

В мире в последнее десятилетие наблюдается оживление темы пробиотиков на фоне актуальности темы поддержания здоровья. Быстрый рост научных публикаций о микробиоме и пробиотиках поддерживается увеличением числа публикаций по вопросам здоровья в масс-медиа, и, как следствие, наблюдается повышение осведомленности о микробиоме и путях его поддержки потребителями. «Живые культуры» становятся повседневным и привычным понятием — в том числе и в контексте обогащенных продуктов питания. Но культура профилактики заболеваний с помощью функциональных (пробиотических и кисломолочных) продуктов на российском рынке еще только формируется, несмотря на то, что кисломолочные продукты являются нашим национальным стереотипом питания.

Для обсуждения положительных аспектов влияния пробиотиков на организм, актуальных научных исследований и проблематики вопроса 8 декабря 2021 г. ведущие специалисты в области педиатрии, микробиологии и вопросов питания собрались в российском офисе международной бионаучной компании Chr. Hansen (штаб-квартира в Дании), которая на протяжении почти 150 лет ведет исследования и разработки, касающиеся бактерий и их влияния на различные аспекты жизнедеятельности человека. Были подняты важные вопросы формирования культуры восприятия пробиотиков как неотъемлемой части здорового питания в составе обогащенных молочных/кисломолочных или ферментированных продуктов. Участники живой дискуссии и онлайн-сессии смогли познакомиться с актуальными исследованиями пробиотических штаммов с доказанной эффективностью и разобраться с основными мифами и заблуждениями, существующими в этой области.

Количество и колонизация

Пробиотические продукты или препараты могут содержать от нескольких миллионов до нескольких миллиардов живых бактерий, каждая из которых способна образовывать колонии, — таким образом, уровень содержания пробиотических культур выражается в единицах образования колоний (КОЕ, колониеобразующие единицы на граммы или миллилитры продукта), и эффективность каждого штамма связана с количественным поступлением КОЕ в день (КОЕ/день), при этом:

1. Более высокое число КОЕ не означает большую эффективность.

2. От 500 миллионов до 50 миллиардов КОЕ для разных штаммов связаны с различными преимуществами для здоровья. Для большинства штаммов ежедневная доза составляет 10^9 КОЕ. Для пробиотиков также описан эффект плато, когда наступает максимально выраженный клинический эффект. Согласно определению Baker 2004 г., это «явление, при котором лекарство достигает максимального эффекта, так что увеличение дозировки лекарства не увеличивает его эффективность» (рис.).

3. Колонизация (заселение и выживание в кишечнике) на сегодняшний день не является общей неотъемлемой характеристикой пробиотиков и не обязательна для клинической эффективности, как считалось ранее. Пробиотик может не колонизировать слизистую кишечника, а проходить транзитом, но при этом за время нахождения в кишечнике оказывать определенный клинический эффект, выделяя метаболиты и взаимодействуя с индigenous микрофлорой и пищевыми субстратами кишечника.

Штаммоспецифичность

Специфические для штамма преимущества документально подтверждаются в ходе клинических испытаний, при этом здоровье желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и иммунная система являются наиболее изученными областями. Эффекты пробиотиков, согласно Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (ФАО) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2001), являются штаммоспецифичными и не могут носить «общего характера». Эффективность двух штаммов из коллекции Chr. Hansen — LGG® и BB-12® — имеет самое высокое документальное подтверждение в мире на сегодняшний день.

Характеристика специфичных свойств каждого штамма основана строго на результатах клинических исследований. Различные штаммы оказывают только свойственный им

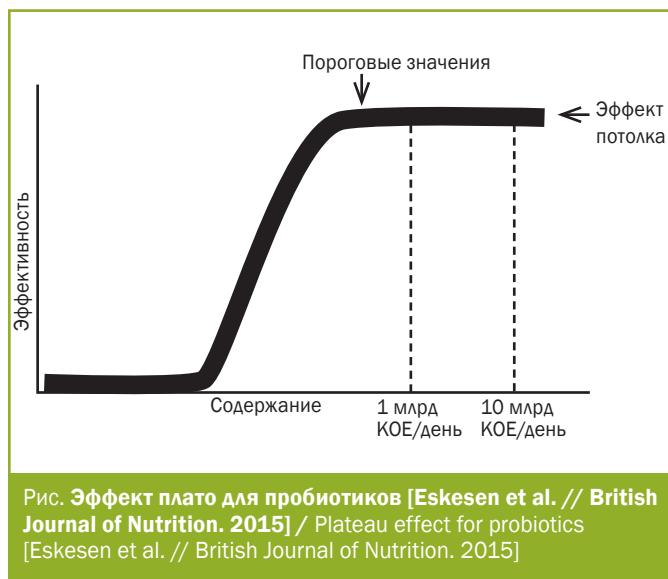


Рис. Эффект плато для пробиотиков [Eskesen et al. // British Journal of Nutrition. 2015] / Plateau effect for probiotics [Eskesen et al. // British Journal of Nutrition. 2015]

пробиотический эффект. Поэтому необходимо очень четко отслеживать характеристики, свойства и показатели эффективности каждого конкретного штамма, например, именно штамма LGG®, а не просто *Lactobacillus rhamnosus* [2].

Больше штаммов – лучше?

Много пробиотических штаммов не означает лучшую эффективность. Каждый штамм в отдельности должен иметь доказательную базу, а также должна быть подтверждена возможность их совместного применения.

Для пробиотических продуктов, содержащих несколько штаммов, в идеале жизнеспособное количество каждого штамма в этих продуктах должно быть определено количественно. Однако использование методов подсчета на чашках Петри создает аналитические проблемы независимо от того, проводится ли количественная оценка жизнеспособных количеств каждого штамма в смеси до или после смешивания [3]. Дополнительные проблемы возникают при устраниении снижения активности в течение срока годности продукта. Для продуктов с несколькими штаммами процедуры количественного подсчета на чашках недостаточно, и в настоящее время не существует официальных рекомендаций или общих методов решения для этой ситуации. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для определения методологий количественной оценки жизнеспособного состава готовых субстратов с несколькими штаммами, это касается в первую очередь сложных составных пищевых добавок, в которых активность живых штаммов бактерий может нейтрализоваться другими компонентами [4].

Пробиотики в препаратах/добавках более эффективны, чем в продуктах?

Пробиотики в составе препаратов и пищевых добавок и пробиотики в обогащенных продуктах питания одинаковы по своей эффективности, так как важны количество поступления (КОЕ/день), связанное с продемонстрированными клиническими эффектами, и жизнеспособность самих бактерий внутри любого субстрата-носителя.

Большую просветительскую работу в области про- и пребиотиков уже 20 лет ведет Международная научная ассоциация пробиотиков и пребиотиков – ISAPP (The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics). Под руководством академического совета международных экспертов при участии отраслевого консультативного комитета организация ISAPP является лидером научной прозрачности в области применения и клинической эффективности биотических субстанций. В 2021 г. ISAPP опубликовала результаты работы двух консенсусных комиссий: одна по ферментированным продуктам [5], а другая – по постбиотикам [6].

Таким образом, на сегодняшний день в мире есть 5 научно согласованных и утвержденных определений: пробиотики [7], пребиотики [8], синбиотики [9], постбиотики [10] и ферментированные продукты [5].

В предстоящем 2022 г. ISAPP будет предоставлять научно обоснованную информацию обо всем семействе «биотических» веществ, а также о ферментированных продуктах питания.

Наиболее исследованные штаммы в составе продуктов питания

Эксперты отмечают, что штамм LGG® максимально технологически удобен, обладает высокой ферментативной активностью, хорошо выдерживает такой технологический прием, как распылительная сушка, часто используемая в молочной промышленности, в частности, в производстве сухих детских молочных смесей. LGG® используется в пищевой промышленности с 1990 г., в том числе в составе фармацевтических препаратов и БАДов, детских молочных смесей и ферментированных молочных продуктов (например, йогуртов), во всем мире.

LGG® не оказывает отрицательного влияния на вкусовые качества продуктов, обладает высокой степенью выживаемости в ЖКТ благодаря генам пилеобразования и устойчивости к желчным кислотам [10].

Lactobacillus rhamnosus, LGG® имеет документально подтвержденные эффекты в отношении многих сфер здоровья: иммунитет, полость рта, дыхательная система, функционирование ЖКТ и профилактика атопического дерматита. Взаимосвязь между регулярным поступлением штамма LGG® и естественной защитой организма продемонстрирована в разных возрастных группах, в отличие от многих других пробиотических штаммов.

Немаловажно, что большинство исследований, которые сейчас составляют доказательную базу для пробиотика LGG®, было выполнено на функциональных обогащенных продуктах (йогуртах, обогащенных молочных напитках).

Другой штамм коллекции Chr. Hansen – BB-12® – является самым исследованным в мире штаммом среди бифидобактерий [11]. Он также был изучен в отношении многих сфер здоровья отдельно или в сочетании с другими штаммами, несколько исследований показали эффективность *Bifidobacterium*, BB-12® в отношении функционирования кишечника, а в сочетании с термофильным стрептококком TH-4 – защиту от ротавирусного гастроэнтерита [12, 13].

LGG® и BB-12® давно применяются и достаточно хорошо изучены в составе детских молочных смесей, в том числе отечественных (ТМ Нутрилак, АО «Инфаприм») [14, 15].

Прием пробиотиков помогает снизить применение антибиотиков на 30%

По данным ВОЗ, сегодня устойчивость к антибиотикам является одной из самых серьезных угроз для глобального здравоохранения, продовольственной безопасности и развития. Ожидается, что к 2050 г. эта проблема станет основной причиной смертельных случаев

и опередит рак. По оценкам, один из трех назначаемых при простуде антибиотиков является излишним [16].

Исследование в области фармэкономики показывает, что использование пробиотиков может помочь снизить затраты, связанные с простудными заболеваниями (грипп, ОРВИ). Согласно проведенному исследованию, только в США применение пробиотиков может сократить количество больничных дней более чем на 54 миллиона от общего числа рабочих дней населения в году.

Негативные последствия простудных заболеваний могут затронуть производительность труда, системы здравоохранения и семьи с маленькими детьми. Согласно самым скромным оценкам, среднегодовая нагрузка на экономику США составляет 11,2 млрд долларов [16].

Данные нескольких исследований показывают положительную корреляцию между приемом определенных пробиотиков и снижением количества случаев нетрудоспособности, продолжительности и тяжести простудных заболеваний [18, 19].

Новое исследование, основанное на имеющихся данных, проведено для оценки потенциального влияния пробиотиков на фармэкономику в области первичного звена здравоохранения в США. Полученные данные свидетельствуют о значительной экономической выгоде, которая может быть достигнута при применении пробиотиков за счет сокращения продолжительности заболевания, количества визитов к врачу и применения лекарственных препаратов.

Результаты исследования, опубликованные в журнале *Frontiers in Pharmacology*, были подготовлены и проверены независимыми отраслевыми и академическими экспертами [20]. Компания Chr. Hansen участвовала в разработке новой имитационной экономической модели, которая была использована в этом исследовании. Оно показало, что, если все население США начнет принимать пробиотики, можно снизить применение антибиотиков приблизительно на 2,2 миллиона курсов.

Основные данные, использованные в исследовании, получены из двух независимых обзоров Йоркширского консорциума фармакоэкономических исследований (York Health Economics Consortium, YHEC) и Кохрейновского сотрудничества (Cochrane). В клинических испытаниях в этих обзорах использовались 22 пробиотических штамма, в том числе штаммы *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium animalis* компании Chr. Hansen.

Это исследование основано на независимых клинических испытаниях и преобразует клинические результаты в затраты и влияние на первичную медико-санитарную помощь. Результаты этого исследования представляют собой очень веский аргумент в пользу применения пробиотиков. Компания Chr. Hansen продолжит опираться на полученные выводы, внимательно изучая, какую пользу могут принести конкретные штаммы в этой области здравоохранения. Новая имитационная аналитическая модель предоставила новые способы работы с данными

будущих исследований в этой перспективной области. Чрезмерное применение антибиотиков может привести к резистентности бактерий, это означает, что современные методы лечения рано или поздно перестанут работать. Это исследование выводит доказательную базу по применению пробиотиков на новый социоэкономический уровень, позволяющий прогнозировать, что пробиотики и «полезные бактерии» в целом могут решить одну из самых больших проблем в мире. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Статья подготовлена при участии АО «ИНФАПРИМ». Это никак не повлияло на мнение авторов.

CONFLICT OF INTERESTS. The article was prepared with the participation of INFAPRIM JSC. This did not affect the author's opinion in any way.

Литература/References

1. Draper K., Ley C., Parsonnet J. Probiotic guidelines and physician practice: a cross-sectional survey and overview of the literature // *Benef. Microbes*. 2017; 8 (4): 507-519. DOI: 10.3920/BM2016.0146.
2. Грибакин С. Г., Тимофеева А. Г., Боковская О. А. Пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG®): что мы знаем об эффективности и безопасности? // *Лечащий Врач*. 2019; № 4. [Gribakin S. G., Timofeyeva A. G., Bokovskaya O. A. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG®): what do we know about efficacy and safety? // *Lechashchi Vrach*. 2019; № 4.]
3. Weitzel M. L. J., Vegge C. S., Pane M., Goldman V. S., Koshy B., Porsby C. H., Burguière P., Schoeni J. L. Improving and Comparing Probiotic Plate Count Methods by Analytical Procedure Lifecycle Management // *Front. Microbiol*. 2021; 12: 693066. DOI: 10.3389/fmicb.2021.693066.
4. Jackson S. A., Schoeni J. L., Vegge C., Pane M., Stahl B., Bradley M., Goldman V. S., Burguière P., Atwater J. B., Sanders M. E. Improving End-User Trust in the Quality of Commercial Probiotic Products. *Front. Microbiol*. 2019; 10: 739. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00739.
5. Marco M. L., Sanders M. E., Gänzle M. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18: 196-208. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00390-5>.
6. Salminen S., Collado M. C., Endo A. et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18: 649-667. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6>.
7. Hill C., Guarner F., Reid G. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 506-514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
8. Gibson G., Hutkins R., Sanders M. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14: 491-502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>.
9. Swanson K. S., Gibson G. R., Hutkins R. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17: 687-701. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>.
10. Doron S., Snydeman D. R. Risk and safety of probiotics // *CID*. 2015; 60 (suppl. 2): S129-S134.
11. Mikkel Jungersen. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® // *Microorganisms*. 2014; 2: 92-110. DOI: 10.3390/microorganisms2020092.

12. Effect of bifidobacterium Bb12 with or without Streptococcus thermophilus supplemented formula on nutritional status // Supujchara Nopchinda J Med Assoc Thai. 2002; 85 (Suppl 4): S1225-1231.
13. Phuapradit P., Varavithya W., Vathanaphas K., Sangchai R., Podhipak A., Suthutvoravut U., Nopchinda S., Chantraruksa V., Haschke F. Reduction of rotavirus infection in children receiving bifidobacteria-supplemented formula // J Med Assoc Thai. 1999; 82 (Suppl 1): S43-48. PMID: 10730517.
14. Санникова Н. Е., Бородулина Т. В., Тиунова Е. Ю., Никитин С. В., Соколова Н. С. Роль функциональных компонентов адаптированных молочных смесей в коррекции нарушений пищеварительного тракта у детей, рожденных путем кесарева сечения // Лечащий Врач. 2016; № 11. [Sannikova N. Ye., Borodulina T. V., Tiunova Ye. Yu., Nikitin S. V., Sokolova N. S. The role of functional components of adapted milk formulas in the correction of disorders of the digestive tract in children born by caesarean section // Lechaschi Vrach. 2016; № 11.]
15. Грибакин С. Г., Тимофеева А. Г., Боковская О. А. Смеси-гидролизаты и соевые смеси в диетотерапии детей с аллергией к белкам коровьего молока: критерии выбора // Лечащий Врач. 2020; 4. [Gribakin S. G., Timofeeva A. G., Bokovskaya O. A. Mixtures-hydrolysates and soy mixtures in the diet therapy of children with allergy to cow's milk proteins: selection criteria // Lechaschi Vrach. 2020; 4.]
16. CDC newsroom. 2016. CDC: 1 in 3 antibiotic prescriptions unnecessary.
17. Putri W. C. W. S. et al. Economic burden of seasonal influenza in the United States // Vaccine. 2018.
18. Hao et al. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections // Cochrane database of systematic reviews. 2015.
19. King et al. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: A systematic review and meta-analysis // British journal of nutrition. 2014.
20. Irene Lenoir-Wijnkoop. Probiotics reduce healthcare cost and societal impact of flu-like respiratory tract infections in the USA: An economic modeling study // Front. Pharmacol. 28 August 2019. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00980>.

Сведения об авторах:

Боковская Ольга А., R&D директор АО «ИНФАПРИМ»; 123060, Россия, Москва, ул. Маршала Рыбалко, 2 корп. 8;
bokovskaya@infaprim.com

Чикунов Владимир Викторович, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; doctorvov@mail.ru

Ильенкова Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ilenkova1@mail.ru

Information about the authors:

Olga A. Bokovskaya, R&D director of INFAPRIM JSC; 2 b. 8 Marshal Rybalko str., Moscow, 123060, Russia; bokovskaya@infaprim.com

Vladimir V. Chikunov, MD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with a postgraduate education course at the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; doctorvov@mail.ru

Nataliya A. Ilenkova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases with a postgraduate education course at the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ilenkova1@mail.ru

А**Аллергология**

Аллергический ринит в педиатрии: местная терапия/ А. В. Кудрявцева, Л. Д. Ксензова. № 4. С. 16.

Смена парадигм в профилактике аллергии у детей/ Е. А. Пырьева, Е. А. Гордеева. № 1. С. 41.

Современные возможности терапии больных атопическим дерматитом ингибиторами Янус-киназы/ Н. В. Зильберберг, М. М. Кохан, Ю. В. Кениксфест. № 9. С. 68.

Тактика ведения больных атопическим дерматитом в период беременности/ Е. А. Орлова, О. П. Виноградова, Е. М. Костина, Ю. А. Кандрашкина. № 4. С. 12.

Особенности влияния занятий различными видами спорта на органы желудочно-кишечного тракта/ В. А. Ахмедов, Д. А. Гавриленко. № 2. С. 26.

Перsistенция вируса Эпштейна – Барр в слизистой оболочке желудка у больных хроническим *Helicobacter pylori*-индуцированным гастритом с эрозиями желудка и ее влияние на течение заболевания в зависимости от проводимой терапии/ Е. Е. Дубская, Т. Е. Афанасенкова, С. М. Баженов. № 10. С. 46.

Хронический гастрит: от гистологического протокола до обоснования этиопатогенетической терапии/ И. В. Долгалёв, Е. Н. Карева, Е. А. Лялюкова, Н. В. Павлова. № 2. С. 30.

COVID-19 и дисфункция печени: современные идеи и новые терапевтические стратегии/ Е. А. Лялюкова, И. В. Долгалёв, Е. Н. Чернышева, И. В. Друк, Г. М. Коновалова, А. В. Лялюков. № 2. С. 20.

IgA-нефропатия и целиакия: патогенетическая взаимосвязь заболеваний и возможности безглютеновой диеты/ М. Е. Манцаева, А. Г. Борисов, М. А. Смирнова, А. А. Стремоухов. № 8. С. 18.

IgG4-ассоциированный панкреатит – трудности диагностики и лечения/ М. А. Черепнин, Е. В. Серова, С. И. Бердников, Е. В. Чупраков, Ю. Б. Говорина. № 2. С. 35.

Гинекология

Ведение пациенток с маточными кровотечениями на фоне менопаузальной гормональной терапии/ А. З. Хашукоева, М. В. Бурденко, А. В. Оверко, Т. Е. Рыжова, М. С. Сафонина. № 3. С. 29.

Диагностика и современные методы лечения вульвовагинальной атрофии у женщин

в постменопаузе/ К. Р. Бахтияров, Р. А. Чилова, Ш. Ш. Сардарова. № 12. С. 17.

Как жить пожилой женщине с выпадением половых органов?/ А. З. Хашукоева, О. В. Кузнецова, А. В. Оверко, Т. Е. Дмитрашко. № 12. С. 10.

О целесообразности использования антиоксидантов в комплексной терапии острого сальпингоофорита/ Т. А. Марзиева, И. Е. Рогожина, Т. Н. Глухова. № 3. С. 26.

Роль недифференцированных дисплазий соединительной ткани в развитии пролапса органов малого таза/ М. С. Селихова, В. В. Скворцов, Г. В. Ершов, А. Г. Ершов, Г. И. Малякин. № 12. С. 22.

Б**Бронхопульмонология**

Бронхиальная астма и ожирение – патологический tandem: роль питания/ Л. В. Трибунцева, В. Т. Бурлачук, Е. А. Раскина, С. А. Кожевникова. № 4. С. 7.

Эффективность защищенных аминопенициллинов при лечении внебольничной пневмонии у детей/ Е. Е. Краснова, В. В. Чемоданов, Е. Г. Кузнецова. № 10. С. 16.

Г**Гастроэнтерология/ Гепатология**

Гастроэнтерологическая симптоматика и диетотерапия у детей с аутизмом/ И. А. Бавыкина. № 8. С. 7.

Запор у коморбидных пациентов/ Е. А. Лялюкова, Е. Н. Логинова. № 12. С. 68.

Оптимизация подходов к терапии язвенного колита легкой и средней степени тяжести/ С. С. Белоус, О. В. Князев. № 8. С. 11.

Д**Дermatovenerология**

Возможности восстановления морфофункционального состояния и микробиома кожи при комплексном косметическом уходе/ Н. В. Зильберберг. № 5. С. 32.

Кератодермии/ Л. А. Юсупова, З. Ш. Гараева, Е. И. Юнусова, Г. И. Мавлютова, А. Р. Галимова. № 11. С. 18.

Клиническое наблюдение узловатого пруриго у ВИЧ-позитивной пациентки/ Е. Н. Ефанова, Ю. Э. Русак, Е. А. Васильева. № 11. С. 7.

Метотрексат в дерматологии: от теории к практике/ Ю. А. Галлямова, А. В. Асоскова. № 5. С. 46.

Множественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски (клиническое наблюдение)/ И. А. Кукин, Н. П. Малишевская, М. М. Кохан, Г. Д. Сафонова, О. Г. Римар, Д. Р. Салахов, И. Д. Кузнецов, М. К. Кукина. № 12. С. 81.

Некролитическая мигрирующая эритема как диагностический маркер рака поджелудочной железы/ М. М. Тлиш, Ж. Ю. Наатыж, Т. Г. Кузнецова, Д. И. Масько, Я. В. Козырь. № 8. С. 45.

Низкая информированность поликлинических врачей — причина запущенности поверхностно-распространяющейся меланомы кожи/ О. А. Романова, Н. Г. Артемьева, М. Г. Безлепко. № 5. С. 38.

Опыт применения препарата секукинумаб в терапии больных псориазом/ Н. В. Зильберберг, Я. В. Кащеева, М. М. Кохан. № 10. С. 41.

Опыт терапии больных псориазом препаратом метотрексат в форме подкожных и внутримышечных инъекций/ Н. В. Зильберберг, Я. В. Кащеева, Н. В. Киселева, М. М. Кохан. № 11. С. 11.

Первичная кожная CD4+ плеоморфная Т-клеточная лимфома из клеток малых и средних размеров (клиническое наблюдение)/ Н. В. Зильберберг, М. М. Кохан, Г. Д. Сафонова, О. Г. Римар, И. А. Куклин, В. А. Игликов. № 5. С. 43.

Розацеа: аспекты классификации и диагностического поиска при транзиторной и постоянной эритеме лица/ Т. А. Сысоева, И. Е. Фролова, Е. К. Мураховская, А. С. Бишарова, И. Б. Мерцалова. № 5. С. 52.

И

Из практики

Влияние сопутствующей патологии на систему гемостаза в periоперационном периоде при некардиальной хирургии/ И. С. Пряхин, С. С. Мурашко, С. А. Бернс, И. Н. Пасечник. № 11. С. 73.

Клинический случай семилобарной голопрозвэнцефалии/ А. В. Серёжкина, И. Г. Хмелевская,

Н. С. Разинькова, Т. А. Миненкова, И. И. Жизневская, А. С. Плеханова. № 9. С. 28.

Принципы онкологической настороженности на амбулаторном терапевтическом этапе/ А. С. Сычёва, А. Л. Кебина, А. В. Носова, А. Л. Вёрткин. № 8. С. 48.

Иммунология

Состояние цитокиновой системы у больных с тяжелой формой COVID-19/ А. А. Гришаева, Ж. Б. Понежева, М. Д. Чанышев, А. А. Плоскирева, И. А. Маннанова, Н. И. Алешина, В. Б. Ченцов, С. В. Краснова. № 6. С. 48.

Инфекции и вакцинопрофилактика

Вакцинация: есть ли отличия в прививочных календарях?

№ 7. С. 64.

В России запустили производство первых в мире комбинированных тестов. № 6. С. 36.

Грипп в период пандемии COVID-19, эпидемиологическая характеристика, подходы к вакцинации/ Е. И. Краснова, Г. С. Карпович, В. В. Проворова, А. Е. Шестаков, Ю. В. Казакова. № 4. С. 50.

Диагностика острого бронхита и внебольничной пневмонии и тактика антибактериальной терапии с применением амоксициллина/ Е. И. Краснова, В. В. Проворова, Н. И. Хохлова, Т. А. Колпакова, Т. И. Петренко. № 11. С. 30.

Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у людей молодого возраста/

А. Х. Нурпейсова, Л. К. Алимова, Ж. Б. Понежева, И. В. Маннанова, К. Н. Попова, А. И. Бикмухаметова, Д. Н. Проценко, И. Н. Тюрин, А. М. Домкина. № 3. С. 45.

Клинико-эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными энтеробактериями у детей раннего возраста/

Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова. № 4. С. 37.

Клиническое наблюдение саркомы Капоши, ассоциированной с ВИЧ, у больного диссеминированным туберкулезом легких, вирусными гепатитами В и С/ Н. В. Нелидова, Н. В. Кузьмина, Ю. Э. Русак, Е. Н. Ефанова. № 11. С. 45.

Лейшманиоз у больных ВИЧ-инфекцией: трудности диагностики и лечения/ М. В. Нагибина, А. И. Мазус, Н. А. Смирнов, Т. П. Бессараб, Н. Н. Мартынова, Ю. Я. Венгеров, О. А. Тишкевич, Д. Р. Набиуллина. № 12. С. 74.

Малярия. Узнать заново. Заметки российского врача в Африке/ Е. А. Темникова. № 1. С. 50.

Место азитромицина в комплексной терапии COVID-19. Преимущества и эффективность применения диспергируемой формы в амбулаторных условиях/ Д. С. Суханов, В. С. Марьушкина, Д. Ю. Азовцев, С. В. Оковитый. № 9. С. 59.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19: как нам накормить больного/? И. Н. Пасечник, А. А. Щучко, В. В. Сazonov, Т. Б. Иванова. № 11. С. 23.

Обзор Второй международной конференции «Мировая медицина в повседневной практике»/ И. В. Ковалёва, Н. Д. Фоменко. № 6. С. 60.

Обзор Первой международной конференции «Мировая медицина в повседневной практике»/ И. В. Ковалёва. № 1. С. 56.

Особенности течения гриппа у некоторых категорий неврологических больных/ Е. Г. Демьяновская, А. С. Васильев. № 3. С. 56.

Оценка эффективности лечения больных острой ВИЧ-инфекцией с использованием в схеме антиретровирусной терапии элсульфавирина/ Я. С. Ульянова,

Д. В. Капустин, Е. И. Краснова,
В. В. Проворова, Н. И. Хохлова.
№ 6. С. 52.

Пандемия COVID-19: анализ эпидситуации и перестройки медицинского образования (по данным Республики Мордовия)/
Л. А. Балыкова, Л. Ф. Сабиров,
Е. В. Семелева. № 11. С. 50.

Профилактика COVID-19 в семейных очагах/ А. В. Мордык,
М. Л. Сайфулина, Н. В. Багишева,
Е. П. Антилова. № 2. С. 61.

Ретроспективный анализ заболеваемости токсикозом/
В. А. Ирдеева, Р. С. Аракельян,
Е. И. Окунская, Г. Л. Шендо,
А. В. Коваленко, О. А. Аракельянц,
А. А. Киселева. № 11. С. 38.

Ретроспективный и оперативный анализ эпидемиологической ситуации по дифоилиариозу человека в Астраханской области/
Р. С. Аракельян, В. А. Ирдеева,
Е. И. Окунская, Х. М. Галимзянов,
Т. М. Деева. № 3. С. 41.

Тактика ведения пациента с вирусным конъюнктивитом на амбулаторном приеме: случай острого вирусного конъюнктивита у пациента с поллинозом/
А. В. Захарова. № 12. С. 57.

STADA и ведущие эксперты обсудили возможности использования антиагрегантов во время и после заболевания COVID-19. № 12. С. 8.

К

Кардиология/Ангиология

Антикоагулантная терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19/
Ю. Н. Панина, В. И. Вишневский.
№ 7. С. 5.

Артериальное давление в остром периоде ишемического инсульта/
Е. А. Широков. № 2. С. 7.

Бессимптомная гиперурикемия, артериальная гипертония,

сердечно-сосудистый риск: отдельные пазлы или единая картина? № 12. С. 85.

Возможности применения методов физиобальнеотерапии при наличии факторов риска для профилактики кардиологических заболеваний/
О. Д. Лебедева. № 8. С. 62.

МикроРНК как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний/
У. А. Халилова, В. В. Скворцов.
№ 7. С. 34.

Многогранная гиперурикемия: современные подходы к диагностике начиная с бессимптомной стадии и выбору стратегии лечения/
И. В. Ковалёва. № 6. С. 64.

Новая эра в лечении амилоидоза сердца: обзор конгресса кардиологов/ И. Е. Стрелкова.
№ 12. С. 90.

Новые тенденции антитромботической терапии в сосудистой неврологии/
Е. А. Широков. № 7. С. 30.

Нозологические особенности повреждения миокарда: обзор симпозиума/ Е. О. Гирукская.
№ 6. С. 56.

Особенности терапии бета-адреноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в постковидном периоде/
А. Г. Арутюнов, Г. П. Арутюнов,
Е. И. Тарловская, Т. И. Батлук,
Р. А. Башкинов, Е. Д. Гордейчук,
А. Н. Ермилова, А. В. Климова,
Т. В. Крюкова, Е. С. Мельников,
М. А. Трубникова. № 12. С. 46.

Оценка субклинического поражения сердца как органа-мишени при артериальной гипертензии у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани/ М. И. Шупина,
Ю. В. Терещенко, В. В. Потапов,
Г. И. Нечаева. № 7. С. 24.

Оценка факторов риска и клинической эффективности

лечения артериальной гипертонии у больных метаболическим синдромом/ Э. И. Полозова,
В. В. Скворцов, Е. В. Пузанова,
А. А. Сеськина, Н. С. Нефедов.
№ 7. С. 14.

Сердечно-сосудистые последствия перенесенного COVID-19: патогенез, диагностика и лечение/
Л. В. Мельникова, Т. В. Лохина,
Н. В. Беренштейн, М. Г. Иванчукова.
№ 7. С. 8.

Синдром Трусссо у больного раком поджелудочной железы: описание случая/ В. В. Балуцкий,
В. Д. Литвиненко, Ю. А. Чепурной,
Е. О. Байдуганов. № 2. С. 16.

Старшее поколение в зеркале диспансеризации (на примере Омской области)/ Н. В. Ширинская,
В. А. Бастрыгина, Е. В. Усачева,
В. А. Ахмедов. № 2. С. 10.

Структурно-функциональные изменения сердца при беременности у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями/ А. А. Аракельянц,
Т. Е. Морозова, Е. А. Барабанова,
Е. О. Самохина. № 7. С. 18.

Н

Нутрициология

Алгоритмы, принципы и оптимальные сроки введения адаптированных и специализированных смесей для вскармливания детей грудного возраста/
Ю. А. Копанев, А. Л. Соколов.
№ 2. С. 49.

Вейновские чтения 2021. Совет экспертов «Нутритивная недостаточность – глобальная медицинская проблема. Все ли мы знаем о ее последствиях?»/
Е. О. Гирукская. № 4. С. 62.

Гиперхолестеринемия как маркер изучения пищевого поведения взрослого населения/ Р. Э. Чобанов,
Я. Г. Гаджиева, К. А. Бабаев.
№ 6. С. 41.

Как накормить ребенка с муковисцидозом/
Ю. С. Пинегина. № 2. С. 38.

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. Кошкарова, Н. А. Пенкина. № 8. С. 31.

Может ли детоксикационное питание быть вспомогательным средством при лечении и реабилитации больных, инфицированных вирусом COVID-19?/ Т. Л. Пилат, А. В. Истомин, Е. А. Гордеева, Р. А. Ханферьян. № 4. С. 43.

Обзор конгресса ESPEN 2021: таргетная нутритивная терапия на всех этапах восстановления пациента/ И. В. Ковалёва, Т. В. Новикова. № 10. С. 60.

Питание как фактор программирования здоровья (обзор литературы)/ А. А. Вялкова, С. В. Плотникова, Л. С. Зыкова, О. К. Любимова, Л. М. Гордиенко, И. В. Зорин, А. И. Мещерякова. № 6. С. 37.

Пресс-конференция «Лечебное питание при COVID-19»/ Е. О. Гирецкая. № 3. С. 62.

Применение специализированных продуктов лечебного питания у детей с органическими ацидурями (ацидемиями)/
Н. А. Семенова, Е. А. Шестопалова, Л. В. Лязина, С. И. Куцев. № 3. С. 35.

Роль питания в патогенезе акне/
З. Ш. Гараева, Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, Г. И. Мавлютова, Л. Г. Ибрагимова. № 6. С. 44.

Саркопения и нутритивная поддержка больных пожилого и старческого возраста/

Т. В. Новикова, И. Н. Пасечник, В. Ю. Рыбинцев. № 12. С. 62.

О

Отоларингология

Острый средний отит, осложненный мастоидитом, у ребенка после перенесенной новой коронавирусной инфекции: клинический случай/
О. А. Егорова, В. Г. Тихонов, Е. И. Каманин, А. А. Тарасов. № 10. С. 7.

Состояние нёбного язычка и нёбной занавески как индикатор распознавания функции вентральной ветви блуждающего нерва и неврологической дезорганизации у врачей-стоматологов и студентов стоматологического факультета/
П. И. Петров, С. В. Аверьянов, И. Р. Исхаков, А. Т. Тимергалина, Ф. И. Исаева. № 10. С. 11.

Центр реабилитации пациентов с челюстно-лицевыми дефектами.
№ 11. С. 80.

П

Педиатрия

Безопасные подходы к модуляции иммунного ответа при повторных острых респираторных инфекциях у детей раннего возраста/
Д. А. Хавкина, Т. А. Руженцова, П. В. Чухляев, А. А. Гарбузов. № 1. С. 24.

Внутриутробные пневмонии у доношенных новорожденных: предрасполагающие факторы и особенности клинических проявлений/ А. Д. Богомазов, И. Г. Хмелевская, Т. А. Емельянова, Е. В. Матвиенко, Л. Ю. Зайцева. № 1. С. 6.

Возможности применения у детей однокомпонентных и многокомпонентных фито- и биорегуляционных препаратов/ Е. В. Коноплева. № 2. С. 43.

Возможные преимущества цельного козьего молока в детских адаптированных смесях для здорового ребенка/
О. Н. Комарова. № 9. С. 9.

Диетотерапия при инфекционных болезнях у детей/ А. А. Плоскирева. № 6. С. 14.

Идиопатическая ходьба на носках и гетерозиготная мутация в гене NDGR1: 2 клинических случая/
Д. Помарино, Дж. Р. Трен, А. А. Емелина. № 6. С. 7.

Как облегчить синдром прорезывания молочных зубов у младенцев/ Д. В. Ковалёв, И. В. Ковалёва. № 6. С. 9.

Клинико-этиологические особенности острого бронхиолита у детей в Новосибирске/
Е. И. Краснова, Г. С. Карпович, А. В. Васюнин, Л. М. Панасенко, Л. И. Ениватова, М. А. Михайленко, Д. С. Марамыгин, А. И. Дегтярев. № 1. С. 11.

Клиническое значение расчета анионного пробела плазмы при метаболическом ацидозе у новорожденных с неонатальным сепсисом/ О. К. Кирилов. № 9. С. 44.

Колики у младенцев: современные подходы к ведению пациентов/
С. Б. Крутихина, Е. А. Яблокова, М. А. Кудряшова, Е. В. Борисова, Е. Ю. Полотнянко. № 6. С. 18.

Комплексная терапия острых респираторных вирусных инфекций с бактериальными осложнениями у детей дошкольного возраста/ И. Н. Ермакова, А. Н. Шувалов, Г. С. Брагина, О. В. Паршина, Т. С. Гусева. № 8. С. 25.

Комплексный подход к тактике ведения детей с кардиоваскулярной патологией/ М. А. Бабайкина, О. Б. Гордеева, Н. В. Федорова, Н. Д. Вашакмадзе, Н. В. Журкова, О. Я. Смирнова, Л. С. Намазова-Баранова. № 6. С. 27.

К проблеме диагностики раннего врожденного сифилиса: анализ клинического случая/
В. И. Сурганова, Н. В. Полякова, Н. К. Левчик, Н. В. Зильберберг, Т. А. Сырнева.
№ 1. С. 20.

Междисциплинарное оказание помощи новорожденным с расщелиной губы и нёба в условиях детской многопрофильной больницы/
А. А. 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. Горлова.
№ 8. С. 39.

Модель дифференциальной диагностики поражений нервной системы у детей раннего возраста/
Т. С. Кривоногова, О. М. Гергет, В. А. Желев, Е. В. Голикова, Е. В. Михалев, Е. В. Лошкова, А. Л. Солнышко. **№ 9. С. 32.**

Новое в детской нейродиетологии/
В. М. Студеникин. **№ 9. С. 6.**

Новые возможности для управления аллергией у детей на грудном и искусственном вскармливании/
О. А. Боковская, Е. А. Турганова.
№ 9. С. 37.

Опыт длительного применения специализированной аминокислотной смеси без фенилаланина у детей с фенилкетонурией/
Л. В. Горошко, И. А. Хасанов.
№ 1. С. 28.

Особенности бронхитов в сочетании с различной патологией у детей раннего возраста/ В. В. Чемоданов, Е. Е. Краснова, А. В. Мошкова.
№ 1. С. 16.

Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций у детей/ С. В. Николаева, Д. В. Усенко, Ю. Н. Хлыповка, А. В. Горелов. **№ 9. С. 22.**

Распространенность врожденных пороков сердца у детей/
Н. К. Кузibaева. **№ 9. С. 48.**

Расщелины губы и нёба как предикторы синдрома ЕЕС: клиническое наблюдение/
А. А. Мамедов, С. А. Паршикова, Ю. О. Волков, Л. А. Мазурина, Г. Ма, Х. Го, Н. В. Горлова.
№ 10. С. 36.

Роль пробиотиков в коррекции нарушений желудочно-кишечного тракта у детей/ Д. А. Хавкина, П. В. Чухляев, Т. А. Руженцова.
№ 6. С. 22.

Роль пробиотиков в профилактике и лечении диареи и дисбактериоза у детей/ С. Г. Грибакин.
№ 11. С. 57.

Спящий Амур Караваджо болен?/
Т. Кирсанова. **№ 6. С. 34.**

Эффективный способ облегчить состояние детей при прорезывании зубов/ А. А. Мамедов, А. А. Скакодуб, О. В. Дудник, А. С. Чертихина, А. Р. Безносик. **№ 9. С. 16.**

Психоневрология
Дисциркуляторная энцефалопатия в деятельности врача общей практики/ В. В. Скворцов, Б. Н. Левитан, Э. А. Голиева, Г. И. Маякин.
№ 5. С. 27.

Заболевания спектра оптиконевромиелита: важность дифференциальной диагностики с рассеянным склерозом и ее трудности/ М. В. Давыдовская.
№ 5. С. 62.

Инновационный комплекс коррекции постстрессовых нарушений/ И. А. Бокова, Л. Г. Агасаров. **№ 5. С. 14.**

Клинико-патофизиологические основы и передовые разработки в реабилитации пациентов после ишемического инсульта/
Е. Г. Демьяновская, А. С. Васильев.
№ 5. С. 17.

Неврологические аспекты COVID-19. Тактика ведения пациентов неврологом с учетом эпидемиологической ситуации/
Е. Г. Демьяновская,

С. М. Крыжановский, А. С. Васильев, В. И. Шмырев. **№ 2. С. 54.**

Основные концепции психотерапевтической коррекции больных шизофренией/
З. Ш. Ашурев, З. В. Шин, Д. П. Ким.
№ 5. С. 7.

Оценка эффективности тренинга развития социального интеллекта у лиц, страдающих алкогольной зависимостью/
Л. А. Турсунходжаева, Л. Т. Баймирова.
№ 10. С. 22.

Проблемы диагностики нейросифилиса на современном этапе/ Т. Л. Визило,
Т. В. Попонникова, И. Ф. Федосеева, Е. Д. Васенина. **№ 10. С. 28.**

Психопатологические расстройства при хронической ишемии мозга: возможности профилактики/
О. В. Котова, Н. Л. Зуйкова, А. В. Палин, В. И. Фролова, Е. В. Гушанская, И. В. Салынцев, В. Э. Медведев. **№ 5. С. 22.**

Сексуальные расстройства как следствие коронаровирусной инфекции и карантина по поводу пандемии COVID-19/ Н. Д. Кибрик, Ю. П. Прокопенко. **№ 8. С. 53.**

Тактика ведения пациента с головокружением на амбулаторном приеме: случай рецидивирующего доброкачественного пароксизmalного позиционного головокружения в сочетании с дефицитом витамина D/
А. С. Беденко. **№ 10. С. 56.**

Терапия как искусство: как справиться с тревогой пациента/
И. В. Ковалёва, Н. Д. Фоменко.
№ 4. С. 57.

Хронический клещевой энцефалит/
Е. Г. Демьяновская, В. В. Погодина, Н. Г. Бочкина, Е. И. Наумов, Т. А. Снитур, Л. С. Левина, М. С. Щербинина, А. С. Васильев.
№ 5. С. 10.

Хронофармакология алкоголизма/
Е. В. Филиппова, Ю. К. Кондрашова, Ю. Ш. Тагаев. **№ 11. С. 63.**

P**Ревматология**

Анемия хронических заболеваний/
В. Ю. Павлова, М. А. Смольков.
№ 3. С. 51.

Аппараты пассивной реабилитации суставов ORMED FLEX.
№ 7. С. 46.

Клиническая практика: место препаратов кальция и витамина D в лечении остеопороза/
О. В. Добровольская, Н. В. Торопцова.
№ 4. С. 26.

Клинические случаи применения SYSADOA в комплексной консервативной терапии пациента с остеоартритом коленного сустава/
О. А. Капунов, К. О. Капунов.
№ 7. С. 49.

Лечение остеоартроза крупных и мелких суставов с использованием инъекционного хондропротектора комплексного действия/
И. В. Меньшикова, В. И. Сороцкая.
№ 4. С. 66.

Опыт локального направленного введения препаратов-хондропротекторов в зону патологических изменений суставной губы вертлужной впадины при коксартрозе/
Н. В. Сazonova, Л. В. Мальцева, С. Н. Лунева, Е. Л. Матвеева, А. Г. Гасанова, М. А. Ковинька.
№ 1. С. 46.

Ортопедохирургическая коррекция паралитических деформаций позвоночника у детей и подростков/
И. А. Шавырин, Е. А. Букреева, Т. А. Седненкова, С. В. Колесов, Д. В. Ковалёв.
№ 4. С. 32.

Пациент с остеоартритом на амбулаторном приеме. Нерешенные проблемы/
Ю. А. Лушпаева.
№ 10. С. 50.

Результативный способ локального применения эфирных масел при дорсопатиях/ Л. Г. Агасаров, Т. В. Кончугова, Т. В. Апханова,

Б. С. Базарова, А. А. Марьиновский.
№ 7. С. 54.

Случай поздней диагностики дерматомиозита с антисинтетазным синдромом/ Л. А. Смирнова, О. В. Симонова, Е. Н. Сухих.
№ 4. С. 22.

Современные подходы к лечению патологии суставов: роль гиалуроновой кислоты/
М. М. Шамуилова, Ю. В. Седякина, Г. Ю. Кнорринг. № 11. С. 67.

Эффективность внутрисуставных инъекций высокомолекулярной гиалуроновой кислоты при остеоартрите коленных и тазобедренных суставов/
Л. И. Алексеева, Н. Г. Кашеварова.
№ 7. С. 39.

У**Уронефрология**

Альбумин, гемоглобин, гипертрофия миокарда левого желудочка сердца и качество жизни у больных, получающих заместительную почечную терапию/ С. Е. Уразлина, Т. В. Жданова, А. В. Назаров, Т. В. Зуева. № 1. С. 38.

Диабетическая нефропатия: современные принципы классификации, диагностики и особенности сахароснижающей терапии/ А. Г. Борисов, С. В. Чернавский, М. А. Смирнова, А. А. Стремоухов.
№ 9. С. 53.

Клиническое наблюдение: в фокусе IgA-нефропатия, ассоциированная с нарушением обмена глютена/
М. В. Манцаева, А. Г. Борисов, А. А. Стремоухов.
№ 5. С. 57.

О роли диагностики заболеваний простаты на амбулаторном приеме терапевта/ А. Л. Кебина, А. С. Сычёва, А. Л. Вёрткин, Г. Ю. Кнорринг.
№ 12. С. 40.

Результаты применения интерферона α -2b в сочетании с витаминами Е и С в терапии

урогенитальных инфекций у беременных женщин/
Т. А. Руженцова, Д. А. Хавкина, Е. К. Шушакова. № 1. С. 31.

Э**Эндокринология**

Алкоголь и сахарный диабет: палка о двух концах/ Л. Ю. Моргунов.
№ 3. С. 10.

Диабетическая периферическая полинейропатия в практике врача первичного звена/
Е. Ю. Комелягина, М. Б. Анциферов.
№ 3. С. 20.

Новые возможности коррекции сахарного диабета 2 типа у пациентов с заболеваниями печени/ Л. Ю. Моргунов, Х. С. Мамедгусейнов.
№ 12. С. 26.

Обоснование необходимости создания новой классификации ожирения/ С. В. Миклишанская, Е. А. Золозова, А. А. Оровский, Г. В. Шлевкова, Н. А. Мазур.
№ 7. С. 58.

Оценка качества жизни как фактор оптимизации пациент-ориентированной терапии детей с сахарным диабетом 1 типа дошкольного возраста/
И. Л. Никитина, А. О. Плаксина, А. В. Павлов, И. А. Кельмансон.
№ 12. С. 34.

Ранний старт инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа: за и против/ С. В. Яргин. № 3. С. 6.

«С глаз долой – из сердца вон?», или Перевод подростков с сахарным диабетом 1 типа во взрослую сеть/
В. В. Платонов, Ю. Л. Скородок, Е. В. Плотникова, Е. М. Патракеева, Т. А. Дубинина. № 3. С. 16.

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. № 8. С. 57.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Кардиология	РМАНПО, кафедра кардиологии терапевтического факультета, Москва	Кардиологи	15.02-16.03	1 мес
Диагностика и неотложная помощь при острых отравлениях аварийно опасными химическими веществами	РМАНПО, кафедра клинической токсикологии терапевтического факультета, Москва	Токсикологи, врачи скорой медицинской помощи, анестезиологи-реаниматологи	12.01-25.01	2 нед
Психиатрия-наркология	РМАНПО, кафедра наркологии терапевтического факультета, Москва	Психиатры-наркологи	11.01-07.02	1 мес
Психиатрия-наркология	РМАНПО, кафедра наркологии терапевтического факультета, Москва	Психиатры-наркологи	10.02-11.03	1 мес
Рефлексотерапия	РМАНПО, кафедра неврологии с курсом рефлексотерапии терапевтического факультета, Москва	Рефлексотерапевты	01.02-01.03	1 мес
Аллергические заболевания и реакции: диагностика и терапия	РМАНПО, кафедра аллергологии и иммунологии терапевтического факультета, Москва	Аллергологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), педиатры, оториноларингологи, дерматовенерологи, хирурги, ревматологи, гастроэнтерологи, гериатры, урологи, стоматологи, врачи функциональной диагностики, неврологи, эндокринологи, психиатры, офтальмологи, эндокринологи	10.01-05.02	1 мес
Аллергические заболевания и реакции: диагностика и терапия	РМАНПО, кафедра аллергологии и иммунологии терапевтического факультета, Москва	Аллергологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), педиатры, оториноларингологи, дерматовенерологи, хирурги, ревматологи, гастроэнтерологи, гериатры, урологи, стоматологи, врачи функциональной диагностики, неврологи, эндокринологи, психиатры, офтальмологи, эндокринологи	08.02-09.03	1 мес
Гастроэнтерология	РМАНПО, кафедра гастроэнтерологии терапевтического факультета, Москва	Гастроэнтерологи	01.02-01.03	1 мес
Дерматовенерология	РМАНПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета, Москва	Дерматовенерологи	24.01-19.02	1 мес
Диетология и нутрициология в практике врача клинической специальности	РМАНПО, кафедра диетологии и нутрициологии терапевтического факультета, Москва	Диетологи, педиатры, терапевты, гастроэнтерологи, эндокринологи, генетики, неврологи, неонатологи, нефрологи, онкологи, пульмонологи, аллергологи-иммунологи, гематологи, хирурги, оториноларингологи, фтизиатры, психиатры, андрологи, кардиологи, эндокринологи	24.01-21.03	2 мес
Актуальные вопросы острых респираторных инфекций и COVID-19	РМАНПО, кафедра инфекционных болезней терапевтического факультета, Москва	Инфекционисты, терапевты, анестезиологи-реаниматологи, вирусологи, врачи общей практики (семейные врачи), педиатры, оториноларингологи, пульмонологи, эпидемиологи, рентгенологи	10.01-15.01	1 нед
Актуальные вопросы острых респираторных инфекций и COVID-19	РМАНПО, кафедра инфекционных болезней терапевтического факультета, Москва	Инфекционисты, терапевты, анестезиологи-реаниматологи, вирусологи, врачи общей практики (семейные врачи), педиатры, оториноларингологи, пульмонологи, эпидемиологи, рентгенологи	17.01-22.01	1 нед

СОВРЕМЕННЫЙ АНАЛЬГЕТИК ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

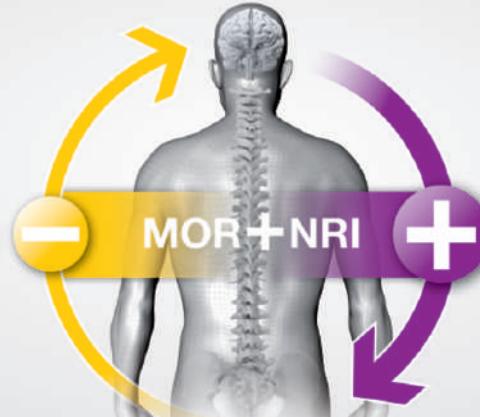
MOR

Агонист μ -опиоидных
рецепторов

Избирательно связывается
с μ -опиоидными рецепторами



Ослабление
болевой аfferентации



NRI

Ингибитор обратного
захвата норадреналина

Увеличивает концентрацию НА*
в синаптической щели, усиливая
физиологическую реакцию,
подавляющую боль



Усиление
антиноцицептивной
модуляции

ТАПЕНТАДОЛ: 1 МОЛЕКУЛА – 2 ЭФФЕКТА**

Сокращенная информация по применению

Торговое наименование: Палексия. **МНН:** тапентадол. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг. **Фармакологические свойства.** Тапентадол – мощный анальгетик, являющийся агонистом мю-опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина. Тапентадол непосредственно оказывает анальгетическое действие без участия фармакологически активных метаболитов. Тапентадол продемонстрировал эффективность при боли ноцицептивного, нейропатического, висцерального генеза и при боли, вызванной воспалительным процессом. Действие на сердечно-сосудистую систему: при тщательном изучении интервала QT никаких эффектов от приема терапевтических и превышающих терапевтические доз тапентадола в отношении интервала QT установлено не было. Тапентадол не оказывал значимых эффектов и на другие параметры ЭКГ (ЧСС, интервал PR, комплекс QRS, морфологию зубца T и U). **Показания к применению.** Хронический болевой синдром средней и высокой степени тяжести. Препарат применяется лишь при болевом синдроме средней и сильной интенсивности, требующем назначения опиоидных анальгетиков. **Противопоказания к применению.** Гиперчувствительность к тапентадолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; в ситуациях, когда противопоказаны препараты-агонисты мю-опиоидных рецепторов; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Полный перечень противопоказаний содержится в инструкции по применению.** **Режим дозирования и способ применения.** Препарат Палексия в таблетках пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, следует принимать дважды в сутки, приблизительно через каждые 12 часов, независимо от приема пищи. Таблетку необходимо принять внутрь с достаточным количеством жидкости, не разжевывая, не разламывая и не растворяя. Рекомендуется постепенное снижение дозы препарата перед полной его отменой в целях предупреждения развития синдрома отмены. **Подробное описание способа применения содержится в инструкции по применению.** **Побочное действие.** Примерно у 65% пациентов, принимавших препарат Палексия в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, наблюдались побочные действия, преимущественно легкой или умеренной интенсивности. Наиболее частыми из них были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы (тошнота, головокружение, рвота, сонливость и головная боль). **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**



Организация, принимающая претензии:

АО «Нижфарм». 603950, Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, Бокс-459.
Тел.: (831) 278-80-88, факс: (831) 430-72-28. med@stada.ru

РУ LP-002631 от 22.09.2014г.

Дата выхода рекламного материала декабрь 2021 г.

*НА – норадреналин.

**Инструкция по медицинскому применению препарата Палексия, таблетки пролонгированного действия.

Информация предназначена для размещения в специализированных печатных изданиях
для медицинских и фармацевтических работников.



ОТВЕТСТВЕННОЕ
ПРИМЕНЕНИЕ
opioid.ru

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА,
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ.

ПОЛНОЦЕННОЕ ПИТАНИЕ ДЛЯ ЗДОРОВОГО РОСТА И РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА

СБАЛАНСИРОВАННЫЙ
СОСТАВ



D
C
B
A
E
Mg
Fe
Ca
K
ВИТАМИНЫ
И
МИНЕРАЛЫ



ОМЕГА-3
И
ОМЕГА-6



МОЛОЧНЫЕ
БЕЛКИ



от 1 года до 10 лет

Информация только для медицинских работников. Ресурс Клинуцен Юниор. Для детей от 1 до 10 лет. Может использоваться как дополнительный или единственный источник питания в соответствии с рекомендацией врача. Перед употреблением проконсультируйтесь с врачом.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. ТОВАР ЗАРЕГИСТРИРОВАН.

©ВЛАДЕЛЕЦ ТОВАРНЫХ ЗНАКОВ: SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (ШВЕЙЦАРИЯ).