

Лечащий Врач

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 25 № 2 2022



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ

- Физическая активность как мультитаргентная терапия метаболически ассоциированной жировой болезни печени
- Лечение хронического *Helicobacter pylori*-индуцированного гастрита, ассоциированного с вирусом Эпштейна — Барр
- Врожденный цитомегаловирусный гепатит: холестатический синдром и его коррекция
- Современный взгляд на ведение пациентов с язвенным колитом в амбулаторной практике
- Современная пробиотическая терапия в лечении пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника

Страничка педиатра

- Острый вариолиформный параспориоз Мухи — Габермана у подростка
- Олигосахариды грудного молока в детских смесях: вчера, сегодня, завтра

Актуальная тема

- Однопочечный рекомбинантный фактор свертывания VIII (лоноктоког альфа): опыт применения в России
- Клинические и эпидемиологические особенности врожденного буллезного эпидермолиза в Республике Дагестан

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**

БИФИФОРМ



Эпоха Возрождения микробиома

Нарушение микробиома кишечника – состояние, приводящее к различной патологии.

С началом приема Бифиформ начинается новая эпоха –
эпоха возрождения нормального микробиома.



Типированные штаммы *Enterococcus faecium* ENCfa-68 и *Bifidobacterium longum* BB46 в составе лекарственного препарата Бифиформ продемонстрировали клиническую эффективность при¹⁻⁴:

- синдроме раздраженного кишечника и других функциональных расстройствах ЖКТ;
- антибиотик-ассоциированной диарее;
- острой диарее;
- инфекции *H. pylori* в комплексной терапии;
- лактазной недостаточности и др.



ДВУХСЛОЙНАЯ КИШЕЧНОРАСТВОРИМАЯ КАПСУЛА⁵ ЗАЩИЩАЕТ ПОЛЕЗНЫЕ БАКТЕРИИ ОТ АГРЕССИВНОЙ СРЕДЫ ЖЕЛУДКА



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ БИФИФОРМ СООТВЕТСТВУЕТ ВСЕМ ТРЕБОВАНИЯМ⁶ МЕЖДУНАРОДНЫХ СТАНДАРТОВ ВСЕМИРНОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ



РЕКЛАМА

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Бифиформ. РУ П №013677/01 от 08.06.2011. 2. Ручкина И.Н. и соавт. Тер. архив 2013;2:21-26. 3. Валиева С.И. и соавт. Вопросы современной педиатрии. 2008;7(4):109-114. 4. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Вопросы детской диетологии, 2019;17(5):33-46. 5. Информация от завода-изготовителя. 6. WGO Practice Guideline - Probiotics and Prebiotics. Доступно по ссылке: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics>. Дата обращения: Январь 2021

* Требования WGO к пробиотикам: Пробиотики должны быть определены по виду и штамму, должны быть живыми + кислотоустойчивыми или иметь специальный способ доставки к местам прикрепления, должны быть безопасны, должны обеспечивать необходимое количество бактерий на конец срока годности 10^6 - 10^9 – доходить к местам прикрепления в необходимых количествах, должны продемонстрировать эффективность в контролируемых клинических исследованиях.

АО «ГлассоСмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д 10, пом. III, ком. 9, эт 6. Тел. +7 (495) 777-98-50.

Товарный знак принадлежит или используется Группой Компаний «ГлассоСмитКляйн». Информация для специалистов здравоохранения. PM-RU-BIF-21-0008



Дорогие коллеги!

4 февраля во всем мире отмечается день борьбы с онкологическими заболеваниями. В этой связи хочется еще раз напомнить об онконастороженности врачей первичного звена. Вовремя увидеть, заметить симптомы, указывающие на начало заболевания, в условиях сверхнагрузок последнего времени не всегда получается, поэтому на нашем интернет-сайте lvrach.ru мы посвятили этой важной теме целый раздел — заходите, читайте, анализируйте.

*С уважением, главный редактор
Елена Ольгертовна Гируцкая*

Лечащий Врач Medical Journal 16+

Издается с 1998 года

ТОМ 25 № 2 2022

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Анатолий Анатольевич Стремouxов,

д. м. н., профессор

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Елена Ольгертовна Гируцкая, 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 — 22.02.2022 г.

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

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

Подписные индексы:

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

РЕКЛАМА

Светлана Иванова, тел.: (499) 703-18-54 (доб. 341), iana@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. Красноезвездная, 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 № 2 2022

CHIEF SCIENTIFIC EDITOR Anatoly Anatolyevich Stremoukhov,

Dr. of Sci (Med), Professor

EDITOR IN CHIEF Elena Girutskaia, Lvrach@osp.ru

COMMISSIONING EDITOR Marina Chirkova

SCIENCE EDITOR Irina Kovaleva

CORRECTOR Nataliya Danilova

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 — 22.02.2022

The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended 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), iana@osp.ru

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

MARKETING

Polina Korotun, marketing@osp.ru

Printing house ООО «РИММИНИ»

7, of. 3, Krasnozvezdnaya, 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 Lechaschi Vrach journal is permitted under the terms of the Creative Commons BY-NC-ND 4.0 license.

Illustrations — Adobe Stock.

PRESIDENT MICHAEL Borisov

DIRECTOR GENERAL Galina Gerasina

COMMERCIAL DIRECTOR Tatyana Filina

Лечащий Врач

Medical Journal

ТОМ 25 № 2 2022

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

Новости

News

Гастроэнтерология.

Гепатология

Gastroenterology. Hepatology



6 Достижения, события, факты

6 Achievements, developments, facts

8 Физическая активность как мультитаргентная терапия метаболически ассоциированной жировой болезни печени/

Е. А. Лялюкова, И. В. Друк, Е. Н. Чернышева, А. В. Лялюков,
И. В. Прихода

8 Physical activity as a multitarget therapy for metabolically associated fatty liver disease/

Е. А. Lyalyukova, I. V. Druk, E. N. Chernysheva,
A. V. Lyalyukov, I. V. Prikhoda

13 Лечение хронического *Helicobacter pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоциированного с вирусом Эпштейна — Барр/

Т. Е. Афанасенкова, Е. Е. Дубская

13 The role of cycloferon in the treatment of chronic *Helicobacter pylori*-induced gastritis with gastric erosions associated with Epstein — Barr virus/

T. E. Afanasenkova, E. E. Dubskaya

20 Врожденный цитомегаловирусный гепатит: холестатический синдром и его коррекция/

О. В. Первишко, Н. Г. Соболева, Т. Г. Баум,
Д. В. Волик, Д. Ю. Калиновская

20 Congenital cytomegalovirus hepatitis: cholestatic syndrome and its correction/

O. V. Pervishko, N. G. Soboleva, T. G. Baum, D. V. Volik,
D. Yu. Kalinovskaya

25 Современный взгляд на ведение пациентов с язвенным колитом легкой и средней степени тяжести в амбулаторной практике/

А. М. Харитидис, О. Б. Щукина

25 A modern view on the management of patients with ulcerative colitis of mild and moderate severity in outpatient practice/ A. M. Kharitidis, O. B. Shchukina

32 Возможности современной пробиотической терапии в лечении пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника/ В. А. Ахмедов, О. В. Гаус

32 Possibilities of modern probiotic therapy in the treatment of patients with post-infectious irritable bowel syndrome/ V. A. Akhmedov, O. V. Gaus

**Страничка педиатра
Pediatrician's page**

36 Острый вариолиформный параспориоз Мухи — Габермана с формированием гипертрофических рубцов у подростка/ Е. В. Павлова, И. В. Улитина, Е. Н. Ефанова

36 Mucha — Habermann acute varioliform parapsoriasis with the formation of hypertrophic scars in a teenager/ E. V. Pavlova, I. V. Ulitina, E. N. Efanova

40 Олигосахариды грудного молока в детских смесях: вчера, сегодня, завтра/ И. В. Гмошинский, Т. Э. Боровик, В. А. Скворцова, О. А. Боковская

40 Human milk oligosaccharides in infant formula: yesterday, today, tomorrow/ I. V. Gmoshinsky, V. A. Skvortsova, T. E. Borovik, O. A. Bokovskaya

**Актуальная тема
Topical theme**

49 Одноцепочечный рекомбинантный фактор свертывания VIII (лоноктоког альфа): опыт применения в России/ М. В. Косинова

49 Single-chain recombinant clotting factor VIII (lonoctocog alfa): clinical experience in Russia/ M. V. Kosinova

54 Клинические и эпидемиологические особенности врожденного буллезного эпидермолиза в Республике Дагестан/ К. М. Гаджимурадова, М. А. Иванова, М. Н. Гаджимурадов, С. Н. Алиев

54 Clinical and epidemiological features of congenital epidermolysis bullosa in the Republic of Dagestan/ K. M. Gadzhimuradova, M. A. Ivanova, M. N. Gadzhimuradov, S. N. Alieva

Alma mater

64 Последипломное образование

64 Postgraduate education

РОССИЯ

М. Б. Анциферов, 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. Астафьева, 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. Башнина, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ФГБОУ ВО СЗГМУ 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. Владимирского (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. Брикко, д. м. н., профессор, академик РАН, академик РАМТН, 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. Галимова, д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета ФБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
Н. А. Гелпе, 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. Таболина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
Т. М. Желтикова, д. б. н., заведующая лабораторией экологической биотехнологии ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова (Москва, Россия)
Н. В. Зильберберг, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУ СО УрНИИД-ВНИ (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 НИИЦ здоровья детей Минздрава России (Москва, Россия)
С. Ю. Калинин, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)
А. В. Караулов, 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. Шеврыгина 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. Кохир, 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. Кукушкин, 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. Лесняк, 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 ЛФ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Е. Ю. Майчук, 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 ФГБУЗ 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)

ЗАРУБЕЖНЫЕ СТРАНЫ

З. Ш. Ашуров, д. м. н., профессор, директор РСНПМЦ наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ТМА (Ташкент, Узбекистан)
Ч. 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. Минущкин, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)
А. М. Мкртумян, 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. ак. 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 ВолГМУ Минздрава России (Волгоград, Россия)
Г. И. Нецаева, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
А. А. Новик, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
И. 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. Прилепская, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России (Москва, Россия)
В. А. Ревякина, д. м. н., профессор, заведующая отделением аллергологии ФГБНУ ФИЦ ПБ (Москва, Россия)
Е. Б. Рудакова, д. м. н., профессор кафедры АгПФ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России (Москва, Россия), научный консультант отделения ВРТ ГБУЗ МО МОПЦ (Балашиха, Россия)
В. М. Свистушкин, 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. Сковорода, 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. ак. М. Я. Студеникина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
В. М. Студеникин, д. м. н., профессор, академик РАН и МАЕ, ООО НПЦМЦ «Дрим Клиник» (Москва, Россия)
Ю. Л. Содацкий (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. Владимирского (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 НИИР 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 НИИР 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)
В. Ю. 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. Шербаков, 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 ФНЦК ФХМ ФМБА России (Москва, Россия)
Л. А. Щеплягина, д. м. н., профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ (Москва, Россия)
П. А. Щеплев, д. м. н., профессор кафедры урологии ФК МР ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия), главный уролог Московской области
Н. Д. Ющук, 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)

А. Ш. Иноятов, д. м. н., профессор, заместитель министра здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)
Н. Фатулина, 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. Astafieva, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Clinical Immunology and Allergology, 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. Vladimirovsky 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. Briko, 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. 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. Gallyamova, 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. Geppe, 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. Zhehtikova, 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. Zilberberg, 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-Andrology, 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. Karetkina, 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. Shervygin, 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 University (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. Melnichenko, 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 Russia (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)

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. M. Mkrtumyan, 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. Svishtshkin, 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. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

N. V. Toroptsova, 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. Scheplyagina, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Pediatrics at the Faculty of Advanced Training for Doctors of the M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

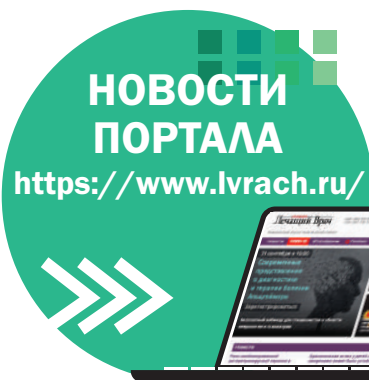
P. A. Scheplev, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Urology at Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia), Chief Urologist of the Moscow Region.

D. Yuschuk, Dr. of Sci (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

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



О коронавирусе. В ноябре ВОЗ включила штамм вируса SARS-CoV-2 B.1.1.529 «омикрон» в список «вариантов, вызывающих обеспокоенность», и в кратчайшие сроки этот штамм стал доминирующим во многих регионах. Почти сразу появилось предположение, что вирус является несколько менее опасным с точки зрения госпитализации и летальных исходов, но более контагиозным и устойчивым к имеющимся вакцинам. Со временем эти предположения подтвердились. Все чаще высказывается мнение, что коронавирусная инфекция станет подобной сезонному гриппу. Открытым остается вопрос, как появляются новые штаммы по типу омикрона? В заметке на портале Lvrach.ru разбирается гипотеза о появлении новых штаммов как следствие плохой вакцинации. В этой связи нужно учитывать два фактора: с одной стороны, плохая вакцинация увеличивает вероятность передачи инфекции в популяции и тем самым напрямую дает вирусу возможность мутировать; с другой стороны, вакцинация может способствовать сохранению штаммов, которые способны избегать иммунного ответа, — в таком случае это может потребовать еще больших усилий по вакцинации населения в долгосрочной перспективе с отслеживанием штаммов и созданием новых вакцин (как в случае с гриппом).



Заявления ВОЗ по коронавирусной инфекции. Наиболее важными кажутся два заявления: во-первых, организация не рекомендует применение плазмы крови пациентов, переболевших коронавирусом, в лечении инфекции легкой или средней степени тяжести. Даже среди пациентов с тяжелым течением заболевания и критическими состояниями такое лечение должно предоставляться только в рамках клинических испытаний. Во-вторых, было рекомендовано два новых препарата — барицитиниб (ингибитор семейства янус-киназ, подавляющих гиперстимуляционные функции иммунной системы, в комбинации с глюкокортикостероидами) и сотровимаб (моноклональное антитело для лечения инфекции легкой и средней

степени тяжести пациентов с высоким риском госпитализации).



Когнитивные функции: как спасти и как улучшить. В журнале JAMA представили любопытные, но неочевидные на первый взгляд результаты: удаление катаракты служило независимым и достоверным предиктором снижения риска развития деменции. Вероятно, это может быть обусловлено повышением качества и количества воспринимаемого клетками сетчатки света и улучшением психосоциального функционирования и повышения физической активности. В другой работе исследователи из университета Цукуба (Япония) смогли показать, что всего 10 минут умеренной физической активности усиливают локальное кровоснабжение в различных участках билатеральной префронтальной коры — частях головного мозга, которые играют важную роль в контроле настроения и исполнительных функций. Полученные данные могут внести важные изменения в рекомендации по контролю психического здоровья. Достижения лабораторной диагностики представлены новым чувствительным маркером снижения когнитивных функций и повышения уровня бета-амилоида в цереброспинальной жидкости у пациентов с деменцией с тельцами Леви — при помощи определения содержания фосфорилированных тау-белков 181 и 231.



Натрий, хлор и ртуть. В декабрьском номере мы не успели упомянуть о двух крупнейших исследованиях, посвященных влиянию соли на сердечно-сосудистый риск — исследование SSaSS и метаанализ из журнала *New England Journal of Medicine*. Эти работы предоставляют важнейшие доказательства того, что повышенное потребление соли может значительно влиять на частоту сердечно-сосудистых событий. Также ученым впервые удалось получить информацию о связи нейронной активности и мозгового кровотока в глубоких структурах мозга в ответ на эндогенный стимул в виде увеличения концентрации

соли. Обычно активация нейронов связана с увеличением скорости кровотока, однако реакция гипоталамуса в ответ на употребление соли оказалась обратной — в этой зоне происходила вазоконстрикция и кровоток замедлялся. Данное открытие поднимает общий вопрос о том, как гипертоническая болезнь влияет на головной мозг. По примерным оценкам, 50-60% случаев этого заболевания так или иначе связаны с употреблением соли. В дальнейшем ученые планируют изучить этот феномен на животной модели, а также определить изменения кровотока глубоких мозговых структур при других заболеваниях. Парадоксально, но по последним данным ртуть показала себя менее токсичным элементом, чем можно было ожидать. Продукты морского происхождения являются источниками ценных омега-3 жирных кислот, но многие ограничивают себя в таком питании из-за страха токсических эффектов ртути. В результатах исследования из JAMA сообщается, что употребление продуктов с небольшим или средним количеством ртути не ассоциировано с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности среди популяции взрослых жителей США (важно отметить, что эти данные могут оказаться нерелевантными в более узких субпопуляциях, например, у беременных).

Последней новостью прошедшего года стала удивительная работа из журнала JAMA, авторы которой смогли показать, что пациенты, которые думают, что перенесли COVID, чаще склонны к хроническим жалобам, чем пациенты, которые действительно перенесли COVID. Результаты данного исследования указывают на то, что жалобы пациентов с хроническими симптомами после якобы перенесенной коронавирусной инфекции не всегда должны рассматриваться в такой связи. В этих случаях требуется проведение полноценной профессиональной медицинской оценки симптомов, которые часто ошибочно причисляются к термину «постковидный синдром».

Подготовил Илья Левашов

Событие

Поздравляем Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе с 90-летием!
Созданный 1 февраля 1932 года как научно-практический институт скорой помощи, сегодня институт представляет собой многопрофильный медицинский комплекс. Ежегодно в стенах НИИ получают лечение 76 тыс. пациентов. Из года в год в отделение экстренной медицинской помощи ежедневно поступает 220-250 человек, в период пандемии эта цифра достигала 330-350 пациентов в сутки. В коллективе постоянно ведется активная научная работа, проводятся клинические испытания, ежегодно публикуются около 150 научно-исследовательских работ. С юбилеем, коллеги!

Урсодезоксихолевая кислота

Урсофальк®

**Мы превращаем надежду
в эффективную терапию**



**Референтный препарат УДХК
в Европе, США и России¹**



Капсулы 250 мг



Таблетки 500 мг



Суспензия 250 мг/5 мл

- Золотой стандарт в лечении холестатических заболеваний печени
- Три лекарственных формы для оптимального подбора режима терапии
- Производится только на европейских заводах из высококачественной итальянской субстанции



эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии



¹ Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Первичный билиарный холангит. – М., 2017. – С. 39.

Физическая активность как мультитаргентная терапия метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Е. А. Лялюкова^{1, 2}, ORCID: 0000-0003-4878-0838, lyalykova@rambler.ru

И. В. Друк¹, ORCID: 0000-0001-8317-7765, drukinna@yandex.ru

Е. Н. Чернышева³, ORCID: 0000-0001-8884-1178, lena.chernysheva@inbox.ru

А. В. Лялюков⁴, ORCID: 0000-0001-5902-6713, losangeles116@gmail.com

И. В. Прихода⁵, ORCID: 0000-0002-2463-8151, ip-doctor@yandex.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Майкопский государственный технологический университет, медицинский институт; 385000, Россия, Майкоп, ул. Первомайская, 191

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Сочинский государственный университет; 354000, Россия, Сочи, ул. Пластунская, 94

⁵ Государственное образовательное учреждение высшего образования Луганской Народной Республики Луганский государственный университет имени Владимира Даля; 91034, Украина, Луганск, квартал Молодежный, 20-а

Резюме. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени представляет собой серьезную проблему для здравоохранения во всех странах. В 2020 г. принципиально изменились критерии диагностики заболевания, конкретизированы факторы риска, что требует пересмотра существующих подходов к терапии. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, ранее называвшаяся неалкогольной жировой болезнью печени, представляет собой печеночное проявление мультисистемного расстройства. В консенсусе международных экспертов 2020 г. предложены новые диагностические критерии для метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Диагноз выставляется при наличии стеатоза (по данным инструментальных методов и/или биомаркерных исследований и/или гистологическим признакам) в сочетании с одним или более дополнительными критериями: избыточный вес или ожирение, сахарный диабет 2 типа или нарушение метаболизма. Цель данного литературного обзора — представить результаты современных клинических исследований и метаанализов о влиянии физической активности и, в частности, аэробных упражнений на течение заболевания. Программы физических упражнений доказали эффективность в лечении заболевания. Все типы аэробных упражнений (непрерывные, интервальные и комбинированные) имеют положительное влияние на уровни триглицеридов и индекс массы тела. Более того, непрерывные и периодические аэробные упражнения по сравнению с ведением пациентов без физической активности улучшают показатели ферментов печени, в частности аланинаминотрансферазы. Метарегрессионный анализ показал, что более короткое время вмешательства (≤ 12 недель) более эффективно для снижения уровня аланинаминотрансферазы. В клинической практике не всегда удается достичь целевых показателей. Ограничивающими факторами являются несоблюдение необходимых режимов физической активности пациентами с сопутствующим ожирением и другой коморбидной патологией и недостижение ими целевых показателей по энергозатратам. Не менее важны вопросы контроля переносимости нагрузок с учетом возраста, гендерных и других особенностей. Эффективные программы физической активности при метаболически ассоциированной жировой болезни печени должны основываться на целевых показателях энергозатрат, эффективных и безопасных режимах и отвечать индивидуальным особенностям пациента.

Ключевые слова: физическая активность, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

Для цитирования: Лялюкова Е. А., Друк И. В., Чернышева Е. Н., Лялюков А. В., Прихода И. В. Физическая активность как мультитаргентная терапия метаболически ассоциированной жировой болезни печени // Лечащий Врач. 2022; 2 (25): 8-12.

DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.001

Physical activity as a multitarget therapy for metabolically associated fatty liver disease

Elena A. Lyalyukova^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4878-0838, lyalyukova@rambler.ru

Inna V. Druk¹, ORCID: 0000-0001-8317-7765, drukinna@yandex.ru

Elena N. Chernysheva³, ORCID: 0000-0001-8884-1178, lena.chernysheva@inbox.ru

Aleksandr V. Lyalyukov⁴, ORCID: 0000-0001-5902-6713, losangeles116@gmail.com

Igor V. Prikhoda⁵, ORCID: 0000-0002-2463-8151, ip-doctor@yandex.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University, Medical Institute; 191 Pervomayskaya str., Maykop, 385000, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Sochi State University; 94 Plastunskaya str., Sochi, 354000, Russia

⁵ State Educational Institution of Higher Education of the Luhansk People's Republic Lugansk State University named after Vladimir Dal; 20-a Youth quarter, Lugansk, 91034, Ukraine

Abstract. Metabolically associated fatty liver disease is a major public health problem in all countries. In 2020, the criteria for diagnosing the disease have fundamentally changed, risk factors have been specified, which requires a revision of existing approaches to therapy. Metabolically associated fatty liver disease, formerly called non-alcoholic fatty liver disease, is a hepatic manifestation of a multisystem disorder. The 2020 consensus of international experts proposed new diagnostic criteria for metabolically associated fatty liver disease. The diagnosis is made in the presence of steatosis (according to instrumental methods and/or biomarker studies and/or histological signs) in combination with one or more additional criteria: overweight or obesity, type 2 diabetes mellitus or metabolic disorders. The purpose of the literature review is to present the results of modern clinical studies and meta-analyses on the effect of physical activity and, in particular, aerobic exercise on the course of the disease. Results. Exercise programs have proven effective in treating disease. All types of aerobic exercise – continuous, interval and combination – have a positive effect on triglyceride levels and body mass index. Moreover, continuous and intermittent aerobic exercise improves liver enzymes, in particular alanine aminotransferase, compared to the management of patients without physical activity. Meta-regression analysis showed that shorter intervention times (≤ 12 weeks) were more effective in reducing alanine aminotransferase levels. In clinical practice, it is not always possible to achieve targets. The limiting factors are the fact that patients with concomitant obesity and other comorbid pathology do not comply with the necessary physical activity regimens, do not reach the target indicators for energy consumption. Equally important are the issues of control of load tolerance, taking into account age, gender and other characteristics. Effective physical activity programs for metabolically associated fatty liver disease should be based on energy targets, effective and safe regimens, and tailored to the individual patient.

Keywords: physical activity, metabolically associated fatty liver disease.

For citation: Lyalyukova E. A., Druk I. V., Chernysheva E. N., Lyalyukov A. V., Prikhoda I. V. Physical activity as a multitarget therapy for metabolically associated fatty liver disease // *Lechaschi Vrach*. 2022; 2 (25): 8-12. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.001

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) – широко распространенное заболевание, которое в ближайшие годы может стать одной из основных причин трансплантации печени в мире. Распространенность МАЗБП составляет 13,48% в Африке, 23,71% – в Европе, 24,13% – в Северной Америке, 27,37% – в Азии и 31,79% – на Ближнем Востоке. Заболевание представляет собой серьезную проблему для здоровья в связи с риском прогрессирования до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, развития злокачественных новообразований внепеченочной локализации, более тяжелого течения коморбидной и ассоциированной патологии, включая COVID-19. Продолжаются поиски эффективной фармакологической терапии заболевания и оптимизации немедикаментозных методов лечения [1, 2].

МАЗБП, ранее называвшаяся неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), представляет собой печеночное проявление мультисистемного расстройства, которое имеет наибольшую частоту среди хронических заболеваний печени в мире [3]. В консенсусе международных экспертов 2020 г. предложены новые диагностические критерии МАЗБП. Диагноз выставляется при наличии стеатоза (по данным инструментальных методов и/или биомаркерных исследований и/или гистологическим признакам) в сочетании с одним или более

дополнительными критериями: избыточный вес или ожирение, сахарный диабет 2 типа или нарушение метаболизма.

Для последнего необходимо как минимум два признака метаболического риска:

1) окружность талии (ОТ) $\geq 102/88$ см у мужчин и женщин европеоидной расы или $\geq 90/80$ см у мужчин и женщин азиатского происхождения;

2) артериальное давление (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст. или специальное медикаментозное лечение;

3) уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме < 40 мг/дл у мужчин и < 50 мг/дл для женщин или специфическое медикаментозное лечение;

4) предиабет, индекс инсулинорезистентности – больше 2,5, уровень высокочувствительного С-реактивного белка в плазме – больше 2 мг/л [4].

Ранняя диагностика, профилактика и избавление от факторов риска, связанных с заболеванием, а также изменение образа жизни были предложены в качестве экономически эффективных стратегий лечения МАЗБП.

Известно, что аэробные упражнения имеют пользу для сохранения здоровья. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует для снижения общего риска хронических заболеваний взрослым выполнять в неделю не менее

150-300 минут упражнений средней интенсивности или 75-150 минут интенсивных упражнений [5-7].

Ранее была показана независимая роль одной только физической активности (ФА) в качестве вмешательства для пациентов с НАЖБП [8]. Аэробные нагрузки и программы силовых упражнений с отягощениями снижают выраженность стеатоза печени и улучшают исходы для здоровья пациентов с НАЖБП, что приводит к снижению сердечно-сосудистого риска — основной причины смертности в этой популяции [8].

В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени 2016 г. предлагались меры по изменению образа жизни, основанные на комбинированном ограничении питания и постепенном увеличении количества аэробных упражнений или тренировок с отягощениями [8]. Снижение массы тела примерно на 5% рекомендовано пациентам со стеатозом, 7% — со стеатогепатитом и 10% — с фиброзом печени [8].

Следует учесть, что, согласно консенсусу 2020 г., принципиально изменились критерии диагностики НАЖБП: в настоящее время нецелесообразно делить стадии заболевания НАЖБП на стеатогепатит и нестеатогепатит [4].

В связи с новыми диагностическими и классификационными подходами актуальными являются вопросы об уровнях и режимах ФА при различных метаболических рисках у больных с НАЖБП. Логично, что определение у пациента конкретных метаболических нарушений будет требовать проведения таргетной терапии. Требуют уточнения и безопасные режимы ФА, методы контроля за переносимостью нагрузок с учетом возраста, гендерных особенностей и сопутствующей патологии.

Цель данного обзора литературы — представить результаты современных клинических исследований и метаанализов о влиянии ФА и, в частности, аэробных упражнений на течение НАЖБП [4].

В метаанализе (2021) оценивался общий эффект нефармакологического вмешательства, а именно аэробных упражнений на динамику основных критериев НАЖБП, уровни печеночных ферментов, метаболизм глюкозы и антропометрические показатели пациентов [9]. В метаанализ было включено пятнадцать рандомизированных контрольных исследований с участием 740 пациентов с НАЖБП (383 пациента — из группы с ФА: средний возраст — 51 год, средний индекс массы тела (ИМТ) — 32,2 кг/м²; 357 пациентов — контрольная группа). Частота, интенсивность, время, тип аэробной тренировки подбирались в соответствии с 11-м изданием рекомендаций по тестированию и подбору упражнений Американской коллегии спортивной медицины (ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 11th Edition, 2018). Согласно рекомендациям, взрослые в возрасте 18-65 лет должны заниматься ФА умеренной интенсивности 5 раз в неделю 150-300 минут в неделю с максимальной частотой сердечных сокращений ($CHC_{\text{макс}}$) 64-76% или $VO_{2\text{МАХ}}$ 46-63% или по шкале субъективно воспринимаемого напряжения 5-6 баллов; высокой интенсивности — 3 раза в неделю — 75-150 мин/нед, $HR_{\text{макс}}$ — 77-95% или $VO_{2\text{МАХ}}$ 63-90% или по шкале субъективно воспринимаемого напряжения — 7-8 баллов.

В двенадцати исследованиях оценивалась эффективность аэробных тренировок по сравнению со стандартным ведением больных без тренировок. Время вмешательства составляло от 4 до 24 недель.

Согласно рекомендациям ACSM, исследования были разделены на категории по интенсивности: непрерывная очень легкая тренировка, непрерывная легкая тренировка, непрерывная умеренная тренировка, непрерывная энергичная и интерваль-

ная тренировка; объем от низкого до умеренного, от среднего до высокого и постепенное увеличение объема упражнений путем регулировки продолжительности или интенсивности или продолжительности, частоты и интенсивности упражнений. При назначении аэробной нагрузки в девяти исследованиях интенсивность упражнений определялась с помощью сердечно-легочного теста с нагрузкой, в двух исследованиях — максимальная ЧСС рассчитывалась по формуле $HR_{\text{max}} = 220 - \text{возраст}$, в двух исследованиях интенсивность оценивалась с использованием оценки воспринимаемого напряжения Борга и в одном исследовании — с использованием формулы Карвонена.

До и после вмешательства оценивались следующие показатели: изменение сывороточных уровней ферментов печени — аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП); уровень триглицеридов (ТГ), а также инсулинорезистентность (НОМА-IR, НОМА2-IR). Другие критерии оценки включали антропометрические изменения (ИМТ), измеренные на исходном уровне (до лечения) и после вмешательства.

По сравнению с ведением пациентов без ФА, непрерывные и интервальные тренировки показали значительную эффективность в динамике уровня АЛТ ($MD = -2,4$, 95% ДИ от $-4,34$ до $-0,46$, $p = 0,015$, $I^2 = 9,1\%$). Вмешательства, основанные на всех типах протоколов аэробных упражнений, показали значительное улучшение внутрипеченочных ТГ ($MD = -4,0557$, 95% ДИ: от $-5,3711$ до $-2,7403$, $p < 0,0001$, $I^2 = 0\%$) и ИМТ ($MD = -0,9774$, 95% ДИ: от $-1,4086$ до $-0,5462$, $p < 0,0001$, $I^2 = 0\%$). Метарегрессионный анализ продемонстрировал значительную корреляцию между общим временем вмешательства и уровнем АЛТ (для всех аэробных протоколов — 6,0056, $se = 2,6896$, $z = 2,2329$, $p = 0,02$, а также для протоколов непрерывной и интервальной аэробики — 5,5069, $se = 2,7315$, $z = 2,016$, $p = 0,04$).

Результаты метаанализа показали, что все типы аэробных упражнений (непрерывные, интервальные и комбинированные) по сравнению с обычным уходом или другим типом вмешательства имеют положительное влияние на уровни ТГ и ИМТ. Более того, непрерывные и периодические аэробные упражнения по сравнению с ведением пациентов без ФА улучшают показатели ферментов печени, в частности АЛТ. Важно отметить, что метарегрессионный анализ показал, что более короткое время вмешательства (≤ 12 недель) более эффективно для снижения уровня АЛТ. Другие факторы, а именно частота, интенсивность, объем и прогрессия протокола упражнений, не оказали существенного влияния на величину измеряемых параметров, что позволяет предположить, что различные комбинации аэробных упражнений могут быть одинаково полезными.

Результаты данного метаанализа (2021) согласуются с данными предыдущего метаанализа Smart и соавт. 2018 г. Программы физических упражнений, независимо от диеты, могут быть полезны с точки зрения изменений содержания внутрипеченочного жира, массы тела, ИМТ [10].

Katsagoni и соавт. показали значительное влияние программ физических упражнений у больных с метаболическими нарушениями на снижение уровней печеночных ферментов. Влияние на АСТ и АЛТ зависело от уровня потери массы тела [11].

S. E. Keating и соавт. оценили влияние различных доз ФА и обнаружили, что аэробные тренировки низкой и средней интенсивности по 90-135 минут или 180-240 минут в неделю так же эффективны для снижения внутрипеченочного и висцерального жира, как и аэробные тренировки высокой интенсивности по 90-135 мин в неделю [12].

Систематический обзор и метаанализ 12 клинических исследований сравнения лечебной физкультуры и контроля проде-

монстрировал значительный общий эффект комбинированных упражнений и диеты ($ES = -0,37$, 95% ДИ от $-0,06$ до $-0,69$; $p = 0,02$) по сравнению с одной только диетой. Уменьшение стеатоза печени благодаря упражнениям достигается как с минимальной потерей массы тела, так и без нее [12].

Метаанализ (2016) данных 28 исследований показал, что независимо от диеты ФА была связана со значительным снижением содержания внутрипеченочных липидов, а также АЛТ и АСТ [13].

Чем выше ИМТ до вмешательства, тем сильнее снижается содержание внутрипеченочных липидов из-за ФА и достигается положительный эффект [13].

Вероятная причина, из-за которой изучаемые вмешательства не всегда сопровождались положительной динамикой, — это предполагаемое несоблюдение рекомендаций относительно аэробных упражнений и недостижение целевых значений по расходу калорий. Результаты многих исследований показывают, что уровень ФА у пациентов с метаболическими нарушениями ниже, чем у больных без них [14].

J. Krasnoff и соавт. подтвердили, что более 80% пациентов с метаболическими нарушениями не выполняли программу ФА, состоящую из 30-минутных упражнений средней интенсивности 3 раза в неделю [15].

В клинической практике традиционно рекомендуется совершать 10 000 шагов в день. Все началось с японского шагомера, разработанного еще в 1960-х годах, который был назван и продавался как «счетчик на 10 000 шагов». Сегодня доказано, что подсчет шагов не дает информации об интенсивности нагрузки, во время которой накапливаются шаги, и, таким образом, бесполезен. Для лечения МАЖБП ориентироваться только на подсчет шагов нецелесообразно. Регулярные упражнения и/или высокие уровни ФА приносят положительную пользу в лечении МАЖБП. ФА, как и лекарства, должна назначаться с учетом дозы.

Систематический обзор и метаанализ (2018) с включением 21 рандомизированного клинического исследования (РКИ), в котором приняли участие 1530 человек, продемонстрировал влияние физических упражнений с расходом калорий $> 10\,000$ ккал на уменьшение содержания внутрипеченочного жира $-3,46\%$ (95% ДИ от $-5,20\%$ до $-1,73\%$; $p < 0,0001$, $I^2 = 73\%$); снижение свободных жирных кислот натошак $-74,15$ мкмоль/л (95% ДИ от $-118,47$ до $-29,84$; $p = 0,001$, $I^2 = 67\%$) и снижение уровня инсулина $-1,88$ UL (95% ДИ $-3,43$ до $-0,34$; $p = 0,02$, $I^2 = 31\%$).

Таким образом, было показано, что программы упражнений, в которых общий расход энергии превышает 10 000 ккал за 4 недели, могут быть более эффективными, чем программы с более низким расходом калорий по ряду метаболических показателей [10].

В этих условиях очень важны четкие критерии оценки физиологического состояния кардиореспираторной системы. Согласно современным данным, для субъективной оценки может использоваться шкала Борга для оценки пациентом переносимости физических нагрузок [17].

Из лабораторных и инструментальных методов рекомендованы к использованию кардиопульмональное нагрузочное тестирование [18] и формула Карвонена [19].

В основе формулы лежит расчет рабочего пульса/ЧСС. Если основная цель занятий — снижение веса, то необходимо заниматься при пульсе 60–80% от максимального.

Расчет рабочего пульса производится по формуле Карвонена — $ЧССр = [(220 - \text{возраст}) - ЧССп] \times ИТН + ЧССп$, где ЧССр — это пульс, рекомендуемый для кардиотренировки; ЧССп — пульс в покое (его измеряют утром после пробуждения или спустя

15 минут полного покоя); ИТН — интенсивность планируемой нагрузки, т. е. в нашем случае от 60% до 80%. В формуле вместо % используем коэффициент от 0,6 до 0,8. Максимальную ЧСС принято рассчитывать по формуле «220 — возраст», поэтому в формуле мы учитываем возраст.

Например, нам необходимо рассчитать рабочий пульс для женщины 30 лет, которой рекомендовано заниматься оздоровительным бегом. Рассчитаем верхнюю и нижнюю границу, т. е. 60% и 80% от максимума.

$ЧССр = [(220 - 30) - 70] \times 0,6 + 70 = 142$ уд./мин. Этот пульс будет составлять нижнюю границу.

$ЧССр = [(220 - 30) - 70] \times 0,8 + 70 = 166$ уд./мин. Этот пульс будет составлять верхнюю границу.

Таким образом, для эффективного снижения веса необходимо заниматься при пульсе 142–166 уд./мин. Повышать ЧСС нужно постепенно, начинать тренировки можно с пульса 140–150 уд./мин. Измерение пульса производят спустя 3–5 минут после начала кардиотренировки, затем по мере необходимости или по самочувствию. Можно измерить ЧСС за 15 секунд и умножить на 4, получим пульс за минуту.

Заключение

Многочисленные исследования доказали, что регулярные упражнения и/или высокие уровни ФА приносят пользу в лечении МАЖБП. ФА, как и лекарства, должна назначаться с учетом дозы, которая определяется на основании трех основных характеристик — интенсивности, продолжительности и частоты.

Все типы аэробных упражнений (непрерывные, интервальные и комбинированные) имеют положительное влияние на уровни ТГ и ИМТ. Более того, непрерывные и периодические аэробные упражнения по сравнению с ведением пациентов без ФА улучшают показатели ферментов печени, в частности АЛТ. Метарегрессионный анализ показал, что укороченное время вмешательства (≤ 12 недель) более эффективно для снижения уровня АЛТ. В клинической практике не всегда удается достичь целевых показателей. Ограничивающими факторами являются несоблюдение необходимых режимов ФА пациентами с сопутствующим ожирением и другой коморбидной патологией, недостижение ими целевых показателей по энергозатратам (общий расход калорий менее 10 000 ккал за 4 недели). Не менее важны вопросы контроля переносимости нагрузок с учетом возраста, гендерных и других особенностей [16].

Ведение пациентов с МАЖБП требует научно обоснованных подходов к организации ФА. С одной стороны, эффективные программы ФА должны быть направлены на достижение целевых показателей по энергозатратам, с другой — соответствовать индивидуальным потребностям пациента, включая мониторинг физиологического состояния и контроль работы кардиореспираторной системы в эффективном и безопасном режиме. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Younossi Y. Z., Tacke F., Arrese M., Sharma B. C., Mostafa I., Bugianesi E., Wong V. W., Yilmaz Y., George J., Fan J., et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis // *Hepatology*. 2019; 69: 6. DOI: 10.1002/hep.30251.
2. Younossi Z., Anstee Q. M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol // Hepatol*. 2018; 15: 11–20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109.

3. Jarvis H., Craig D., Barker R., Spiers G., Stow D., Anstee Q. A., Hanratty B. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies // *PLoS Med.* 2020; 17: e1003100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003100.
4. Eslam M., Newsome P. N., Sarin S. K., Anstee Q. M., Targher G., Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Wai-Sun Wong V., Dufour J. F., Schattenberg J. M., Kawaguchi T., Arrese M., Valenti L., Shiha G., Tiribelli C., Yki-Järvinen H., Fan J. G., Grønbaek H., Yilmaz Y., Cortez-Pinto H., Oliveira C. P., Bedossa P., Adams L. A., Zheng M. H., Fouad Y., Chan W. K., Mendez-Sanchez N., Ahn S. H., Castera L., Bugianesi E., Ratziu V., George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement // *J Hepatol.* 2020; 73 (1): 202-209.
5. Bull F. C., Al-Ansari S. S., Biddle S., Borodulin K., Buman M. P., Cardon G., Carty C., Chaput J.-P., Chastin S., Chou R., et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour // *Br. J. Sports Med.* 2020; 54: 1451-1462. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102955.
6. Wasfy M., Baggish A. L. Exercise dose in clinical practice // *Circulation.* 2016; 133: 2297-2313. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.018093.
7. Colberg Colberg S. R., Sigal R. J., Fernhall B., Regensteiner J. G., Blissmer B. J., Rubin R. R., Chasan-Taber L., Albright A. L., Braun B. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: Joint position statement // *Diabetes Care.* 2010; 33: e147-e167. DOI: 10.2337/dc10-9990.
8. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO) // *J Hepatol.* 2016; 64 (6): 1388-1402.
9. Słomko J., Zalewska M., Niemiro W., Kujawski S., Słupski M., Januszko-Giergielewska B., Zawadka-Kunikowska M., Newton J., Hodges L., Kubica J., et al. Evidence-Based Aerobic Exercise Training in Metabolic-Associated Fatty Liver Disease: Systematic Review with Meta-Analysis // *J. Clin. Med.* 2021; 10: 1659. <https://doi.org/10.3390/jcm10081659>.
10. Smart N. A., King N., McFarlane J. R., Graham P. L., Dieberg G. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *Br J Sports Med.* 2018; 52 (13): 834-843. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096197. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27317790; PMCID: PMC6029644.
11. Katsagoni C. N., Georgoulis M., Papatheodoridis G. V., Panagiotakos D. B., Kontogianni M. D. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis // *Metabolism.* 2017; 68: 119-132. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.12.006.
12. Keating S. E., Hackett D. A., Parker H. M., O'Connor H. T., Gerofi J. A., Sainsbury A. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity // *J. Hepatol.* 2015; 63: 174-182. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.022.
13. Orzi L. A., Gariani K., Oldani G., Delaune V., Morel P., Toso C. Exercise-based interventions for nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis and meta-regression // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14: 1398-1411. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.04.036.
14. Dirk J., van der W., Vikas S., Hongji Z., Allan T., Hai H. The Effects of Physical Exercise on Fatty Liver Disease // *Gene Expr.* 2018; 18: 89-101.
15. Krasnoff J. B., Painter P. L., Wallace J. P., Bass N. M., Merriman R. B. Health-related fitness and physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* 2008; 47: 1158-1166. DOI: 10.1002/hep.22137.
16. Keating S. E., Hackett D. A., George J., Johnson N. A. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *J Hepatol.* 2012; 57 (1): 157-166.
17. Borg, Gunnar A. V. Psychophysical bases of perceived exertion // *Med. Sci. Sports Exercise.* 1982; 5 (14): 377-381.
18. Cuthbertson D. J., Shojaei-Moradie F., Sprung V. S., Jones H., Pugh C., Richardson P., Kemp G. J., Barrett M., Jackson N. C., Thomas E. L., et al. Dissociation between exercise-induced reduction in liver fat and changes in hepatic and peripheral glucose homeostasis in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Clin. Sci.* 2016; 130: 93-104. DOI: 10.1042/CS20150447.
19. Bacchi E., Negri C., Targher G., Faccioli N., Lanza M., Zoppini G., Zanolin E., Schena F., Bonora E., Moghetti P. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial) // *Hepatology.* 2013; 58 (4): 1287-1295.

Сведения об авторах:

Лялюкова Елена Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Майкопский государственный технологический университет, медицинский институт; 385000, Россия, Майкоп, ул. Первомайская, 191; lyalykova@rambler.ru

Друк Инна Викторовна, д.м.н. доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; drukinna@yandex.ru

Чернышева Елена Николаевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой кардиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; lena.chernysheva@inbox.ru

Лялюков Александр Васильевич, старший преподаватель кафедры физической культуры и спорта, аспирант ОФО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Сочинский государственный университет; 354000, Россия, Сочи, ул. Пластунская, 94; losangeles116@gmail.com

Прихода Игорь Викторович, доктор педагогических наук, кандидат медицинских наук, доцент, профессор кафедры индустриально-педагогической подготовки, Государственное образовательное учреждение высшего образования Луганской Народной Республики Луганский государственный университет имени Владимира Даля; 91034, Украина, Луганск, квартал Молодежный, 20-а; ip-doctor@yandex.ru

Information about the authors:

Elena A. Lyalyukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Associate Professor, Professor at the Department of Internal Medicine and Family Medicine of the Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; Associate Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University, Medical Institute; 191 Pervomayskaya str., Maykop, 385000, Russia; lyalykova@rambler.ru

Inna V. Druk, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Family Medicine of the Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; drukinna@yandex.ru

Elena N. Chernysheva, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Cardiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; lena.chernysheva@inbox.ru

Aleksandr V. Lyalyukov, Senior Lecturer of the Department of Physical Culture and Sports, full-time PhD student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Sochi State University; 94 Plastunskaya str., Sochi, 354000, Russia; losangeles116@gmail.com

Igor V. Prikhoda, Dr. of Sci. (Ped.), MD, Associate Professor, Professor of the Department of Industrial and Pedagogical Training of the State Educational Institution of Higher Education of the Luhansk People's Republic Luhansk State University named after Vladimir Dal; 20-a Youth quarter, Lugansk, 91034, Ukraine; ip-doctor@yandex.ru

Лечение хронического *Helicobacter pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоциированного с вирусом Эпштейна – Барр

Т. Е. Афанасенкова, ORCID: 0000-0002-6796-5953, afanasenkovat@rambler.ru

Е. Е. Дубская, ORCID: 0000-0003-3565-4998, dubsckaia.elena@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме. Исследование предпринималось для оценки эффективности Циклоферона при использовании в комплексной терапии и для профилактики хронического *Helicobacter pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоциированного с вирусом Эпштейна – Барр. В исследовании участвовали 105 пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-индуцированным гастритом с эрозиями желудка, ассоциированным с вирусом Эпштейна – Барр, разделенных на 2 группы. 1-я группа (65 человек) – пациенты, которым помимо антихеликобактерной терапии назначался противовирусный препарат меглюмина акридоната (12,5% 2,0 мл внутримышечно, курс введения препарата зависел от количества копий на 10^5 клеток инфильтрата вируса Эпштейна – Барр). 2-я группа – 40 пациентов контроля, которым назначалась только антихеликобактерная терапия. В каждой группе пациенты распределялись в зависимости от степени тяжести заболевания и количества копий вируса Эпштейна – Барр на 10^5 клеток инфильтрата. Выявление *Helicobacter pylori* проводилось тремя методами: быстрым уреазным тестом, гистологическим исследованием мазков, сделанных из гистобиоптатов, и методом ПЦР биоптата. Для определения количества копий вируса Эпштейна – Барр на 10^5 клеток инфильтрата использовался метод ПЦР с набором реагентов для выявления ДНК вируса Эпштейна – Барр в клиническом материале с гибридно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени Амплисенс EBV-скрин-FL. У пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-индуцированным гастритом с эрозиями желудка при выявлении герпесвирусной инфекции в слизистой оболочке желудка применение меглюмина акридоната в антихеликобактерной терапии снижает степень тяжести заболевания и частоту обострений. Индукторы интерферона, в частности меглюмина акридоната, относятся к новому классу противовирусных препаратов. Обладая бифункциональностью, меглюмина акридоната сочетает в себе широкий спектр фармакологических эффектов, что позволяет применять его в качестве лечебного и профилактического средства.

Ключевые слова: хронический гастрит, эрозии желудка, *Helicobacter pylori*, вирус Эпштейна – Барр, меглюмина акридоната.
Для цитирования: Афанасенкова Т. Е., Дубская Е. Е. Лечение хронического *Helicobacter pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоциированного с вирусом Эпштейна – Барр // Лечащий Врач. 2022; 2 (25): 13-19. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.002

The role of cycloferon in the treatment of chronic *Helicobacter pylori*-induced gastritis with gastric erosions associated with Epstein – Barr virus

Tatyana E. Afanasevna, ORCID: 0000-0002-6796-5953, afanasenkovat@rambler.ru

Elena E. Dubskaya, ORCID: 0000-0003-3565-4998, dubsckaia.elena@yandex.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28 Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russia

Abstract. Evaluation of the effectiveness of cycloferon when used in complex therapy and for the prevention of chronic *Helicobacter pylori*-induced gastritis with gastric erosions associated with Epstein – Barr virus. The study included 105 patients with chronic *Helicobacter pylori*-induced gastritis with gastric erosions associated with the Epstein – Barr virus, divided into 2 groups: group 1 (65 patients) – patients who were prescribed the antiviral drug cycloferon in addition to anti-helicobacter therapy (12,5% 2,0 ml intramuscularly, the course of administration of the drug depended on the number of copies per 10^5 cells of the Epstein – Barr virus infiltrate); group 2 (40 control patients), who were prescribed only anti-helicobacter therapy. In each group, patients were distributed depending on the severity of the disease and the number of copies of Epstein – Barr virus per 10^5 infiltrate cells. The detection of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) was carried out by three methods: a rapid urease test based on the results of a HeliPil test, a histological examination of smears taken from

gastrobiopaths, and a PCR biopsy. To determine the number of Epstein – Barr virus copies per 105 infiltrate cells, the PCR method was used using reagent kits for detecting Epstein – Barr virus DNA in clinical material with real-time hybridization-fluorescence detection Amplisens Epstein – Barr virus-screen-FL. In patients with chronic *Helicobacter pylori*-induced gastritis with gastric erosions, the use of meglumine acridone acetate in antihelicobacter therapy reduces the severity of the disease and the frequency of exacerbations. Interferon inducers, in particular meglumine acridone acetate, belong to a new class of antiviral drugs. Possessing bifunctionality, meglumine acridone acetate combines a wide range of pharmacological effects, which makes it possible to use it as a therapeutic and prophylactic agent.

Keywords: chronic gastritis, gastric erosion, *Helicobacter pylori*, Epstein – Barr virus, cycloferon, meglumine acridone acetate.

For citation: Afanasenkova T. E., Dubskaya E. E. The role of cycloferon in the treatment of chronic *Helicobacter pylori*-induced gastritis with gastric erosions associated with Epstein – Barr virus // *Lechaschi Vrach*. 2022; 2 (25): 13-19. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.002

Одно из ведущих мест в структуре заболеваний органов пищеварения занимает патология желудка. По результатам эпидемиологических массовых обследований хронический гастрит (ХГ) обнаруживают более чем у 50-80% взрослого населения индустриально развитых стран. Формирование ХГ, дуоденита и язвенной болезни примерно в 60-70% случаев наблюдается в молодом возрасте (20-30 лет) и преимущественно у мужчин [1].

В настоящее время ведущим этиологическим и патогенетическим фактором развития гастродуоденальных заболеваний считается инфицирование слизистой оболочки желудка (СОЖ) *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [2, 3]. Многочисленные исследования его роли в патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) показывают, что антихеликобактерная терапия не всегда обеспечивает эрадикацию возбудителя и не сопровождается исчезновением воспалительных изменений в СОЖ даже при успешной эрадикации *H. pylori* [4, 5].

В последние годы появились сообщения о возможной триггерной роли герпесвирусов (ГВ), энтеровирусов, хламидий и других возбудителей, персистирующих в организме человека, в запуске иммунопатологических механизмов в различных органах и тканях [6-9]. При этом особую тропность к эпителию слизистой оболочки ЖКТ в связи с развитой в ней лимфоидной системой имеет вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) [10, 11]. Результаты ряда исследований о роли ГВ в этиопатогенезе хронического воспаления СОЖ весьма противоречивы [12]. Имеются данные, согласно которым персистенция ГВ способствует деструкции СОЖ у взрослых пациентов. С другой стороны, в ряде работ приводятся доказательства отсутствия достоверного влияния представителей семейства *Herpesviridae* на морфофункциональное состояние СОЖ [13, 14].

Вирусы семейства герпеса принимают непосредственное участие в патогенезе развития гастритов. *H. pylori* и герпесвирусная инфекция приводят к прогрессирующей деструкции слизистой оболочки гастродуоденальной области. Чем глубже степень повреждения СОЖ, тем чаще и в более разнообразном сочетании определяются представители этих семейств. Одним из наиболее распространенных представителей семейства ГВ является ВЭБ. ГВ имеют несколько общих характеристик: они существуют в латентном состоянии и обнаруживаются как в слизистых оболочках, так и различных органах. ВЭБ, как и другие вирусы этой группы, обладает способностью персистировать в организме многие годы, часто пожизненно [15].

Противовирусная защита обеспечивается различными механизмами, в том числе и механизмами неспецифической резистентности. Их своеобразие определяется ведущей ролью ряда факторов, таких как клеточная и тканевая невосприимчивость, температурная инаktivация вирусов, система интерферонов, гуморальные бета-ингибиторы сыворотки крови [16]. Одним из ключевых параметров при введении в организм интерферон-индуцирующих препаратов, опре-

деляющих эффективность иммунного ответа, является профиль цитокинов – факторов, активирующих пролиферацию и дифференцировку клеток организма, которые контролируют процессы регенерации, ангиогенеза и метаболизма (И. Фрейдлин, 1998; С. Кетлинский, 1998). Важное значение имеют система мононуклеарных фагоцитов, макрофаги (нейтрофилы), натуральные киллеры и другие, причем различные реакции иммунитета и неспецифической защиты находятся в согласованном взаимодействии. Характер выздоровления при вирусных инфекциях во многом определяется состоянием Т-клеточного иммунитета.

Особую опасность представляет способность ряда вирусов блокировать первичный неспецифический иммунный ответ фагоцитов и подавлять синтез интерферона, что приводит к углублению иммунодефицита – угнетению функции макрофагов и нейтрофилов, блокаде рецепторов фактора некроза опухоли, возникновению лимфоцитопении, нарушению механизмов клеточной дифференцировки в системе Т- и В-лимфоцитов [17].

Транзиторная Т-клеточная иммуносупрессия, снижение функциональной активности натуральных киллеров, фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови, дисбаланс в системе интерферонов, сенсбилизация лейкоцитов к бактериальным и вирусным антигенам определяют возможность развития затяжного течения инфекции и персистенции вирусов [18].

Введение в организм индукторов интерферона (эндогенная интерферонизация) имеет определенные преимущества перед использованием экзогенных интерферонов. При использовании индукторов синтезируется собственный интерферон, который, в отличие от рекомбинантных интерферонов, не обладает антигенностью. Синтез эндогенного интерферона при использовании индукторов интерферона сбалансирован и контролируется механизмами, надежно обеспечивающими защиту организма от избытка интерферонов. Как правило, при назначении индукторов интерферона не возникает серьезных побочных эффектов, требующих их отмены.

Одним из наиболее эффективных и перспективных низкомолекулярных индукторов интерферона является Циклоферон (мегломина акридонатацетат, метилглюкамина акридонатацетат), обладающий рядом фармакологических свойств (низкой токсичностью, отсутствием метаболического расщепления в печени, аллергенного, мутагенного и эмбриотоксического действия на организм и кумулированием в организме), которые позволили ему быстро завоевать достойное место в ряду наиболее значимых лекарственных препаратов.

Циклоферон как индуктор интерферонов обладает бифункциональным эффектом – способен подавлять репродукцию широкого спектра вирусов (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, аденовирусы, коронавирусы, ГВ, ВИЧ и др.) и выраженным иммунокорректирующим эффектом – нормализует

нарушения иммунной системы (вторичные иммунодефициты, характерные для вирусных инфекций). Поэтому Циклоферон включен в обязательный стандарт лечения при состояниях, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицитного синдрома [19].

Однако, несмотря на очевидные преимущества Циклоферона как самостоятельного иммуномодулятора, индуктора интерферонотенеза и как компонента базисной терапии, он применяется недостаточно широко. Циклоферон можно назначать одновременно с антибиотиками и витаминами, что снижает риск развития устойчивости микроорганизмов к препаратам [20]. Комплексное лечение основного заболевания поможет быстрее выздороветь, избежать развития неприятных осложнений.

В научной медицинской библиотеке конгресса США опубликовано около 200 экспериментальных, клинических и научных работ, посвященных изучению эффективности и безопасности Циклоферона при различных вирусных заболеваниях. Циклоферон входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов Российской Федерации, согласно экспертному заключению об эффективности и безопасности препарата Циклоферон в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ, от 21.04.2014 № 208 (О. И. Киселев).

Целью данной работы было оценить эффективность Циклоферона при использовании в комплексной терапии и для профилактики хронического *H. pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоциированного с вирусом Эпштейна — Барр.

Материалы и методы исследования

Все экспериментальные и клинические процедуры выполнялись в полном соответствии с рекомендациями, приведенными в документах «Биоэтические правила проведения исследований на человеке и животных в учреждениях Российской академии медицинских наук» от 01.05.2016 г., «Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации с внесенными изменениями на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 г.», Приказ МЗ РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». Настоящее исследование выполнялось на базе ОГБУЗ поликлиник № 2 и № 3 Смоленска. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ, протокол № 36 от 11.10.2016 г.

Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование носило характер открытого, сравнительного, когортного, методом поперечного среза, проспективного [21]. Критериями включения в исследование были: ХГ с эрозивным поражением (хронические эрозии, локализованные в антральном отделе желудка в течение длительного времени, так называемые полные эрозии), верифицированный на основании клинико-лабораторных, морфологических, гистологических и инструментальных методов исследования в соответствии с «Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых» (В. Т. Ивашкин и др., 2018); выявление вируса Эпштейна — Барр и *H. pylori* в СОЖ.

Критериями исключения явились: кишечная метаплазия СОЖ; гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными средствами; желудочно-кишечные кровотечения, выраженные сердечно-сосудистые, системные, онкологические и психические заболевания.

Нами проведено обследование 105 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет, в среднем $45,81 \pm 9,65$ года, с хроническим *H. pylori*-индуцированным гастритом с эрозиями желудка, ассоциированным с вирусом Эпштейна — Барр. Длительность заболевания находилась в пределах от 2 до 18 лет, в среднем $5,5 \pm 2,6$ года.

Диагноз установлен на основании клинико-анамнестических данных, результатов гастроскопии с биопсией СОЖ.

В ходе эндоскопического исследования производился забор трех биопсийных образцов как из антрального отдела, так и из тела желудка. Стерилизацию инструмента, исключающую дополнительную контаминацию биоптатов, проводили в соответствии с Федеральным законом «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения от 30.03.1999 г. № 52-ФЗ» и СанПиН (СП 3.1.125-03), МУ 3.5 1937-04 «Дезинфектология, очистка, дезинфекция и стерилизация эндоскопов и инструментов к ним» от 04.03.2004 г. № 35, 1937-04, а также в соответствии со стандартами Европейского совета гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) и Ассоциации специалистов по инфекционной работе и эпидемиологии (APIC). Подтверждение колонизации слизистой желудка *H. pylori* проводилось одновременно тремя методами — быстрым уреазным тестом [22, 23], гистологическим исследованием мазков, приготовленных из гастробиоптатов, и методом ПЦР биоптата. Время от взятия материала до доставки в лабораторию не превышало 1 часа. Биоптаты помещались в 0,9% физиологический раствор для исследования методом ПЦР или в 10% раствор формалина для гистологического исследования. Оценка степени обсемененности *H. pylori* определялась по скорости наступления положительного уреазного теста и максимальному количеству микробных тел в поле зрения. Степень тяжести хронического *H. pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка оценивалась по степени обсеменения СОЖ *H. pylori* и количеству обострений в год. Обсемененность СОЖ *H. pylori* +++ оценивалась как 3 балла, ++ — 2 балла, + — 1 балл, отсутствие *H. pylori* — 0 баллов; три и более обострений в год оценивались как 3 балла, 2 — 2 балла, 1 — 1 балл, обострение не каждый год — 0 баллов. При 5-6 баллах степень тяжести течения хронического гастрита расценивалась как тяжелая, 3-4 — средняя, 0-2 — легкая.

Для определения количества копий ВЭБ на 10^5 клеток инфильтрата использовался метод ПЦР с набором реагентов для выявления ДНК ВЭБ в клиническом материале с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени Амплисенс EBV-скрин-FL.

Всем пациентам лечение проводилось амбулаторно согласно Стандартам диагностики и лечения болезней органов пищеварения [24-27].

Пациенты были разделены на 2 группы: 65 пациентам 1-й группы помимо антихеликобактерной терапии (АХТ) назначался противовирусный препарат Циклоферон; 40 пациентам 2-й группы (контрольная) назначалась только АХТ (табл. 1). В каждой группе пациенты в зависимости от степени тяжести заболевания распределялись на подгруппы. В зависимости от степени тяжести течения ХГ, пациенты получали следующие схемы АХТ: при тяжелом течении — четырехкомпонентную 14-дневную (омепразол — 20 мг 2 раза в день за 30 минут до еды, Де-Нол — 120 мг 4 раза в день, кларитромицин — по 500 мг 2 раза в день, Флемоксин Соллютаб — 1000 мг 2 раза в день); при средней степени тяжести — трехкомпонентную 10-дневную (омепразол — 20 мг 2 раза в день за 30 минут до еды, кларитромицин — по 500 мг 2 раза в день, Флемоксин Соллютаб — 1000 мг 2 раза в день); при легкой степени тяжести — трехкомпонентную 7-дневную (омепразол — 20 мг 2 раза в день за 30 минут до еды, клари-

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести течения хронического *H. pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоциированного с вирусом Эпштейна — Барр [таблица составлена авторами] / Distribution of patients depending on the severity of chronic *H. pylori*-induced gastritis with gastric erosions associated with Epstein — Barr virus [table compiled by the authors]

Степень тяжести хронического гастрита	1-я группа (n ₁ = 65)	2-я группа (n ₂ = 40)
Тяжелое течение (1-я подгруппа)	18 (27,69%)	20 (50%)
Средней степени тяжести течение (2-я подгруппа)	23 (35,38%)	6 (15%)
Легкой степени тяжести течение (3-я подгруппа)	15 (23,08%)	7 (17,5%)
Степень тяжести, не требующая лечение ВЭБ (4-я подгруппа)	9 (13,85%)	7 (17,5%)
Примечание. n — число пациентов.		

тромицин — по 500 мг 2 раза в день, Флемоксин Солютаб — 1000 мг 2 раза в день).

Всем пациентам 1-й группы наблюдения в дополнение к АХТ, в зависимости от числа копий ВЭБ, назначался противовирусный препарат Циклоферон — 12,5% 2,0 мл внутримышечно [28].

В 1-й подгруппе из 18 пациентов, у которых в СОЖ было от 10 001 и более копий на 10⁵ клеток инфильтрата ВЭБ, частота

обострений составляла 4-5 раз в год и чаще, течение заболевания расценивалось как тяжелое. Больные получали четырехкомпонентную АХТ в течение 14 дней и Циклоферон 12,5% 2,0 мл внутримышечно по схеме 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й, 14-й, 16-й, 18-й, 20-й, 22-й, 2-й, 26-й, 28-й день — курс лечения — 15 инъекций. Через 14 дней, затем через 6 и 12 месяцев проводились повторные курсы введения Циклоферона 12,5% 2,0 мл внутримышечно по схеме 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й, 14-й, 16-й, 18-й, 20-й, 22-й, 24-й, 26-й, 28-й день.

Во 2-й подгруппе, состоявшей из 23 человек, число копий ВЭБ в СОЖ было от 1001 на 10⁵ до 10 000 на 10⁵ клеток инфильтрата, у них течение заболевания расценивалось как средней степени тяжести, сопровождавшееся 2-3 обострениями в год. Пациентам в дополнение к трехкомпонентной 10-дневной АХТ назначался Циклоферон 12,5% 2,0 мл внутримышечно по схеме 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й, 17-й, 20-й, 23-й, 26-й, 29-й день, курс лечения — 12 инъекций, через 14 дней, затем через 6 месяцев — курс введения Циклоферона 12,5% 2,0 мл внутримышечно повторялся по схеме 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й, 17-й, 20, 23, 26, 29-й день. 3-я подгруппа из 15 человек с легким течением заболевания — число копий ВЭБ в СОЖ от 101 на 10⁵ до 1000 на 10⁵ клеток инфильтрата, обострения заболевания были 1-2 раза в год. В дополнение к трехкомпонентной 7-дневной АХТ пациенты получали Циклоферон 12,5% 2,0 мл внутримышечно по схеме 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й, 1-й, 20-й, 23-й день, курс лечения — 10 инъекций, затем для поддержания эффекта — по одной инъекции через 5 дней 5 раз (курс 5 инъекций).

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести течения хронического *H. pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоциированного с вирусом Эпштейна — Барр, в зависимости от проводимой терапии [таблица составлена авторами] / Distribution of patients depending on the severity of chronic *H. pylori*-induced gastritis with gastric erosions associated with Epstein — Barr virus, depending on the therapy [table compiled by the authors]

Степень тяжести	Время возникно- вания обострения	1-я группа (n ₁ = 65)		2-я группа (n ₂ = 40)		χ ²
		Количество пациентов с наличием или отсутствием обострений заболевания				
		Есть обострения заболевания	Нет обострения заболевания	Есть обострения заболевания	Нет обострения заболевания	
Тяжелая	Через год	2	16	8	12	4,077 p < 0,05
	Через 2 года	1	17	7	13	4,942 p < 0,05
Всего пациентов		nT ₁ = 18		nT ₂ = 20		
Средняя	Через год	3	20	4	2	4,831 p < 0,05
	Через 2 года	1	22	3	3	4,943 p < 0,05
Всего пациентов		nC ₁ = 23		nC ₂ = 6		
Легкая	Через год	1	14	4	3	4,348 p < 0,05
	Через 2 года	1	14	3	4	4,202 p < 0,05
Всего пациентов		nL ₁ = 15		nL ₂ = 7		
Не требующая лечения	Через год	1	8	2	5	0,781 p > 0,05
	Через 2 года	1	8	1	6	0,036 p > 0,05
Всего пациентов		nN ₁ = 9		nN ₁ = 7		

Примечание. n₁ — число пациентов 1-й группы; n₂ — число пациентов 2-й группы; n_{T1} и n_{T2} — число пациентов 1-й и 2-й группы тяжелого течения ХГ; n_{C1} и n_{C2} — число пациентов 1-й и 2-й группы среднетяжелого течения ХГ; n_{L1} и n_{L2} — число пациентов 1-й и 2-й группы легкого течения ХГ; χ² — хи-квадрат расчетный; p — уровень значимости.

В 4-й подгруппе наблюдения, состоявшей из 9 человек, число копий ВЭБ в СОЖ было до 100 на 10^5 клеток инфильтрата, заболевание протекало легко, обострения были 1 раз в 4–6 лет. Трехкомпонентная АХТ сроком на 7 дней назначалась только тем пациентам, у которых в СОЖ был выявлен *H. pylori*, и всем пациентам с целью профилактики назначался Циклоферон 12,5% – 2,0 мл внутримышечно по схеме 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й, 17-й, 20-й, 23-й день, курс лечения – 10 инъекций.

Пациенты 2-й группы (контрольная из 40 человек) получали только АХТ, которая зависела от степени тяжести течения заболевания: 1-я подгруппа, тяжелое течение – обострения более 4–5 раз в год – четырехкомпонентная 14-дневная (20 человек); 2-я подгруппа, течение заболевания средней степени тяжести с обострениями 2–3 раза в год – трехкомпонентная терапия в течение 10 дней (6 больных). 3-я и 4-я подгруппы из 14 человек с легким течением заболевания (обострения 1–2 раза в год) получали трехкомпонентную АХТ в течение 7 дней.

Для статистической обработки результатов использовали непараметрический критерий хи-квадрат Пирсона χ^2 . Статистическая обработка данных проводилась ручным методом. Проверка статистических гипотез осуществлялась на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

При проведении сравнения эффективности лечения Циклофероном по подгруппам и между 1-й и 2-й группами были выявлены следующие различия (табл. 2).

При тяжелом течении хронического *H. pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоциированного с ВЭБ, у пациентов из 1-й группы наблюдения обострение через год после успешной эрадикации *H. pylori* отмечалось только у 2 человек, а во 2-й группе – у 8 человек. Через 2 года после лечения в 1-й группе наблюдения обострение было у 1 человека, а во второй – у 7 человек. При сравнении результатов лечения пациентов 1-й и 2-й групп с тяжелой степенью тяжести через год и два года было достоверно меньше обострений заболевания в 1-й группе по сравнению со 2-й ($\chi^2 = 4,077$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,942$, $p < 0,05$ соответственно).

Статистически достоверная разница выявлялась при сравнении результатов лечения пациентов со среднетяжелой степенью течения заболевания, в 1-й группе обострение хронического *Helicobacter pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоциированного с ВЭБ, было через год у 3 человек, во 2-й – у 4 человек, а через 2 года после лечения в 1-й группе наблюдения обострение было у 1 человека, а во 2-й – у 3 человек ($\chi^2 = 4,831$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,943$, $p < 0,05$ соответственно).

Через год после лечения обострение отмечалось в 1-й группе наблюдения при легкой степени тяжести заболевания у одного пациента, а во 2-й – у 4 человек ($\chi^2 = 4,348$, $p < 0,05$). Через 2 года после лечения в 1-й группе наблюдения обострение было у 1 человека, а во 2-й – у 3 человек ($\chi^2 = 4,202$, $p < 0,05$), что указывает на статистически достоверную разницу между группой наблюдения (1-й) и контрольной группой (2-й).

При сравнении результатов лечения пациентов четвертых подгрупп, у которых число копий ВЭБ было до 100 на 10^5 клеток инфильтрата и заболевание протекало легко, статистически достоверной разницы выявлено не было, в 1-й группе обострение ХГ, ассоциированного с *H. pylori* и ВЭБ, произошло через год у 1 человека, а во 2-й – у 2 человек, а через 2 года после лечения обострение отмечалось у 1 человека в каждой группе наблюдения ($\chi^2 = 0,781$, $p > 0,05$; $\chi^2 = 0,036$, $p > 0,05$ соответственно).

Обсуждение результатов

При сравнении пациентов 1-й и 2-й групп наблюдения прослеживалось достоверное отличие в течении хронического *H. pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоциированного с вирусом Эпштейна – Барр, в зависимости от проводимого лечения. Обладая тропизмом к эпителиальным клеткам верхних отделов пищеварительной системы, ВЭБ утяжелял клиническую картину ХГ, способствовал более частому обострению гастрита.

Ориентируясь на количество копий ВЭБ в СОЖ, мы можем планировать тяжесть течения ХГ и решать, какую терапию проводить пациенту, что позволит избежать повторных курсов приема антибиотиков и предотвратить развитие дисбактериоза кишечника, сократить число обострений заболевания, определить длительность назначения противовирусного препарата Циклоферон, что значительно сократит финансовые затраты пациента.

Противовирусное действие Циклоферона связано с выработкой эндогенного интерферона и прямым воздействием на репликацию вируса. Противовирусная активность характерна для α - и β -интерферонов, повышение уровня которых обеспечивает широкий спектр профилактического и лечебного действия Циклоферона при различных вирусных инфекциях, предупреждая их рецидивы. Прямое действие препарата нарушает репликацию вируса, блокирует инкорпорацию вирусных ДНК или РНК в капсиды, увеличивает количество дефектных вирусных частиц, снижает вирус-индуцированный синтез белков в клетках. Циклоферон начинает индуцировать ранний интерферон через 4–8 часов, пик достигается на 8 часах, постепенно снижаясь к 24 часам (от момента введения препарата) и полностью исчезает после 48 часов. В тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, интерферон, индуцированный Циклофероном, сохраняется в течение 72 часов, активность интерферона в плазме или сыворотке крови человека тесно связана с концентрацией Циклоферона.

Циклоферон обладает выраженной иммуномодулирующей активностью. Препарат воздействует на иммунный статус организма, нормализуя выработку интерферона как при иммунодефицитном, так и при аутоиммунном состояниях. Именно поэтому препарат включен в стандарт лечения состояний, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицита [28]. Его иммунорегуляторные свойства опосредуются через активацию γ -интерферона. При повышении его выработки Циклоферон способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций CD3+, CD4+, а также количество CD16+ (естественных киллеров), CD8+, CD72+ (Т-лимфоцитов). Курсовое применение Циклоферона достаточно эффективно у больных хроническими и рецидивирующими вирусными и бактериальными инфекциями, а также вторичным иммунодефицитным состоянием, ассоциированным с вирусами герпеса, цитомегаловирусами, ВЭБ, вирусами гепатита.

Циклоферон корректирует синтез иммуноглобулинов, приводит к повышению биосинтеза высокоавидных, т. е. функционально полноценных антител, способствующих более эффективной терапии. Препарат является индуктором цитокинов, активирует клеточный и гуморальный иммунный ответ (Th1/Th2). Усиливает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, активирует фагоцитоз, повышает генерацию активных форм кислорода фагоцитирующими клетками. Системное применение Циклоферона при различных вирусных заболеваниях связано с ингибированием роста клеток, модуляцией их дифференцировки и синтеза мембранных рецепторов,

а также с действием на различные звенья системы иммунитета совместно с гормонами и нейромедиаторами [29, 30].

Таким образом, включение Циклоферона в схемы терапии пациентов с хроническим эрозивным хеликобактериозным гастритом, ассоциированным с ВЭБ, способствует повышению иммунного ответа организма на возбудители, что в свою очередь уменьшает степень повреждения СОЖ и как следствие — увеличивает длительность безрецидивного течения заболевания.

Все пациенты получили терапию Циклофероном в полном объеме, нежелательных явлений на введение препарата не отмечалось.

Заключение

Таким образом, присутствие в СОЖ ВЭБ утяжеляет течение ХГ с эрозиями желудка, индуцированного с *H. pylori*, количество копий ВЭБ оказывает влияние на степень тяжести данного заболевания. Чем выше было количество копий ВЭБ в СОЖ, тем чаще наблюдались обострения ХГ и тяжелее протекало заболевание. Ориентируясь на количество микробных тел *H. pylori* и количество копий ВЭБ в СОЖ, можно решить вопросы о том, какую АХТ и на какой срок необходимо назначить пациенту, что позволит избежать повторных курсов приема антибиотиков и предотвратить развитие дисбактериоза кишечника, достигнуть длительной ремиссии заболевания.

Применение Циклоферона снижает частоту обострений, что позволяет использовать его для индивидуализации выбора средств и сроков лечения, для оценки эффективности проводимой терапии хронического *H. pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоциированного с ВЭБ, а также сократить финансовые затраты на лечение.

Индукторы интерферона, в частности Циклоферон, относятся к новому классу противовирусных препаратов. Обладая бифункциональностью, Циклоферон сочетает в себе широкий спектр фармакологических эффектов, что позволяет применять его в качестве лечебного и профилактического средства. Благодаря хорошей переносимости препарат с успехом применяется у пациентов разных возрастных групп.

Выводы

Применение Циклоферона в основных схемах лечения хронического эрозивного хеликобактерного гастрита, ассоциированного с ВЭБ, курс которого зависел от тяжести поражения СОЖ, достоверно снижало частоту развития обострений заболевания.

Полученные результаты позволяют рекомендовать включение препарата в схемы терапии пациентов с данной патологией. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Вернигородский С. В. Анализ структурных изменений слизистой оболочки желудка и их особенности при хроническом гастрите // Наука молодых. 2014; 1: 37-4315.
[Vernigorodskii S. V. Analysis of structural changes in the gastric mucosa and their features in chronic gastritis // Science of the young. 2014; 1: 37-4315.]
2. Корсунский А. А., Щербаков П. Л., Исаков В. А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. М.: Медпрактика, 2001. 168 с.
[Korsunskii A. A. Helicobacteriosis and diseases of the digestive organs in children. M.: Medpraktika, 2001: 168.]
3. Краснова Е. Е. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки у детей (патогенетические механизмы, диагностика, прогноз, лечебно-реабилитационные мероприятия): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иваново, 2005. 40 с.
[Krasnova E. E. Diseases of the stomach and duodenum in children (pathogenetic mechanisms, diagnosis, prognosis, treatment and rehabilitation measures): autoref. dis. ... doctor of medical Sciences. Ivanovo, 2005. 40 p.]

4. Баранов А. А., Климанская Е. В., Римарчук Г. В. Детская гастроэнтерология. М., 2002. 592 с.
[Baranov A. A. et al. Children's gastroenterology. M., 2002. 592 p.]
5. Щербаков П. Л. Вопросы педиатрической гастроэнтерологии // Русский медицинский журнал. 2003; 3 (11): 107-112.
[Scherbakov P. L. Questions of pediatric gastroenterology // Russian Medical Journal. 2003; 3 (11): 107-112.]
6. Волинец Г. В., Хавкин А. И., Филатов Ф. П. К вопросу об этиологии аутоиммунного гастрита у детей // Медлайн Экспресс. 2004; 8-9: 6-8.
[Volinets G. V., Havkin A. I., Filatov F. P. On the question of the etiology of autoimmune gastritis in children // Medline Express. 2004; 8-9: 6-8.]
7. Рябчук Ф. Н. Роль персистирующих и латентных инфекций в эволюции патологического процесса у детей / Сб. научных работ кафедры педиатрии № 2 с курсом гастроэнтерологии, посвященный 50-летию кафедры. Актуальные проблемы педиатрии. СПб, 2004. С. 126-135.
[Ryabchuk F. N. The role of persistent and latent infections in the evolution of the pathological process in children. Collection of scientific papers of the Department of Pediatrics No. 2 with the course of gastroenterology, dedicated to the 50th anniversary of the department. Current problems of pediatrics. 2004. P. 126-135.]
8. Сидорова И. С., Черниченко И. Н. Внутриутробные инфекции: хламидии, микоплазмоз, герпес, цитомегалия // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 1998; 3: 7-13.
[Sidorova I. S., Chernichenko I. N. Intrauterine infections: chlamydia, mycoplasmosis, herpes, cytomegaly // Russian Bulletin. perinatology and pediatrics. 1998; 3: 7-13.]
9. Yarin D. A., Valiano J., Posnett D. N. A mouse herpesvirus induces relapse of experimental autoimmune arthritis by infection of the inflammatory target tissue // Journal of Immunology. 2004; 173: 5238-5246.
10. Grinstein S., Preciado M. V., Gattuso P., Chabay P. A., Warren W. H., De Matteo E., Gould V. E. Demonstration of Epstein Barr virus in carcinomas of various sites // Cancer Res. 2002; 17 (62): 4876-4878.
11. Zhang Y., Molot R. Severe gastritis secondary to Epstein Barr viral infection. Unusual presentation of infectious mononucleosis and associated diffuse lymphoid hyperplasia in gastric mucosa // Arch. Pathol. Lab. Med. 2003; 127 (4): 478-480.
12. Крамарева С. А. Герпесвирусные инфекции у детей // Medicus Amicus. 2003; 4: 8-9.
[Kramareva S. A. Herpesvirus infections in children // Medicus Amicus. 2003; 4: 8-9.]
13. Новикова В. П. Герпетические инфекции при хроническом гастрите у лиц разного возраста // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. 2006; 2: 117-120.
[Novikova V. P. Herpetetic infections in chronic gastritis in people of different ages // Bulletin of the St. Petersburg Medical Academy named after I. I. Mechnikov. 2006; 2: 117-120.]
14. Петровский А. Н. Эпштейна — Барр вирусная инфекция при нехеликобактерном хроническом гастрите у лиц разного возраста // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. 2008; 3: 87-90.
[Petrovskii A. N. Epstein-Barr viral infection in non-helicobacter chronic gastritis in people of different ages // Bulletin of the St. Petersburg Medical Academy named after I. I. Mechnikov. 2008; 3: 87-90.]
15. Малашенкова И. К., Дидковский Н. А., Сарсания Ж. Ш., Жарова М. А., Литвиненко Е. Н., Щепеткова И. Н., Чистова Л. И., Пичужкина О. В., Гусева Т. С., Паршина О. В. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий Врач. 2003; 11-19.
[Malashenkova I. K., Didkovskij N. A., Sarsaniya Zh. Sh., Zharova M. A., Litvinenko E. N., Shchepetkova I. N., Chistova L. I., Pichuzhkina O. V., Guseva T. S., Parshina O. V. Clinical forms of chronic Epstein-Barr virus infection: issues of diagnosis and treatment // The attending physician. 2003: 11-19.]

16. Исаков В. А., Романцов М. Г., Каболова И. В., Ерофеева М. К., Водейко Л. П., Смагина А. Н. Эффективность Циклоферона в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ // РМЖ. 2011; 23: 14-20.
[Isakov V. A., Romancov M. G., Kabolova I. V., Erofeeva M. K., Vodeiko L. P., Smagina A. N. The effectiveness of Cycloferon in the treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections // Russian medical journal. 2011; 23: 14-20.]
17. Еришов Ф. И., Романцов М. Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 363 с.
[Ershov F. I., Romancov M. G. Medicines used for viral diseases. A guide for doctors. M.: GEOTAR-Media, 2007. 363 p.]
18. Хаитов Р. М. Иммунология : структура и функции иммунной системы: учебное пособие — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 68 с.
[Haitov R. M. Immunology: structure and functions of the immune system: textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 68 p.]
19. Исаков В. А., Беляева Т. В., Рахманова А. Г. и др. Клиника и терапия современного гриппа. Методические рекомендации для врачей. СПб, 2009. 106 с.
[Isakov V. A., Belyaeva T. V., Rahmanova A. G. i dr. Clinic and therapy of modern influenza. Methodological recommendations for doctors. SPb, 2009. 106 p.]
20. Исаков В. А., Романцов М. Г., Каболова И. В., Ерофеева М. К., Водейко Л. П., Смагина А. Н. Эффективность Циклоферона в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ // Регулярные выпуски «РМЖ». 27.10.2011; 23: 14-20.
[Isakov V. A., Romancov M. G., Kabolova I. V., Erofeeva M. K., Vodeiko L. P., Smagina A. N. The effectiveness of Cycloferon in the treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections // Regular issues of «RMJ». 27.10.2011; 23: 14-20.]
21. Власов В. В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера, 2001. 392 с.
[Vlasov V. V. Introduction to evidence-based medicine. M.: Медиа Сфера, 2001. 392 p.]
22. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Хомерики С. Г., Белоусова Н. Л., Ли И. А. Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы. Хронический гастрит. Методические рекомендации. М., 2011. 34 с.
[Central research Institute of gastroenterology of the Department of health of Moscow. Chronic gastritis. Methodical recommendation. M., 2011. 34 p.]
23. Бунова С. С., Рыбкина Л. Б., Бакалов И. А., Копин Е. Ж., Шамшев Ю. В. Методы диагностики инфекции Helicobacter pylori: современное состояние вопроса // Молодой ученый. 2012; 12: 540-543.
[Bunova S. S., Ribkina L. B., Bakalov I. A., Kopin E. J., Shamshev Yu. V. Methods of diagnosis of Helicobacter pylori infection: the current state of the issue // Young scientist. 2012; 12: 540-543.]
24. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шентулин А. А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // РЖГГК. 2018; 1 (28): 55-77.
[Ivashkin V. T., Maev I. V., Lapina T. L., Sheptulin A. A. i dr. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in adult // RZHGGK. 2018; 1 (28): 55-77.]
25. Буторова Л. И., Ардацкая М. Д., Осадчук М. А., Кадникова Н. Г., Лукьянова Е. И., Плавник Р. Г., Саяutiна Е. В., Топчий Т. Б., Туаева Е. М. Сравнение клинико-метаболической эффективности пре- и пробиотиков при проведении оптимизированных протоколов эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori // Терапевтический архив. 2020; 92 (4): 64-69.
[Butorova L. I., Ardatskaya M. D., Osadchuk M. A., Kadnikova N. G., Lukyanova E. I., Plavnik R. G., Sayutiina E. V., Topchii T. B., Tuaeua E. M. Comparison of the clinical and metabolic efficacy of pre-and probiotics during the optimized protocols of eradication therapy of Helicobacter pylori infection // Therapeutic archive. 2020; 92 (4): 64-69.]
26. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Царьков П. В., Королев М. П., Андреев Д. Н., Баранская Е. К., Бурков С. Г., Деринев А. А., Ефетов С. К., Лапина Т. Л., Павлов П. В., Пирогов С. С., Ткачев А. В., Трухманов А. С., Федоров Е. Д., Шентулин А. А. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 1 (30): 49-70.
[Ivashkin V. T., Maev I. V., Carkov P. V., Korolev M. P., Andreev D. N., Baranskaya E. K., Burkov S. G., Derinov A. A., Efetov S. K., Lapina T. L., Pavlov P. V., Pirogov S. S., Tkachev A. V., Truhmanov A. S., Fedorov E. D., Sheptulin A. A. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease in adults (Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society) // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020; 1 (30): 49-70.]
27. Афанасенкова Т. Е., Дубская Е. Е., Эдельштейн И. А. Способ лечения хронического эрозивного гастрита, ассоциированного с Helicobacter pylori и вирусом Эпштейна — Барр / Патент РФ № 2681919, 2019. Бюл. № 8.
[Afanasenkov T. E., Dubskaya E. E., Edelshtein I. A. A method for the treatment of chronic erosive gastritis associated with Helicobacter pylori and Epstein — Barr virus Patent of the Russian Federation. No. 2681919, 2019. Byul. No. 8.]
28. Алимбарова Л. М. Применение циклоферона для лечения и профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций // Клиническая медицина. 2015; 93 (3): 57-63.
[Alimbarova L. M. The use of cycloferon for the treatment and prevention of influenza and acute respiratory viral infections // Clinical medicine. 2015; 93 (3): 57-63.]
29. Бажанова Е. Д. Обзор литературы циклоферон: механизм действия, функции и применение в клинике // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012; 7 (75): 40-44.
[Bazhanova E. D. Literature review of cycloferon: mechanism of action, functions and application in the clinic // Experimental and clinical pharmacology. 2012; 7 (75): 40-44.]
30. Исаков Д. В., Исаков В. А. Циклоферон: механизм действия и новые перспективы применения в клинической практике // Клиническая медицина. 2015; 9: 46-51.
[Isakov D. V., Isakov V. A. Cycloferon: the mechanism of action and new prospects of application in clinical practice // Clinical medicine. 2015; 9: 46-51.]

Сведения об авторах:

Афанасенкова Татьяна Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28; afanasenkovat@yandex.ru

Дубская Елена Евгеньевна, ассистент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28; dubskaya.elena@yandex.ru

Information about the authors:

Tatyana E. Afanasenkova, MD, Associate Professor of the Department of General Medical Practice, polyclinic therapy with a course of geriatrics of the Faculty of Additional Professional Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28 Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russia; afanasenkovat@yandex.ru

Elena E. Dubskaya, Assistant of the Department of General Medical Practice, polyclinic therapy with a course of geriatrics of the Faculty of Additional Professional Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28; dubskaya.elena@yandex.ru

Врожденный цитомегаловирусный гепатит: холестатический синдром и его коррекция

О. В. Первишко¹, ORCID: 0000-0003-1083-2807, ole-pervishko@yandex.ru

Н. Г. Соболева², natalia.soboleva@rambler.ru

Т. Г. Баум¹, baum.tamara@yandex.ru

Д. В. Волик¹, volik.darya@list.ru

Д. Ю. Калиновская¹, dianakalinovskay@yandex.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4

² Клиника G8 Centre, 350062, Россия, Краснодар, ул. Совхозная, 1, корп. 7

Резюме. В статье описано течение холестатического варианта врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей с оценкой акушерско-гинекологического анамнеза матерей и особенностей неонатального периода у новорожденных. Беременность у женщин протекала с признаками фетоплацентарной недостаточности, что обуславливало рождение детей с низким сроком гестации, так как цитомегаловирусная инфекция развивалась в острой форме. Новорожденные имели низкую оценку по шкале Апгар и признаки гипотрофии I-II степени. Клиническая картина врожденного цитомегаловирусного гепатита характеризовалась затяжным течением и носила волнообразный характер, полное восстановление весоростовых показателей, симптома желтухи проходило в течение 3 месяцев. Выявлено, что более длительный синдром холестаза отмечался у детей, которые имели одновременно врожденную цитомегаловирусную инфекцию и нарушение захвата билирубина, в частности синдром Жильбера. Единственным общепринятым стартовым препаратом для медикаментозного воздействия на синдром холестаза при заболеваниях печени у детей является урсодезоксихолевая кислота. Комплексная терапия с применением препарата урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15–20 мг/кг в сутки на ранних этапах лечения данной инфекционной патологии позволила стабилизировать клинико-лабораторные показатели. При отсутствии жалоб и клинических проявлений уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы восстанавливались в течение 5–6 месяцев, тогда как показатели холестерина нормализовались к 3 месяцам. Выбранная схема терапии препаратом урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15–20 мг/кг в сутки способствовала профилактике тяжелых осложнений со стороны желчевыводящих путей, таких как хронические холецистохолангиты, первичный билиарный цирроз. Применение лечебной тактики с учетом индивидуальных особенностей детей раннего возраста не сопровождалось побочными эффектами.

Ключевые слова: дети, врожденная цитомегаловирусная инфекция, гепатит, гипербилирубинемия, холестаз, осложнения, урсодезоксихолевая кислота, лечение.

Для цитирования: Первишко О. В., Соболева Н. Г., Баум Т. Г., Волик Д. В., Калиновская Д. Ю. Врожденный цитомегаловирусный гепатит: холестатический синдром и его коррекция // Лечащий Врач. 2022; 2 (25): 20–24. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.003

Congenital cytomegalovirus hepatitis: cholestatic syndrome and its correction

Olesya V. Pervishko¹, ORCID: 0000-0003-1083-2807, ole-pervishko@yandex.ru

Nataliya G. Soboleva², natalia.soboleva@rambler.ru

Tamara G. Baum¹, baum.tamara@yandex.ru

Darya V. Volik¹, volik.darya@list.ru

Diana Yu. Kalinovskaya¹, dianakalinovskay@yandex.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education the Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia

² G8 Centre clinic, 1 b. 7 Sovkhoznyaya str., Krasnodar, 350062, Russia

Abstract. The article describes the course of the cholestatic variant of congenital cytomegalovirus infection in children with an assessment of the obstetric and gynecological history of mothers and the characteristics of the newbornneonatal period. Pregnancy in women proceeded with signs of fetal-placental insufficiency, which led to the birth of children with a low gestational age, since cytomegalovirus infection developed in an acute form. The newborns had a low Apgar score and signs of hypotrophy of I-II degrees. The clinical picture of congenital cytomegalovirus hepatitis was characterized by a protracted course and had an undulating character, a complete recovery of mass-growth parameters, a symptom of jaundice took place within 3 months. It was revealed that a longer cholestasis syndrome was observed in children who had both congenital cytomegalovirus infection and impaired bilirubin uptake, in particular,

Gilbert's syndrome. Ursodeoxycholic acid is the only generally accepted starting drug for the drug effect on cholestasis syndrome in children with liver disease. Complex therapy with the use of the drug Ursodeoxycholic acid at a dose of 15–20 mg/kg per day, at the early stages of treatment, this infectious pathology made it possible to stabilize the clinical and laboratory parameters. In the absence of complaints and clinical manifestations, the levels of ALT, AST and ALP were restored for a long period within 5–6 months, while the cholesterol values returned to normal by 3 months. The chosen scheme of therapy with Ursodeoxycholic acid at a dose of 15–20 mg/kg per day contributed to the prevention of severe complications from the biliary tract, such as chronic cholecystocholangitis, primary biliary cirrhosis. The use of therapeutic tactics, taking into account the individual characteristics of young children, was not accompanied by the presence of side effects.

Keywords: children, congenital cytomegalovirus infection, hepatitis, hyperbilirubinemia, holostasis, complications, ursodeoxycholic acid, treatment.

For citation: Pervishko O. V., Soboleva N. G., Baum T. G., Volik D. V., Kalinovskaya D. Yu. Congenital cytomegalovirus hepatitis: cholestatic syndrome and its correction // *Lechaschi Vrach*. 2022; 2 (25): 20–24. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.003

В зарубежных и отечественных литературных источниках наиболее исследованной инфекцией раннего детского возраста была и остается одна из герпетических, а именно цитомегаловирусная (ЦМВИ). Влияние вирусного агента на различных этапах внутриутробного и внеутробного периода формирует основную клиническую картину. Вариантами течения заболевания являются:

- острый приобретенный ЦМВ-гепатит с полным выздоровлением;
- первично-хронический приобретенный ЦМВ-гепатит умеренной степени активности;
- врожденный ЦМВ-гепатит с формированием порока развития (атрезии) желчевыводящих путей;
- формирующийся билиарный цирроз печени [1–4].

Механизм формирования отличных друг от друга патологий печени при ЦМВИ до конца не изучен [5]. В то же время с помощью нецелевой газовой хроматографии — масс-спектрометрии активно исследуются изменения аминокислотного, азотного и энергетического обмена у детей с инфантильной холестатической гепатопатией и внепеченочной билиарной атрезией [6]. Современные клинические характеристики ЦМВ-гепатита связаны с синдромом длительной желтухи, гиперферментемией, холестазом, а также с формированием аплазии/гипоплазии желчных протоков [7–8].

Современная лабораторная диагностика позволяет установить причину заражения гепатотропным вирусом и определить вовлеченность паренхимы в патологический процесс [9]. Холестатический вариант течения болезни является наиболее распространенным. Он характеризуется наличием желтухи у 62% детей. Основным биохимическим показателем холестаза у новорожденных и детей раннего возраста является повышение в сыворотке крови щелочной фосфатазы (ЩФ), 5-нуклеотидазы (5-НТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ) [10]. В этом случае показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) повышаются одновременно в 1,5–2 раза, но с преобладанием уровня АСТ [11].

Длительное хроническое течение заболевания требует назначения гепатопротекторов комбинированного воздействия, в частности, обладающих желчегонным, цитопротективным, антифибринолитическим действием. Единственным общепринятым стартовым препаратом для медикаментозного воздействия на синдром холестаза при заболеваниях печени у детей является урсодезокси-холевая кислота (УДХК) [12]. В литературных источниках широко описаны области ее применения, в частности

в составе комплексной терапии холестаза у новорожденных и детей раннего возраста [13–16], при вирусных гепатитах В и С, а также с целью проведения дифференциальной диагностики билиарной атрезии и неонатального гепатита у 101 ребенка [17]. Основное холеретическое действие УДХК обусловлено несколькими механизмами, в частности конкурентной борьбой с токсичными желчными кислотами за рецепторы в подвздошной кишке, влиянием на гидрофобные желчные кислоты с целью их выведения, активацией транспортных белков [18].

На основании вышесказанного целью нашей работы явилось изучение эффективности применения УДХК при врожденном ЦМВ-гепатите у детей с признаками холестатического синдрома.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 34 ребенка в возрасте от 28 дней до 12 месяцев с висцеральной формой врожденной ЦМВИ, протекавшей с синдромом холестаза. Среди них было 19 мальчиков и 15 девочек, выписанных из родильного дома или со второго этапа выхаживания. Ежемесячно при проведении объективного осмотра измеряли антропометрические параметры, оценивали динамику результатов лабораторно-инструментальных обследований.

При выявлении синдрома холестаза всем обследуемым назначали суспензию УДХК (Урсофальк) в вечернее время (19–22 часа) в дозе 15–20 мг/кг в сутки в 1 прием в течение первого месяца с последующим ежемесячным динамическим контролем.

Из назначенного топического лечения по поводу висцеральной формы врожденной ЦМВИ 18 детей получали анти-ЦМВ-иммуноглобулин в виде 6 внутривенных введений за весь курс лечения. Все наблюдаемые пациенты применяли препарат интерферона альфа-2b в суппозиториях по 1 свече 2 раза в день в течение 10 суток, далее по 1 свече 2 раза в день 3 раза в неделю длительностью до 3 месяцев. Длительность выбранной схемы определялась результатами количественной ПЦР-диагностики. В процессе динамического наблюдения проводились следующие обследования: общий анализ крови (ОАК), биохимические исследования (АЛТ, АСТ, общий билирубин, прямой билирубин, ЩФ, ГГТ), сонографическое исследование органов брюшной полости, выявление антител к ЦМВ методом ИФА (аппарат Architecti1000sr (Abbott)) и методом ПЦР (определение ДНК ЦМВ) крови, мочи, слюны и при помощи амплификатора ROTOR GENE 6000 с использованием тест-систем «Ампли СенсиCMV-FL» (Россия).

Результаты и обсуждение

У большинства наших пациентов акушерско-гинекологический анамнез был отягощен. В частности, угроза прерывания беременности на ранних сроках отмечалась у 21 женщины; признаки хронической фетоплацентарности — у 67%.

Во время проведения перинатального ультразвукового скрининга отмечались низкие масса и рост плода у 23 женщин. Из анамнеза было известно, что «гриппоподобное состояние» испытывали 15 (44%) наблюдаемых во II-III триместре, астеновегетативный синдром — 14 (41%). 3 из них получали препараты гепарина для коррекции наследственной тромбофилии.

Проведение скрининга на TORCH-инфекции показало, что ЦМВ выявлялся у 7 из 34 обследуемых женщин во время беременности с помощью метода ПЦР-диагностики в крови. После консультации инфекциониста женщины получали лечение интерфероном α -2b по схеме, с последующим динамическим контролем. Остальные беременные на герпетические инфекции не обследовались, 2 женщины на учете не состояли. При сборе акушерского анамнеза обращало на себя внимание наличие контактов внутри семьи с детьми, посещающими детский сад и школу, при этом 9 детей получали лечение по поводу приобретенной ЦМВИ.

Большинство детей родились в срок, но 6 из них имели низкий срок гестации от 32 до 36 недель. Путем кесарева сечения родились 11 детей, при этом отмечен длительный безводный период продолжительностью более 14 часов. При рождении большинство детей имели низкую оценку по шкале Апгар: 6-7 баллов — 21 ребенок; 5-7 баллов — 9 новорожденных; 3-5 баллов — 4 пациента. Оценка весовых показателей выявила у 19 новорожденных признаки гипотрофии I–II степени. Признаки врожденной пневмонии отмечались у 12 детей (35%), синдром дыхательных расстройств — у 11 пациентов (32%). Неврологическая симптоматика с момента рождения у 14 (41%) наблюдаемых была представлена синдромом двигательных нарушений, 18 (53%) имели признаки вегетовисцеральных нарушений, 2 (6%) — гипертензионно-гидроцефальный синдром.

В раннем неонатальном периоде у всех детей наблюдались иктеричность кожи и видимых слизистых оболочек, что подтверждалось высокими показателями общего и прямого билирубина, а также ЩФ и ГГТ (табл. 1). Синдром желтухи клинически проявлялся уже на 1-3 сутки с последующим нарастанием до 18-46 суток. Улучшение общего состояния детей косвенно можно было подтвердить стабильной прибавкой массы тела; восстановление параметров лабо-

Таблица 1

Клинико-лабораторно-инструментальная характеристика симптомов [таблица составлена авторами] / Clinical, laboratory and instrumental characteristics of symptoms [table compiled by the authors]

Симптомы	Количество детей, абс. (%)
Раннее появление синдрома желтухи (1-3 сутки жизни)	13 (38)
Волнообразное течение синдрома желтухи	3 (8,8)
Наличие ахоличного стула	9 (26,5)
Изменение цвета мочи	6 (17,6)
Гепатоспленомегалия (объективно)	34 (100)
Геморрагический синдром	5 (14,7)
Диспротеинемия	9 (26,5)
Увеличение общего билирубина	34 (100)
Увеличение прямого билирубина	34 (100)
Увеличение АЛТ	28 (82,4)
Увеличение АСТ	34 (100)
Увеличения ЩФ	34 (100%)
Гиперхолестеринемия	3 (8,8%)
Увеличение ГГТ	34 (100%)
Тромбоцитопения	24 (70,6%)
Гепатоспленомегалия (по УЗИ)	31 (91,2%)
Утолщение стенки желчного пузыря при проведении УЗИ (2 мм)	8 (23,5%)

ракторных и инструментальных обследований до уровня здоровых младенцев происходило в течение 6 месяцев. При назначении препарата УДХК (Урсофальк) в виде суспензии нами отмечена положительная динамика клинических данных, в частности цвет кожных покровов стабилизировался у большинства детей в течение 60 дней наблюдения. Однако 3 ребенка (8,8%) имели длительную субиктеричность кожи, что потребовало дополнительного обследования. Нами было выявлено наличие у этих пациентов синдрома Жильбера, который подтверждался генетическим обследованием. Сочетание этих двух этиологических факторов способствовало более длительному сохранению синдрома желтухи.

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови и продолжительность их изменений [таблица составлена авторами] / Indicators of a biochemical blood test and the duration of their changes [table compiled by the authors]

Показатель	Длительность в днях	Средний количественный показатель до лечения	Средний количественный показатель после лечения
Общий билирубин, мкмоль/л	89 $\pm$ 3,24	171 $\pm$ 19,3	17,9 $\pm$ 0,9
Прямой билирубин, мкмоль/л	93 $\pm$ 7,8	142 $\pm$ 23,7	6,54 $\pm$ 0,27
АЛТ, Ед/л	154 $\pm$ 21,8	153 $\pm$ 22,3	43,3 $\pm$ 6,3
АСТ, Ед/л	168 $\pm$ 23,2	197 $\pm$ 19,2	46 $\pm$ 4,01
ЩФ, Ед/л	215 $\pm$ 3,24	874 $\pm$ 83,9	368 $\pm$ 43,1
Холестерин, ммоль/л	21 $\pm$ 3,0	7,01 $\pm$ 1,24	4,11 $\pm$ 0,97
ГГТ, Ед/л	134 $\pm$ 3,8	489 $\pm$ 43,3	231 $\pm$ 74,3

Продолжительность лабораторных изменений в биохимических анализах и их показатели перед началом и после терапии представлены в табл. 2.

Прием Урсофалька позволил нормализовать уровень общего и прямого билирубина, содержание холестерина в течение первых 2-3 месяцев лечения, тогда как максимально долго сохранялись высокими уровни АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ. Особенности ОАК крови при висцеральной форме ЦМВИ были лейкоцитоз до $13,6 \pm 3,1 \times 10^9$ г/л со сдвигом влево у 2/3 больных; увеличение лимфоцитов — у 55,8% детей; нейтропения — у 41,2%; гипохромная анемия — у 50% обследуемых. Стабилизация показателей тромбоцитов происходила в течение двух месяцев.

По данным ультразвукового обследования органов брюшной полости определялись увеличение печени у 2/3 детей, которое держалось более 6 месяцев, и спленомегалия — до 5 месяцев. Толщина стенки желчного пузыря нормализовалась на фоне применения препарата Урсофальк в течение 2 месяцев у большинства пациентов.

При проведении контроля ПЦР-диагностики на ЦМВ в крови, моче, слюне динамика отрицательных результатов выявилась следующая: в крови вирус перестал определяться в течение 2,5 месяцев. Вирус продолжал сохраняться в слюне (до 2000 копий/мл) в течение 10 месяцев, в моче (до 1500 копий/мл) — 9 месяцев при отсутствии клинических проявлений, переводя данное заболевание в стадию стабилизации.

Комплексное лечение позволило нормализовать показатели биохимического анализа крови, в частности показатели общего и прямого билирубина, уровней ферментов печени и холестерина (табл. 2). Применение препарата УДХК (Урсофальк) в дозировке 15-20 мг/кг в лечении синдрома холестаза показало высокую эффективность данной лекарственной формы, а также не позволило развиваться осложнениям в виде холецистохолангитов, внутридолькового холестаза, холангита, цирроза печени.

Лечение холестатического варианта врожденной ЦМВИ с использованием препарата УДХК (Урсофальк) в суспензии проводилось длительно, за время наблюдения родители не отмечали побочных эффектов терапии, а ее эффективность оценивали положительно.

Выводы:

1. Формирование холестатического варианта врожденной ЦМВИ происходило при первичном инфицировании женщины во время беременности.

2. Источниками инфекции для женщины явилось эпидокружение, в частности, дети дошкольного и школьного возраста, посещающие организованные коллективы.

3. Холестатический синдром при ЦМВ-гепатите протекает длительно и носит волнообразный характер.

4. На формирование длительного синдрома холестаза также оказывали влияние наследственные заболевания, связанные с нарушением захвата билирубина (в частности, синдром Жильбера).

5. Назначение препарата УДХК (Урсофальк) приводило к нормализации клинико-лабораторных и инструментальных показателей у детей с синдромом желтухи и холестаза при ЦМВ-гепатите.

6. Длительность терапии препаратом УДХК (Урсофальк) определяется индивидуальными особенностями пациента.

7. Антихолестатическая терапия препаратом Урсофальк при его длительном приеме направлена на профилактику осложнений при врожденном ЦМВ-гепатите. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Смирнов А. В., Чуелов С. Б., Брюсова И. Б., Волкова Г. И., Иванова Ю. Н., Карпина Л. М., Россина А. Л., Финогонова Т. А., Малиновская В. В. Лечение хронических герпесвирусных гепатитов // Детские инфекции. 2012; 2: 31-33.
[Smirnov A. V., Chuelov S. B., Brjusova I. B., Volkova G. I., Ivanova Ju. N., Karpina L. M., Rossina A. L., Finogenova T. A., Malinovskaja V. V. Treatment of chronic herpesvirus hepatitis // Detskie infektsii. 2012; 2: 31-33.]
2. Cytomegalovirusinfection. Red Book: 2015. Report of the Committee on Infection Diseases. 30th ed. Kimberlin D. W., Brady M. T., Jackson M. A., Long S. S. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015: 317-322.
3. Литвицкий П. Ф., Мальцева Л. Д., Морозова О. Л. Типовые формы патологии печени у детей // Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (1): 38-53.
[Litvitskiy P. F., Mal'tseva L. D., Morozova O. L. Typical forms of liver pathology in children // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2018; 17 (1): 38-53.] DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1854.
4. Галькевич Н. В., Меньшикова Е. А., Меньшиков С. А. Синдром холестаза при инфекционных и хирургических заболеваниях у детей первого года жизни // Вестник Белорусского государственного медицинского университета, 2013; 7: 12-14.
[Gal'kevich N. V., Men'shikova E. A., Men'shikov S. A. Cholestasis syndrome in infectious and surgical diseases in children of the first year of life // Vestnik Belorusskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2013; 7: 12-14.]
5. Averbukh L. D., Wu G. Y. Role of Biologics in the Development of Autoimmune Hepatitis: A Review // J Clin Transl Hepatol. 2018; 6 (4): 402-409. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00039. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30637218; PMCID: PMC6328740.
6. Li W. W., Shan J. J., Lin L. L., Xie T., He L. L., Yang Y., Wang S. C. Disturbance in Plasma Metabolic Profile in Different Types of Human Cytomegalovirus-Induced Liver Injury in Infants // Sci Rep. 2017; 7 (1): 15696. DOI: 10.1038/s41598-017-16051-8. PMID: 29146975; PMCID: PMC5691185.
7. Rauschenfels S., Krassmann M., Al-Masri A. N. et al. Incidence of hepatotropic viruses in biliary atresia // Eur. J. Pediatr. 2009; 4 (168): 469-476.
8. Goderis J., Keymeulen A., Smets K., Van Hoecke H., De Leenhee E. Hearing in children with congenital cytomegalovirus infection: results of longitudinal study // The Journal of Pediatrics. 2016; 172: 110-115.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.01.024>.
9. Волянюк Е. В. Алгоритм диагностики и лечения пролонгированной желтухи у детей первых месяцев жизни // Вестник современной клинической медицины. 2016; 2 (9): 42-46.
[Voljanjuk E. V. Algorithm for the diagnosis and treatment of prolonged jaundice in children in the first months of life // Vestnik sovremennoj klinicheskoy meditsiny. 2016; 2 (9): 42-46.]

10. Fischler B., Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2014; 38 (3): 263-267.
11. Дегтярева А. В., Мухина Ю. Г., Дегтярев Д. Н. Синдром холестаза у новорожденных детей [Текст]: пособие для врачей. ФГУ «Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздравсоцразвития России, Российский гос. мед. ун-т им. Н. И. Пирогова. М.: 4ТЕ АРТ, 2011. 36 с.: ил., табл., цв. ил.; 21 см; ISBN 978-5-903274-58-1.
[Degtyareva A. V., Mikhina Ju. G., Degtyarev D. N. Cholestasis syndrome in newborns [Text]: a guide for doctors; FGU «Nauch. tsentrakusherstva, ginekologii i perinatologii im. V. I. Kulakova» Minzdravotsrazvitiya Rossii, Rossijskij gos. med. un-t im. N. I. Pirogova. Moskva: 4TE ART, 2011. 36 s. :il., tabl., tsv. il.; 21 sm; ISBN 978-5-903274-58-1.]
12. Cheng K., Ashby D., Smyth R. Ursodeoxycholic acid for Cystic Fibrosis-related liver disease (Cochrane Review) // The Cochrane Library, Cochrane Database Syst. Rev. 2014; 12: CD000222. DOI: 10.1002/14651858.CD000222.pub3.
13. Волюнец Г. В., Намазова-Баранова Л. С., Потапов А. С., Геворкян А. И., Смирнов И. Е., Никитин А. В., Скворцова Т. А. Особенности ранней диагностики прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза // Российский педиатрический журнал. 2016; 19 (6): 332-338.
[Volynets G. V., Namazova-Baranova L. S., Potapov A. S., Gevorgyan A. I., Smirnov I. E., Nikitin A. V., Skvortsova T. A. Features of early diagnosis of progressive familial intrahepatic cholestasis // Rossijskij pediatričeskij zhurnal. 2016; 19 (6): 332-338. DOI: [http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(6\)-332-338](http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(6)-332-338).]
14. Дегтярева А. В. Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста: автореф. дис. д.м.н.: 14.00.09. М., 2008. 43 с.
[Degtyareva A. V. Differential diagnosis and principles of etiopathogenetic treatment of liver and biliary tract diseases in newborns and young children: avtoref. dis. d-ra med. nauk: 14.00.09. Moskva, 2008. 43 s.]
15. Мухина Ю. Г., Дегтярева А. В. Синдром холестаза у детей первых месяцев жизни. Часть 1 // Доктор.Ру. 2010; 1: 22-27.
[Mikhina Ju. G., Degtyareva A. V. Cholestasis syndrome in children during the first months of life. Part 1 // Doktor.Ru. 2010; 1: 22-27.]
16. Галькевич Н. В., Меньшикова Е. А., Меньшиков С. А. Синдром холестаза при инфекционных и хирургических заболеваниях у детей первого года жизни // Вестник Белорусского государственного медицинского университета. 2013; 7: 12-15.
[Gal'kevich N. V., Men'shikova E. A., Men'shikov S. A. Cholestasis syndrome in infectious and surgical diseases in children of the first year of life // Vestnik Belorusskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2013; 7: 12-15.]
17. Poddar U., Thapa B. R., Das A. et al. Neonatal cholestasis: differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in a developing country // Acta. Paediatr. 2009; 98, Iss. 8: 1260-1264.
18. Kazyulin A. N., Shestakov V. A., Goncharenko A. Yu. et al. Practice and prospects of clinical application of ursodeoxycholic acid preparations // RMJ. Medical Review. 2018; 3: 42-52.

Сведения об авторах:

Первишко Олеся Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4; ole-pervishko@yandex.ru

Соболева Наталья Геннадьевна, д.м.н., профессор, главный педиатр клиники G8 Centre, 350062, Россия, Краснодар, ул. Совхозная, 1, корп. 7; natalia.soboleva@rambler.ru

Баум Тамара Гивиевна, к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4; ole-pervishko@yandex.ru

Волик Дарья Витальевна, студентка VI курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4; volik.darya@list.ru

Калиновская Диана Юрьевна, студентка VI курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4; dianakalinovskay@yandex.ru

Information about the authors:

Olesya V. Pervishko, MD, Associate Professor of the Department of Children's Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education the Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia; ole-pervishko@yandex.ru
Nataliya G. Soboleva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Pediatrician of the G8 Centre clinic, 1 b. 7 Sovkhoznoy str., Krasnodar, 350062, Russia; natalia.soboleva@rambler.ru

Tamara G. Baum, MD, Associate Professor of the Department of Children's Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education the Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia; baum.tamara@yandex.ru
Dariya V. Volik, VI year student of the pediatric faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education the Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia; volik.darya@list.ru

Diana Yu. Kalinovskaya, VI year student of the pediatric faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education the Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia; dianakalinovskay@yandex.ru

Современный взгляд на ведение пациентов с язвенным колитом легкой и средней степени тяжести в амбулаторной практике

А. М. Харитидис¹, ORCID: 0000-0001-6047-3895, akharitidis@gmail.com

О. Б. Щукина^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-8402-0743, burmao@gmail.com

¹ Городской центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница № 31; 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Резюме. В статье рассмотрены современные подходы к лечению язвенного колита. Указывается, что для выбора тактики и алгоритма лечения важное значение имеют протяженность поражения, а также степень тяжести текущего обострения, классифицируемая как легкая, средняя и тяжелая. Критерии полезны для оценки необходимости госпитализации, но не учитывают такие важные признаки, как ночные симптомы, внекишечные проявления, эндоскопическая активность. Степень тяжести обострения заболевания характеризует его тяжесть в данный момент, но может не отражать долгосрочное совокупное бремя болезни. Протяженность поражения, в свою очередь, может влиять на выбор способа введения препарата. Выделяют проктит (распространение воспаления до ректосигмоидного угла), левостороннее (воспаление ограничено селезеночным изгибом) и распространенное поражение (воспаление распространяется проксимальнее селезеночного изгиба, включая панколит). Для достижения целей терапии определен временной период от начала лечения до ожидаемого клинического ответа, ремиссии и эндоскопического заживления. Непосредственными и краткосрочными целями названы клинический ответ и ремиссия, а также нормализация уровня С-реактивного белка. В качестве официальной промежуточной цели лечения рекомендовано снижение фекального кальпротектина до оптимального диапазона. Степень повышения концентрации фекального кальпротектина коррелирует с тяжестью воспаления, и при легкой степени заболевания ее значения могут быть нормальными или пограничными. В этой ситуации повторный контроль фекального кальпротектина с течением времени может прояснить клиническую картину. Это было продемонстрировано в недавнем проспективном когортном исследовании, где последовательное определение фекального кальпротектина с интервалом в 1 месяц являлось наилучшим предиктором обострения до появления клинических симптомов. Наряду с эндоскопическим заживлением слизистой оболочки, долгосрочной целью названо восстановление качества жизни и отсутствие инвалидности. В статье рассмотрено применение для лечения язвенного колита препаратов группы месалазина, топических и системных стероидов, а также рассматриваются подходы к мониторингу заболевания и долгосрочному ведению пациентов.

Ключевые слова: язвенный колит, степень тяжести, ведение пациентов, мониторинг заболевания, цели терапии.

Для цитирования: Харитидис А. М., Щукина О. Б. Современный взгляд на ведение пациентов с язвенным колитом легкой и средней степени тяжести в амбулаторной практике // Лечащий Врач. 2022; 2 (25): 25-31. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.004

A modern view on the management of patients with ulcerative colitis of mild and moderate severity in outpatient practice

Aleksandra M. Kharitidis¹, ORCID: 0000-0001-6047-3895, akharitidis@gmail.com

Oksana B. Shchukina^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-8402-0743, burmao@gmail.com

¹ City Center for Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, St. Petersburg City Clinical Hospital No. 31; 13 Dynamo Ave., St. Petersburg, 97110, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6-8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russia

Abstract. The article discusses modern approaches to the treatment of ulcerative colitis. It is indicated that for the choice of tactics and treatment algorithm, the extent of the lesion, as well as the severity of the current exacerbation, classified as mild, moderate and severe, are important. The criteria are useful for assessing the need for hospitalization, but do not take into account such important signs as nocturnal symptoms, extraintestinal manifestations, endoscopic activity. The severity of an exacerbation of a disease characterizes its severity at the

moment, but may not reflect the long-term cumulative burden of the disease. The extent of the lesion, in turn, may influence the choice of route of administration. There are: proctitis (spread of inflammation to the rectosigmoid angle), left-sided (inflammation is limited to the splenic flexure) and widespread lesion (inflammation extends proximal to the splenic flexure, including pancolitis). To achieve the goals of therapy, the time period from the start of treatment to the expected clinical response, remission and endoscopic healing was determined. The immediate and short-term goals are clinical response and remission, as well as the normalization of the level of C-reactive protein. Reduction of fecal calprotectin to the optimal range is recommended as an official intermediate treatment goal. The degree of increase in the concentration of fecal calprotectin correlates with the severity of inflammation, and with a mild degree of the disease, its values may be normal or borderline. In this situation, repeated monitoring of fecal calprotectin over time can clarify the clinical picture. This was demonstrated in a recent prospective cohort study, where consistent determination of fecal calprotectin at 1-month intervals was the best predictor of exacerbation before the onset of clinical symptoms. Along with endoscopic mucosal healing, the long-term goal is to restore the quality of life and the absence of disability. The article discusses the use of drugs of the mesalazine group, topical and systemic steroids for the treatment of ulcerative colitis, as well as approaches to monitoring the disease and long-term management of patients.

Keywords: ulcerative colitis, severity, management of patients; monitoring the disease, goals of the therapy.

For citation: Kharitidis A. M., Shchukina O. B. A modern view on the management of patients with ulcerative colitis of mild and moderate severity in outpatient practice // *Lechaschi Vrach.* 2022; 2 (25): 25-31. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.004

Язвенный колит (ЯК) — хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся периодами ремиссии и обострений, с возрастающей частотой и распространенностью во всем мире [1, 2]. Заболевание носит прогрессирующий характер, с риском развития дисплазии, колоректального рака, потребности в колэктомии [1]. С течением времени возможно проксимальное распространение воспаления [3], у 12,5–48% пациентов возможно формирование псевдополипоза [4]. Исходом длительного неконтролируемого хронического воспаления может быть нарушение моторики толстой кишки, формирование симптома «водопроводной трубы», для которого характерна хроническая водянистая диарея [5] и аноректальная дисфункция с императивностью позывов [6]. В настоящее время конечной целью лечения ЯК является поддержание связанного со здоровьем качества жизни (QOL) и предотвращение инвалидности [7]. Для реализации данной цели важно достичь клинической ремиссии и эндоскопического заживления слизистой, что связано с улучшением долгосрочных исходов [8–10]. Препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) являются базисным средством для лечения язвенного колита легкой и средней степени тяжести. Местные или системные стероиды могут быть назначены только для купирования обострения. При средней и тяжелой степени язвенного колита в случае неэффективности стероидов и иммуносупрессоров рекомендованы биологические препараты и малые молекулы. До 15% пациентов с ЯК подвергаются хирургическому лечению [11].

Общие подходы к ведению ЯК

Для выбора тактики и алгоритма лечения важное значение имеет протяженность поражения, а также степень тяжести текущего обострения, оцениваемая с помощью критериев Truelove и Witts [12] и классифицируемая как легкая, средняя и тяжелая. Критерии полезны для оценки необходимости госпитализации, но не учитывают такие важные признаки, как ночные симптомы, внекишечные проявления, эндоскопическая активность.

Важно понимать, что степень тяжести обострения заболевания характеризует его тяжесть в данный момент, но может не отражать долгосрочное совокупное бремя болезни.

Протяженность поражения, в свою очередь, может влиять на выбор способа введения препарата. Согласно Монреальской классификации [13] выделяют проктит (распространение воспаления до ректосигмоидного угла), левостороннее (воспаление ограничено селезеночным изгибом)

и распространенное поражение (воспаление распространяется проксимальнее селезеночного изгиба, включая панколит). Важно, что с течением времени болезнь может прогрессировать [14, 15] и являться негативным прогностическим маркером.

Данные определения протяженности поражения несколько произвольны. Поскольку при проктосигмоидите (ЯК, распространенность которого ограничена прямой кишкой и частью сигмовидной кишки) часто применяют местные методы лечения, для описания этой локализации поражения используется термин «дистальный колит».

Естественное течение ЯК

При постановке диагноза у большинства пациентов имеет место левостороннее поражение (40%) легкой и средней степени тяжести [16]. В течение первых 10 лет клиническое течение ЯК чаще бывает хроническим ремиттирующим и рецидивирующим, с риском клинического обострения в 70–80% случаев [2, 17]. Вероятность прогрессирования болезни в проксимальном направлении у пациентов с ЯК через 5 лет составляет 10–19%, а через 10 лет — до 28% [11]. При обострении ЯК в данных условиях увеличивается потребность в назначении иммуносупрессоров, биологических препаратов, малых молекул или хирургическом вмешательстве [18, 19]. Возраст начала болезни, по-видимому, влияет на течение ЯК, поскольку пациенты с дебютом заболевания до 40 лет, как правило, имеют более агрессивное его течение, высокую потребность в назначении иммуносупрессивной терапии и хирургическом вмешательстве по сравнению с дебютом заболевания в более старшем возрасте [20]. У пациентов с ЯК более высокий риск развития колоректального рака, особенно в определенных клинических ситуациях, например, при длительном течении заболевания, первичном склерозирующем холангите и неконтролируемом воспалении [21, 22]. В последние десятилетия снизился риск хирургического вмешательства при ЯК, однако он все еще остается значимым: через 5 лет вероятность хирургического вмешательства составляет 11,6%, а через 10 лет — 15,6% [23].

Предикторы плохого прогноза ЯК

Комплексная оценка тяжести ЯК включает наличие предикторов агрессивного течения заболевания, необходимость колэктомии и ответ на терапию.

Пациенты с предшествующей госпитализацией по поводу ЯК подвергались более высокому риску последующей

колэктомии. Данным пациентам может быть полезна более агрессивная начальная терапия. Например, больной, удовлетворяющий критериям ЯК легкой — средней степени тяжести, но с предыдущей госпитализацией и стероидной зависимостью, должен рассматриваться в качестве кандидата на лечение, обычно рекомендуемого больным со средней — тяжелой степенью тяжести, поскольку стероидозависимость и предыдущая госпитализация влияют на исходы заболевания.

Цели терапии

Руководство STRIDE II под эгидой Всемирной организации по изучению воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) обновило рекомендации, опубликованные в 2015 г., и разработало 13 рекомендаций по лечению ВЗК [7]. В зависимости от препарата для достижения целей терапии определен временной период от начала лечения до ожидаемого клинического ответа, ремиссии и эндоскопического заживления. Непосредственными и краткосрочными целями названы клинический ответ и ремиссия, а также нормализация уровня С-реактивного белка (СРБ). В качестве официальной промежуточной цели лечения рекомендовано снижение фекального кальпротектина (ФК) до оптимального диапазона. Наряду с эндоскопическим заживлением слизистой оболочки, долгосрочной целью названо восстановление качества жизни и отсутствие инвалидности. Гистологическое заживление признано важным аспектом при ЯК, однако официально оно пока не одобрено в качестве новой цели лечения.

Достижение комбинированной клинической и эндоскопической ремиссии у пациентов с впервые выявленным ЯК, по сравнению с разрешением только симптомов, связано со снижением частоты клинического обострения, госпитализации и колэктомии после 5 лет наблюдения [24].

Определение клинической ремиссии

Клиническая ремиссия — это разрешение ректального кровотечения, нормализация частоты и характера стула, что является независимым предиктором выживаемости без обострения и колэктомии, а также положительных долгосрочных исходов [25].

Как правило, в клинических исследованиях для оценки активности ЯК и ответа на терапию используется индекс Мейо, который включает клинические и эндоскопические параметры: частоту стула, ректальное кровотечение, признаки эндоскопической активности и общую врачебную оценку [26].

Стандартом для оценки симптомов у взрослых больных ЯК стал опросник по результатам, сообщаемым пациентом (PRO2), который состоит из двух субъективных пунктов оценки Мейо, а именно — частоты/характера стула и ректального кровотечения, и используется в сочетании с эндоскопической оценкой воспаления [27, 28]. Причем отсутствие ректального кровотечения демонстрирует большую чувствительность, чем нормализация стула [28].

Несмотря на достижение клинической ремиссии, пациенты с ЯК нередко имеют остаточные эндоскопические и/или гистологические признаки активности заболевания [29, 30].

Определение эндоскопического заживления слизистой

Эндоскопической ремиссией считается эндоскопическая оценка по шкале Мейо 0 или 1, однако новые данные демонстрируют, что оценка 0 связана с более низким риском клинического обострения в последующем по сравнению с оценкой 1 [31, 32].

Клиническое обострение может произойти у пациентов, у которых была достигнута эндоскопическая ремиссия, так как в отсутствие эндоскопических признаков активности заболевания может сохраняться гистологическое воспаление.

Роль гистологической ремиссии: современный взгляд

Гистологическая активность стала рациональной терапевтической целью в профилактике долгосрочных осложнений [33]. Действительно, при ЯК достижение гистологической ремиссии, по сравнению только с эндоскопической, было ассоциировано с более низкими показателями клинического обострения, применения кортикостероидов, госпитализации и развития неоплазии [34, 35]. Возможно, в будущем гистологическая ремиссия будет представлять собой отдельную цель лечения ЯК.

На сегодняшний день пациентам с ЯК, достигшим клинической и эндоскопической ремиссии, но с сохраняющимся гистологическим воспалением, не рекомендована эскалация лечения. Однако персистирующая гистологическая активность, возможно, должна насторожить в отношении любой деэскалации лечения.

Качество жизни: новая долгосрочная цель

Оба типа ВЗК являются хроническим прогрессирующим заболеванием и часто приводят к ухудшению качества жизни и инвалидности. ВЗК негативно влияют на многие аспекты жизни и на общее благополучие по сравнению с контрольной группой здоровых субъектов [36–38]. От 19% до 22% пациентов с ВЗК являются функционально неполноценными и прекращают активно участвовать в социальной или трудовой деятельности [39].

Группа Всемирной организации по изучению ВЗК — Delphi проголосовала за включение восстановления качества жизни и снижения инвалидности в качестве официальных долгосрочных целей лечения, независимо от других объективных показателей воспаления [7]. Поскольку заживление слизистой также является целью лечения, совместное принятие решений с пациентом имеет первостепенное значение для достижения баланса между различными целями, так как не всегда все цели могут быть достигнуты. Тем не менее качество жизни (в том числе связанное с питанием), инвалидность, усталость, депрессия, беспокойство, сексуальная дисфункция и внешний вид — все это должно в значительной степени регулярно учитываться при оценке состояния пациентов с ВЗК.

В одной из работ определялась взаимосвязь между ФК и связанным со здоровьем качеством жизни [40]. Поддерживая концепцию, что «пациент находится в центре внимания», необходимо независимо от объективных маркеров воспаления регулярно оценивать качество жизни, даже если оно не рассматривается как формальная цель.

Дополнительные методы оценки активности ЯК

Ввиду высокой достоверности, простоты и доступности растет интерес к проведению ультразвукового исследования для оценки активности ЯК. С эндоскопической активностью по шкале Мейо хорошо ассоциировалось утолщение стенки толстой кишки, усиление доплеровского кровотока, гипохогенность стенки и наличие лимфатических узлов [41]. Хотя данное исследование не является методом оценки ремиссии, его доступность у постели больного делает этот инструмент ценным исследованием для интуитивной оценки воспаления кишечника при ЯК.

Препараты группы 5-АСК

Препараты группы месалазина (5-аминосалицилат; 5-АСК) являются первой линией терапии у пациентов с ЯК легкой и средней степени тяжести как для индукции, так и для поддержания ремиссии, вне зависимости от протяженности поражения [29]. Более 90% пациентов получают 5-АСК в течение первого года после постановки диагноза, при этом от 60% до 90% продолжают прием препарата до 15 лет [16]. В течение более чем 30 лет месалазин является эффективным препаратом с хорошим профилем безопасности [42, 42], обладающим противовоспалительной активностью в просвете толстой кишки с минимальной системной биодоступностью [43].

Примечательно, что, несмотря на обсуждение различий в распределении разных препаратов месалазина в толстой кишке, в сравнительных исследованиях не наблюдалось существенных различий в их эффективности [42]. По этой причине пациенты с умеренно активным ЯК, которым не удается достичь ремиссии с помощью адекватной дозы пероральной формы 5-АСК, вряд ли достигнут ремиссии при переходе на альтернативную пероральную форму 5-АСК.

В отличие от других пероральных форм месалазина, Пентаса состоит из микрогранул, покрытых этилцеллюлозой, которые обеспечивают уникальный механизм pH-независимого пролонгированного высвобождения, с доступностью более высоких доз препарата для упрощенного дозирования один раз в день [44]. Было проанализировано 12 исследований, в которых 3674 пациента получали лечение Пентасой, из них 1154 участвовали в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [45]. Была доказана эффективность и безопасность перорального препарата как в индукции, так и поддержании ремиссии ЯК. Пентаса 2-4 г в день превосходила плацебо в индукции (разница абсолютного риска [ARD] через 8 недель — 0,14, 95% ДИ 0,07-0,21; $p < 0,001$) и поддержании (ARD 6-12 месяцев 0,18, 95% ДИ 0,04 ± 0,33; $p < 0,05$) ремиссии. Согласно данным РКИ, по сравнению с другими 5-АСК Пентаса имела аналогичную эффективность в индукции (ARD < 0,001, 95% ДИ —0,05-0,05) и поддержании (ARD — 0,01, 95% ДИ —0,07-0,08) ремиссии.

В одном из исследований показана связь между приемом Пентасы и улучшением качества жизни пациентов с ЯК. Напауге и соавт. [46] показали, что пероральный прием месалазина с пролонгированным высвобождением (2 или 4 г/день) значительно превосходит плацебо в улучшении каждого из 12 оцененных функциональных параметров качества жизни ($p < 0,05$) [47].

Другие преимущества приема Пентасы обусловлены наличием препарата в различных дозах и формах выпуска, включая гранулы 2 г и 4 г, с возможностью приема ежедневной дозы один раз в сутки для повышения приверженности пациента [48]. В исследовании MOTUS [49] было показано, что однократный прием суточной дозы гранул не уступал двукратному приему той же суточной дозы 4 г в индукции ремиссии при ЯК легкой — средней степени тяжести. Аналогичным образом исследование PODIUM [50] показало, что однократный режим приема гранул Пентаса 2 г не уступает и даже превосходит режим приема по 1 г два раза в день в поддержании клинической ремиссии у пациентов с ЯК ($p = 0,024$).

Пациентам с легким или средней степени тяжести ЯК для индукции ремиссии рекомендован прием 5-АСК в дозе ≥ 2 г/день [51].

Недавний Кокрейновский метаанализ 54 РКИ при участии пациентов с ЯК, получавших 5-АСК для индукции ремиссии [42], продемонстрировал превосходство 5-АСК в индукции ремиссии по сравнению с плацебо. Клиническая ремиссия не наступила у 71% (1107/1550) больных, получавших 5-АСК, по сравнению с 83% (695/837) пациентов, принимавших плацебо (ОР — 0,86; 95% ДИ от 0,82 до 0,89; 2387 участников, 11 исследований; высокий уровень). В этом исследовании также наблюдалась связь частоты достижения ремиссии с дозой 5-АСК.

Американская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует распространенный ЯК легкой и средней степени тяжести лечить стандартными дозами перорального месалазина (от 2 г до 3 г/сут) [52]. Эти рекомендации были сделаны на основе эквивалентности, с точки зрения эффективности и безопасности, между пероральными дозами 5-АСК от 2 г до 2,4 г/сут и более высокими дозами 4,8 г/сут.

Учитывая отсутствие дозозависимой токсичности и потенциальные риски недостаточного контроля заболевания на более низких дозах перорального месалазина, на основании недавнего метаанализа по оценке эффективности пероральных, топических препаратов 5-АСК и их комбинации в лечении ЯК [53], следует отдавать предпочтение дозам перорального месалазина 4 г/сут или выше, особенно у пациентов с высоким риском неудачи лечения стандартными дозами. Американская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует высокодозную терапию 5-АСК ($> 3,0$ г/сут) группе пациентов со средней степенью тяжести ЯК, наивных к 5-АСК, с недостаточным ответом на стандартную дозу месалазина, с потребностью в системных стероидах [52].

У пациентов с проктитом в первую очередь для индукции ремиссии рекомендуют топические (ректальные) формы 5-АСК в дозе ≥ 1 г/сут. При дистальном колите показаны пероральные 5-АСК (≥ 2 г/сут) в сочетании с местными (ректальными) формами 5-АСК [51].

Топические стероиды

Пациентов, которые не реагируют или не достигают ремиссии на препаратах 5-АСК, можно лечить кортикостероидами. Ректальные кортикостероиды можно попробовать в качестве дополнительной терапии второй линии для индукции ремиссии при проктите или дистальном колите. Существуют ограниченные доказательства преимущества назначения в некоторых клинических ситуациях комбинации ректального 5-АСК с ректальными формами кортикостероидов. Возможно, это актуально для пациентов, которые не реагируют на начальную ректальную терапию 5-АСК [54].

Пациентам с активным ЯК легкой и средней степени тяжести с непереносимостью и/или неэффективностью 5-АСК рекомендуется назначать кортикостероиды с высвобождением в толстой кишке для индукции ремиссии [51]. Эффективность лечения таким кортикостероидом будесонидом ММХ в дозе 9 мг один раз в день для индукции ремиссии у взрослых пациентов с активным ЯК легкой и средней степени тяжести была изучена в трех исследованиях [55-57]. Было проанализировано 542 пациента, получавших будесонид ММХ в течение 8 недель. Кортикостероиды с высвобождением в толстой кишке превосходили плацебо в индукции клинической ремиссии и клинического ответа (RR 2,86; 95% ДИ 1,62-5,04 и RR 1,46; 95% ДИ 1,11-1,93 соответственно).

В двух исследованиях [55, 56] с наблюдением 510 пациентов в течение 8 недель эндоскопический ответ с большей вероятностью был достигнут с помощью будесонида ММХ

по сравнению с плацебо (ОР 1,43; 95% ДИ 1,10-1,84). Во всех трех исследованиях показатели серьезных НЯ и любых НЯ не различались между будесонид ММХ и плацебо (RR 0,88; 95% ДИ 0,33-2,41 и RR 1,04; 95% ДИ 0,79-1,37 соответственно).

Объединенный анализ данных обоих исследований третьей фазы показал комбинированную клиническую и эндоскопическую частоту ремиссии 17,7% для будесонида ММХ 9 мг/сут против 6,2% для плацебо (отношение шансов [OR] 3,3; 95% ДИ 1,7-6,4). В отличие от других методов лечения, включая 5-АСК, не существует данных о роли будесонида ММХ в качестве поддерживающей терапии. Это говорит о том, что наиболее подходящее применение будесонида ММХ может быть у пациентов с легким – средней степени тяжести ЯК, которые не реагируют или не переносят оптимизированную терапию 5-АСК.

В РКИ, сравнивающем будесонид ММХ 9 мг/сут с плацебо у пациентов с легким или средней степени тяжести ЯК, несмотря на пероральную терапию 5-АСК, выявили значительное улучшение первичной конечной точки комбинированной клинической и эндоскопической ремиссии (13% против 7,5%; $p = 0,049$), а также гистологическое заживление в группе будесонида ММХ (27% против 17,5%; $p = 0,016$).

Системные стероиды

Метаанализ показал, что системные кортикостероиды эффективнее плацебо в индукции ремиссии (RR 0,65; 95% ДИ 0,45-0,93) [58]. Типичные стартовые дозы перорального преднизолона составляют 40-60 мг в день, обычно в разовой дозе. Не наблюдалось никаких преимуществ при начальной дозе, превышающей 60 мг/сут [59]. Клинический ответ ожидается в течение 5-7 дней после начала лечения, а затем доза стероидов должна быть постепенно снижена [59, 60]. Общий подход заключается в снижении на 5-10 мг в неделю до достижения 20 мг, а затем в снижении на 2,5-5 мг в неделю до завершения курса лечения и отмены препарата. Кортикостероиды не следует использовать для поддержания ремиссии из-за отсутствия долгосрочной эффективности и риска побочных эффектов [61, 62].

Если ремиссия достигается с помощью кортикостероидов, для поддерживающей терапии у пациентов, которые до обострения не получали 5-АСК или являются вновь диагностированными, обычно используют препараты 5-АСК. Пациентам с плохими прогностическими факторами (молодой возраст начала заболевания, распространенный колит, глубокие язвы), которым требуются два или более курса системных стероидов в год или у которых невозможно эффективное снижение дозы стероидов (т. е. имеет место стероидозависимость), следует оптимизировать терапию назначением тиопуринов, биологических препаратов или малых молекул [63].

Мониторинг заболевания и долгосрочное ведение

Стратегия лечения ЯК превратилась в подход «лечение до цели», при котором пациенты регулярно обследуются, чтобы убедиться, что они достигают строгих целей, касающихся контроля активности заболевания. Пациенты должны наблюдаться регулярно, как минимум каждые 3 месяца, до разрешения симптомов заболевания, а затем по крайней мере каждые 6-12 месяцев с целью контроля за воспалением [64].

Простота и низкая стоимость неинвазивных биомаркеров, таких как СРБ и ФК, позволяют использовать их в качестве

мониторинга до достижения ремиссии и последующей регулярной оценки на протяжении всего течения заболевания.

СРБ, СОЭ и ФК коррелируют с эндоскопической активностью, хотя ФК значительно более чувствителен, чем СРБ или СОЭ [64-66]. Высокая корреляция ФК с клинической активностью заболевания, эндоскопическими и гистологическими показателями была описана у детей и взрослых [67-72]. Поэтому ФК был предложен в качестве инструмента мониторинга для оценки ответа на терапию и субклинического обострения [73].

Степень повышения концентрации ФК коррелирует с тяжестью воспаления, и при легкой степени заболевания ее значения могут быть нормальными или пограничными. В этой ситуации повторный контроль ФК с течением времени может прояснить клиническую картину. Это было продемонстрировано в недавнем проспективном когортном исследовании, где последовательное определение ФК с интервалом в 1 месяц являлось наилучшим предиктором обострения до появления клинических симптомов [74].

Показано, что уровень концентрации ФК также коррелирует с гистологической активностью заболевания [75].

Дальнейшие исследования в области оптимальных значений концентрации ФК будут оказывать непосредственное влияние на принятие клинических решений в будущем, однако на сегодняшний день имеющиеся данные рекомендуют его в качестве неинвазивного маркера для оценки и мониторинга воспаления слизистой оболочки. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Kobayashi T., Siegmund B., LeBerre C., et al. Ulcerative colitis // *Nat Rev Dis Prim.* 2020; 6: 74.
2. Solberg J. C., Lygren I., Jahnsen J., et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN study) // *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44 (4): 431-440.
3. Farmer R. G., Easley K. A., Rankin G. B. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients // *Dig. Dis. Sci.* 1993; 38: 1137-1146.
4. Esaki M., Matsumoto T., Fuyuno Y. et al. Giant inflammatory polyposis of the cecum with repeated intussusception in ulcerative colitis: report of a case // *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 2873-2874.
5. Snape W. J. Jr. The role of a colonic motility disturbance in ulcerative colitis // *Keio J. Med.* 1991; 40: 6-8.
6. Peyrin-Biroulet L., Cieza A., Sandborn W. J. et al. for ulcerative colitis // *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2462-2476.
7. Turner D., Ricciuto A., Lewis A., D'Amico F., Dhaliwal J., Griffiths A. M., et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD // *Gastroenterology* 2021. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
8. Leung C. M., Tang W., Kyaw M., Niamul G., Aniwani S., Limsrivilai J., et al. Endoscopic and histological mucosal healing in ulcerative colitis in the first year of diagnosis: Results from a population-based inception cohort from Six Countries in Asia // *J Crohn's Colitis* 2017. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx103.
9. Laharie D., Filippi J., Roblin X., Nancey S., Chevaux J. B., Hébuterne X., et al. Impact of mucosal healing on long-term outcomes in ulcerative colitis treated with infliximab: A multicenter experience // *Aliment Pharmacol Ther.* 2013. DOI: 10.1111/apt.12289.

10. Theede K., Kiszka-Kanowitz M., Nordgaard-Lassen I., Nielsen A. M. The impact of endoscopic inflammation and mucosal healing on health-related quality of life in ulcerative colitis patients // *J Crohn's Colitis*. 2015. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv081.
11. Magro F., Rodrigues A., Vieira A. I., et al. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts // *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18: 573-83. [PubMed] [Google Scholar].
12. Truelove S. C., Witts L. J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial // *Br Med J*. 1955; 2: 1041-1048.
13. Silverberg M. S., Satsangi J., Ahmad T., Arnott I. D. R., Bernstein C. N., Brant S. R., et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology // *Can J Gastroenterol*. 2005. DOI: 10.1155/2005/269076.
14. Burisch J., Katsanos K. H., Christodoulou D. K., Barros L., Magro F., Pedersen N., et al. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis during the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort – An Epi-IBD Study // *J Crohn's Colitis* 2019. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy154.
15. Lee H. S., Park S. H., Yang S. K., Lee J., Soh J. S., Lee S., et al. Long-term prognosis of ulcerative colitis and its temporal change between 1977 and 2013: A hospital-based cohort study from Korea // *J Crohn's Colitis*. 2015. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju017.
16. Fumery M., Singh S., Dulai P. S., Gower-Rousseau C., Peyrin-Biroulet L., Sandborn W.J. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16 (3): 343-356.
17. Sjöberg D., Holmström T., Larsson M., Nielsen A. L., Holmquist L., Ekblom A., et al. Incidence and clinical course of Crohn's disease during the first year – results from the IBD Cohort of the Uppsala Region (ICURE) of Sweden 2005-2009 // *Crohn's Colitis*. 2014; 8 (3): 215-222.
18. Reinisch W., Reinink A. R., Higgins P. D. R. Factors associated with poor outcomes in adults with newly diagnosed ulcerative colitis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 635–642. [PubMed] [Google Scholar].
19. Etchevers M. J., Aceituno M., García-Bosch O., et al. Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis // *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 1320-1325. [PubMed] [Google Scholar].
20. Barreiro-de Acosta M., Magro F., Carpio D., et al. Ulcerative colitis in Northern Portugal and Galicia in Spain // *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16: 1227-1238.
21. Choi C. H. R., Rutter M. D., Askari A., et al. Forty-year analysis of colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis: an updated overview // *Am J Gastroenterol*. 2015; 110: 1022-1034. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
22. Beaugerie L., Itzkowitz S. H. Cancers complicating inflammatory bowel disease // *N Engl J Med*. 2015; 372: 1441-1452. [PubMed] [Google Scholar].
23. Frolkis A. D., Dykeman J., Negrón M. E., et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies // *Gastroenterology*. 2013; 145: 996-1006. [PubMed] [Google Scholar].
24. Ardizzone S., Cassinotti A., Duca P., et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9: 483-489.
25. Arias M. T., VandeCastele N., Vermeire S., et al. A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 531-538.
26. Schroeder K. W., Tremaine W. J., Ilstrup D. M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study // *N. Engl. J. Med*. 1987; 26 (317): 1625-1629.
27. Colombel J.-F., Keir M. E., Scherl A., et al. Discrepancies between patient-reported outcomes, and endoscopic and histological appearance in UC // *Gut*. 2017; 66: 2063-2068.
28. Restellini S., Chao C. Y., Martel M., et al. Clinical parameters correlate with endoscopic activity of ulcerative colitis: a systematic review // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17: 1265-1275.
29. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management // *J Crohn's Colitis*. 2017; 11 (7): 769-784.
30. Ko C. W., Singh S., Feuerstein J. D., et al. AGA clinical practice guidelines on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis // *Gastroenterology*. 2019; 156 (3): 748-764.
31. Barreiro-de Acosta M., Vallejo N., de la Iglesia D., Uribarri L., Bastón I., Ferreiro-Iglesias R., Lorenzo A., Domínguez-Muñoz J.E. Evaluation of the Risk of Relapse in Ulcerative Colitis According to the Degree of Mucosal Healing (Mayo 0 vs 1): A Longitudinal Cohort Study // *J Crohn's Colitis*. 2016; 10: 13-19. PMID: 26351390. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv158.
32. Boal Carvalho P., Dias de Castro F., Rosa B., Moreira M. J., Cotter J. Mucosal Healing in Ulcerative Colitis – When Zero is Better // *J Crohn's Colitis*. 2016; 10: 20-25. PMID: 26438714. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv180.
33. Mojtabah A., Khanna R., Sandborn W. J., et al. Assessment of histologic disease activity in Crohn's disease: a systematic review // *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20: 2092-2103.
34. Bryant R. V., Burger D. C., Delo J., et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up // *Gut*. 2016; 65: 408-414.
35. Zenlea T., Yee E. U., Rosenberg L., et al. Histology grade is independently associated with relapse risk in patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective study // *Am J Gastroenterol*. 2016; 111: 685-690.
36. Devlen J., Beusterien K., Yen L., et al. The burden of inflammatory bowel disease: a patient-reported qualitative analysis and development of a conceptual model // *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20: 545-552.
37. Drossman D. A., Patrick D. L., Mitchell C. M., et al. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease. Functional status and patient worries and concerns // *Dig Dis Sci*. 1989; 34: 1379-1386.
38. Kappelman M. D., Long M. D., Martin C., et al. Evaluation of the patient-reported outcomes measurement information system in a large cohort of patients with inflammatory bowel diseases // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12: 1315-1323.
39. Büsch K., Sonnenberg A., Bansback N. Impact of inflammatory bowel disease on disability // *Curr Gastroenterol Rep*. 2014; 16: 414.
40. Gauss A., Geib T., Hinz U., et al. Quality of life is related to fecal calprotectin concentrations in colonic crohn disease and ulcerative colitis, but not in ileal Crohn disease // *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e3477.
41. Allocca M., Fiorino G., Bonovas S., et al. Accuracy of humanitas ultrasound criteria in assessing disease activity and severity in ulcerative colitis: a prospective study // *J Crohn's Colitis*. 2018; 12: 1385-1391.
42. Murray A., Nguyen T. M., Parker C. E., et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 8: CD000543.
43. Ham M., Moss A. C. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis // *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012; 5 (2): 113-123.
44. Ye B. Mesalazine preparations for the treatment of ulcerative colitis: are all created equal? // *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015; 6 (4): 137.
45. Paridaens K., Fullarton J. R., Travis S. P. L. Efficacy and safety of oral Pentasa (prolonged-release mesalazine) in mild-to-moderate ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Pages 1891-1900. Received 24 Jul 2021, Accepted 12 Aug 2021, Accepted author version posted online: 18 Aug 2021, Published online: 01 Sep 2021.
46. Hanauer S., Schwartz J., Robinson M., et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group // *Am J Gastroenterol*. 1993; 88: 1188-1197.
47. Robinson M., Hanauer S., Hoop R., et al. Mesalamine capsules enhance the quality of life for patients with ulcerative colitis // *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 8 (1): 27-34.

48. Kane S. V. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis // *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23 (5): 577-585.
49. Flourie B., Hagege H., Tucut G., et al. Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis // *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37 (8): 767-775.
50. Dignass A. U., Bokemeyer B., Adamek H., et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7 (7): 762-769.
51. Raine T., Bonovas S., Burisch J. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment // *Journal of Crohn's and Colitis*, 2021, 1-16. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178> Advance Access publication October 12, 2021 ECCO Guideline/Consensus Paper.
52. Singh S., Feuerstein J. D., Binion D. G., Tremaine W. J. AGA technical review on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis // *Gastroenterology.* 2019; 156: 769-808.
53. Barberio B., Segal J. P., Quraishi M. N., Black C. J., Savarinoa E. V., Ford A. C. Efficacy of Oral, Topical, or Combined Oral and Topical 5-Aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-analysis // *Journal of Crohn's and Colitis.* 2021, 1184-1196. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab010.
54. Hartmann F., Stein J.; BudMesa-Study Group. Clinical trial: controlled, open, randomized multicentre study comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide or mesalazine enemas in active left-sided ulcerative colitis // *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32: 368-376.
55. Sandborn W. J., Travis S., Moro L., Jones R., Gaultier T., Bagin R., et al. Once-daily budesonide MMX[®] extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: Results from the CORE I study // *Gastroenterology.* 2012. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.003.
56. Travis S. P. L., Danese S., Kupcinskas L., Alexeeva O., D'Haens G., Gibson P. R., et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: Results from the randomised CORE II study // *Gut.* 2014. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304258.
57. Therapeutic Goods Administration. Extract from the Clinical Evaluation Report for budesonide. Available at https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-budesonide_160111-cer.pdf.
58. Ford A. C., Bernstein C. N., Khan K. J., et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis // *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 590-599; quiz 600.
59. Turner D., Walsh C. M., Steinhart A. H., et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: A systematic review of the literature and a metaregression // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5 (1): 103-110. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.033.
60. Rubin D. T., Ananthakrishnan A. N., Siegel C. A., Sauer B. G., Long M. D. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults // *Am J Gastroenterol.* 2019; 114 (3): 384-413. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000152.
61. Kornbluth A., Sachar D. B. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee // *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 501-523. [PubMed] [Google Scholar].
62. Gower-Rousseau C., Sarter H., Savoye G., et al. The International Programme to Develop New Indexes for Crohn's Disease (IPNIC) group, International Programme to Develop New Indexes for Crohn's Disease IPNIC group Validation of the Inflammatory Bowel Disease Disability Index in a population-based cohort // *Gut.* 2015. Published online Dec 8. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310151. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
63. Bressler B., Marshall J. K., Bernstein C. N., et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus // *Gastroenterology.* 2015; 148: 1035-58. [PubMed] [Google Scholar].
64. Peyrin-Biroulet L., Panes J., Sandborn W. J., et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: Current and future directions // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 14: 348-354.
65. Sands B. E. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* 2015; 149: 1275-1285.
66. Stragier E., Van Assche G. The use of fecal calprotectin and lactoferrin in patients with IBD. Review // *Acta GastroEnterologica Belgica.* 2013; 76: 322-328.
67. Canani R. B., Terrin G., Rapacciuolo L., et al. Faecal calprotectin as reliable non-invasive marker to assess the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease // *Dig Liver Dis.* 2008; 40: 547-553.
68. Schoepfer A. M., Beglinger C., Straumann A., et al. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes // *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 1851-1858.
69. Tibble J. A., Sigthorsson G., Bridger S., et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* 2000; 119: 15-22.
70. Roszak D., Galecka M., Cichy W., et al. Determination of faecal inflammatory marker concentration as a noninvasive method of evaluation of pathological activity in April 2021 STRIDE-II 1581 CLINICAL AT children with inflammatory bowel diseases // *Adv Med Sci.* 2015; 60: 246-252.
71. Komraus M., Wos H., Wiecek S., et al. Usefulness of faecal calprotectin measurement in children with various types of inflammatory bowel disease // *Mediators Inflamm.* 2012; 2012: 608249.
72. Ashorn S., Honkanen T., Kolho K. L., et al. Fecal calprotectin levels and serological responses to microbial antigens among children and adolescents with inflammatory bowel disease // *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 199-205.
73. De Vos M., Dewit O., D'Haens G., et al. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naive patients with ulcerative colitis // *J Crohn's Colitis.* 2012; 6: 557-562.
74. Ferreira-Iglesias R., Barreiro-de Acosta M., Lorenzo Gonzalez A., et al. Accuracy of consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in inflammatory bowel disease patients under maintenance with anti-TNF therapy: a prospective longitudinal cohort study // *J Clin Gastroenterol.* 2018; 52: 229-234.
75. Mak W. Y., Buisson A., Andersen M. J. Jr., et al. Fecal calprotectin in assessing endoscopic and histological remission in patients with ulcerative colitis // *Dig Dis Sci.* 2018; 63: 1294-1301.

Сведения об авторах:

Харитидис Александра Михайловна, гастроэнтеролог, Городской центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница № 31; 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; akharitidis@gmail.com

Щукина Оксана Борисовна, д.м.н., заведующая кабинетом ВЗК поликлиники с КДЦ, профессор, доцент кафедры общей врачебной практики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; руководитель Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница № 31; 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; burmao@gmail.com

Information about the authors:

Aleksandra M. Kharitidis, gastroenterologist, City Center for Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, St. Petersburg City Clinical Hospital No. 31; 13 Dynamo Ave., St. Petersburg, 97110, Russia; akharitidis@gmail.com

Oksana B. Shchukina, Dr. of Sci. (Med.), Head of the office of inflammatory bowel diseases of the polyclinic with consultative and diagnostic center, Professor, Associate Professor of Department of General Medical Practice at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6-8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russia; Head of City Center for Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, St. Petersburg City Clinical; 13 Dynamo Ave., St. Petersburg, 97110, Russia; burmao@gmail.com

Возможности современной пробиотической терапии в лечении пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника

В. А. Ахмедов, ORCID: 0000-0002-7603-8481, v_akhmedov@mail.ru

О. В. Гаус, ORCID: 0000-0001-9370-4768, gaus_olga@bk.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор д.м.н., профессор М. А. Ливзан); 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5

Резюме. Синдром раздраженного кишечника является хроническим заболеванием желудочно-кишечного тракта, с такими характерными симптомами, как боль и дискомфорт в животе при отсутствии органического патологического процесса, частота которого в последние годы стала увеличиваться за счет постковидного постинфекционного синдрома раздраженного кишечника. Целью исследования была оценка эффективности включения в терапию пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника пробиотического препарата больным после перенесенной инфекции COVID-19. Нами было обследовано 70 пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника, развившимся после перенесенной инфекции COVID-19. Пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу составили 35 человек, которым проводилось лечение синдрома раздраженного кишечника на основании последних рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации, включая спазмолитики и противодиарейные средства. Дополнительно пациентам основной группы назначался комбинированный пробиотик в форме кишечнорастворимых капсул в течение 2 недель в дозе 3 капсулы в сутки. У пациентов основной группы, которым в терапию включался пробиотик, отмечалось более выраженное избавление от клинических проявлений заболевания с общей оценкой эффективности лечения 82,7% в основной группе и 56,9% в группе сравнения. При проведении оценки показателей в баллах по тесту IBS-SSS и шкале IBS-QOL в обеих группах пациентов отмечалось статистически значимое улучшение показателей ($p < 0,001$), однако наиболее значительное улучшение показателей оценки кишечных симптомов и качества жизни было отмечено в основной группе. Комбинированный пробиотик является интересной комбинацией в лечении пациентов с постковидным постинфекционным синдромом раздраженного кишечника, способствующей более выраженному регрессу клинических проявлений заболевания и улучшению показателей качества жизни пациентов.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, пациенты, лечение, качество жизни.

Для цитирования: Ахмедов В. А., Гаус О. В. Возможности современной пробиотической терапии в лечении пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника // Лечащий Врач. 2022; 2 (25): 32-35. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.005

Possibilities of modern probiotic therapy in the treatment of patients with post-infectious irritable bowel syndrome

Vadim A. Akhmedov, ORCID: 0000-0002-7603-8481, v_akhmedov@mail.ru

Olga V. Gaus, ORCID: 0000-0001-9370-4768, gaus_olga@bk.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Rector Dr. of Sci. (Med.), Professor M. A. Livzan); 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia

Abstract. Irritable bowel syndrome is a chronic disease of the gastrointestinal tract, with such characteristic symptoms as pain and discomfort in the abdomen in the absence of an organic pathological process, the frequency of which in recent years has begun to increase due to post-COVID-19 postinfectious irritable bowel syndrome. Purpose of the study was to evaluate the effectiveness of including the probiological drug in the therapy of patients with post-infectious irritable bowel syndrome after a previous COVID-19 infection. We examined 70 patients with postinfectious irritable bowel syndrome that developed after a previous infection with COVID-19. The patients were divided into 2 groups. The main group consisted of 35 people who were treated with irritable bowel syndrome based on the latest recommendations of the Russian Gastroenterological Association, including antispasmodics, antidiarrheals. Additionally, the patients of the main group were included in the combined probiotic enteric capsules for 2 weeks at a dose of 3 capsules per day. In patients of the main group, whom included the probiotic in therapy, there was a more pronounced relief from the clinical manifestations of the disease with an overall

assessment of the effectiveness of treatment of 82,7% in the main group and 56,9% in the comparison group. When assessing the indicators in points according to the IBS-SSS test and the IBS-QOL scale, both groups of patients showed statistically significant improvements in indicators ($p < 0.001$), however, the best indicators of intestinal symptoms and quality of life were in the main group. The combined probiotic is an interesting combination in the treatment of patients with post-COVID-19 postinfectious irritable bowel syndrome, contributing to a more pronounced regression of the clinical manifestations of the disease and improving the quality of life of patients.

Keywords: irritable bowel syndrome, patients, treatment, quality of life.

For citation: Akhmedov V. A., Gaus O. V. Possibilities of modern probiotic therapy in the treatment of patients with post-infectious irritable bowel syndrome // *Lechaschi Vrach. 2022; 2 (25): 32-35. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.005*

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является хроническим заболеванием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), с такими характерными симптомами, как боль и дискомфорт в животе при отсутствии органического патологического процесса [1]. К дополнительным симптомам можно отнести вздутие живота, метеоризм, диарею, запор или сочетание этих двух симптомов [2]. В настоящее время все еще не установлены точные патофизиологические механизмы формирования СРК. Данное заболевание является необъяснимым расстройством ЖКТ с нарушением функционирования оси «головной мозг — кишечник» [4].

Кишечная микробиота может быть ассоциирована с многочисленными симптомами, которые встречаются у пациентов с СРК, и поэтому все больший интерес вызывают возможности воздействия на микробный «пейзаж» кишечника как одно из направлений лечения пациентов с СРК [4]. Поскольку микробиота может быть связана с центральной нервной системой посредством оси «кишечник — мозг», изменения в соотношении микробов в кишечнике считаются одним из основных факторов патогенеза СРК, который реализуется через центральные и периферические механизмы, а также через продукты метаболизма микрофлоры ЖКТ. Это, в свою очередь, способствует измененному восприятию в кишечнике с развитием у пациентов таких симптомов, как гипералгезия или аллодиния [4].

Подсчитано, что в организме взрослого человека насчитывается более 100 триллионов бактерий, 80% из которых находится в пищеварительной системе, а она, в свою очередь, содержит более 100 видов бактерий [5]. Преобладающими видами являются *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, а количество *Proteobacteria*, *Actinomyces*, *Fusobacterium* и *Verrucomicrobia* относительно мало [6].

В проведенных ранее исследованиях было показано, что количество и активность *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* сильно изменяются у пациентов с СРК [7], а степень тяжести СРК положительно коррелировала с низким микробным разнообразием в виде отсутствия метанопродуцирующих бактерий и снижения числа *Bacteroides* [8]. Кроме того, у пациентов с СРК с преобладанием диареи была выявлена более низкая численность бактерий, продуцирующих бутират и метан. Безусловно, данный аспект не может не оказывать влияния на клиническую картину у пациентов с СРК. Снижение количества метаногенов может объяснить нарастание симптомов метеоризма в связи с накоплением избыточного газа в животе. Аналогичные результаты получены и в другом исследовании, показавшем, что кишечный дисбиоз у больных СРК проявлялся в виде увеличения численности *Proteobacteria* (*Veillonella*) и *Firmicutes* (*Lactobacillus* и *Ruminococcus*) и снижением содержания *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Erysipelotrichaceae* и метаногенов [9].

В настоящее время все больше доказательств накапливается относительно как прямого, так и косвенного влияния кишечной микробиоты на формирование СРК. Известно,

что 10% пациентов, у которых развились некоторые формы СРК, ранее перенесли эпизод инфекционной диареи (постинфекционный СРК; ПИ-СРК), во время которой происходит изменение нормальной микробиоты кишечника [10]. Также установлена связь между лечением антибиотиками широкого спектра действия и формированием СРК [10]. Микробиота активно взаимодействует с внешними факторами, которые проявляются из-за соблюдения пациентами некоторых форм диеты [11]. Данные факторы в настоящее время приобретают особую актуальность в связи с охватившей мир пандемией COVID-19, которая оказывает значительное влияние на микробный состав кишечной флоры различными прямыми и косвенными механизмами, способствуя росту числа пациентов с постинфекционным СРК [12]. В связи с этим представляет интерес оценка возможности применения современных пробиотиков в лечении пациентов с ПИ-СРК.

Цель исследования

Оценить эффективность включения пробиотического препарата Бициформ в терапию пациентов с ПИ-СРК после перенесенной инфекции COVID-19.

Материалы и методы исследования

Нами были обследованы 70 пациентов с ПИ-СРК, развившимся после перенесенной инфекции COVID-19.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 18 до 60 лет, соответствовавшие диагностическим критериям СРК [13] и подписавшие форму информированного согласия после полного информирования о цели и процессе исследования.

Критерии исключения: воспалительная и органическая патология кишечника, такая как туберкулез этого органа, синдром мальабсорбции, целиакия; хирургические операции на брюшной и тазовой области в анамнезе; некишечные заболевания пищеварительной системы (хронический панкреатит, опухоли, язвенная болезнь, хронические диффузные заболевания печени); другие тяжелые заболевания, включая тяжелые поражения жизненно важных органов (сердце, легкие и почки), пациенты с текущим, недавним (в течение 1 месяца) или длительным анамнезом приема биологически активных добавок или фитопрепаратов, высоких доз витаминов или минералов; пациенты с текущим, недавним (в течение 1 месяца) или длительным анамнезом приема антибиотиков; пациенты, которые не смогли сотрудничать в проведении исследования, в том числе из-за нарушения коммуникации вследствие тяжелого психического заболевания; беременные или кормящие женщины.

Среди пациентов преобладали женщины — 47 (67,1%), мужчин было 23 человека (32,9%). Средний возраст больных — $39,2 \pm 5,04$ года. Анамнез заболевания составил $0,9 \pm 0,4$ года. Дебют заболевания все пациенты связывали с перенесенной инфекцией COVID-19, подтвержденной обследованием. Всем больным после завершения курса лечения по поводу COVID-19 проводился 2-кратный ПЦР-анализ на SARS-CoV-2.

Пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу составили 35 человек, которым проводилось лечение СРК на основании последних рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации [13], включая спазмолитики и противодиарейные средства. Дополнительно пациентам основной группы назначался комбинированный пробиотик Бифиформ капсулы кишечнорастворимые в течение 2 недель, содержащий живые лиофилизированные бактерии *Bifidobacterium longum* BB-46 не менее 10^7 КОЕ, *Enterococcus faecium* ENCfa-68 не менее 10^7 КОЕ, в дозировке 3 капсулы в сутки. Группу контроля составили 35 пациентов, в лечение которых не включался пробиотик.

Оценка клинической эффективности лечения пациентов проводилась в соответствии с их основными симптомами (боль в животе, вздутие живота, дефекация).

Степень 0 — пациенты без симптомов или с исчезновением всех симптомов.

Степень 1 — пациенты с выявленными симптомами после опроса.

Степень 2 — пациенты с очевидными симптомами, не нарушающими повседневную жизнь и работу.

Степень 3 — пациенты с явными симптомами, нарушающими повседневную жизнь и работу.

При исчезновении клинических симптомов болезни лечение оценивалось как заметно эффективное. Если симптомы уменьшились более чем на 2 балла после лечения, оно было признано эффективным. Если симптомы улучшились

менее чем на 2 балла после лечения, оно расценивалось как неэффективное. Общая эффективность лечения оценивалась как количество эффективных случаев + количество заметно эффективных случаев/общее количество случаев.

Шкалу тяжести симптомов СРК (IBS-SSS) [14] использовали для оценки степени тяжести абдоминальной боли, частоты болей в животе, степени тяжести вздутия живота, неудовлетворенности работой кишечника и качеством жизни. По шкале IBS-SSS проводили оценку кишечных симптомов: 75-175 баллов для легких кишечных симптомов, 175-300 — для умеренных кишечных симптомов и > 300 — для тяжелых кишечных симптомов.

Для углубленного изучения качества жизни пациентов использовали шкалу оценки качества жизни пациентов с СРК (IBS-QOL) [15], которая включает 34 элемента, каждый из них разделен на 5 уровней от 1 до 5 баллов и используется для оценки качества жизни пациентов по 8 доменам: настроение, повседневная деятельность, степень того, как пациент следит за своим внешним видом, диета, проблемы со здоровьем, сексуальное поведение и межличностные отношения. Оценки, отмеченные пациентами, суммируются, а затем переводятся в проценты, показатели с более низкими баллами указывают на лучшее качество жизни пациентов.

Статистический анализ результатов проводился с использованием программы SPSS 22.0.

Результаты

Как видно из результатов, представленных в табл. 1, у пациентов основной группы, которым в терапию включался пробиотик Бифиформ, отмечалось более выраженное избавление от клинических проявлений заболевания с общей оценкой эффективности лечения 82,7% в основной группе и 56,9% в группе сравнения. Межгрупповое сравнение показало значительно более высокую общую эффективность в основной группе по сравнению с группой сравнения ($\chi^2 = 8,712$, $p = 0,003$).

До проведения лечения у пациентов 2 групп показатели в баллах по тесту IBS-SSS существенно не отличались ($p > 0,05$). После лечения в обеих группах пациентов отмечалось статистически значимое улучшение показателей оценки тяжести кишечных симптомов ($p < 0,001$), однако самым низким показателем был в основной группе по сравнению с группой сравнения (табл. 2).

Аналогичные результаты были получены и при оценке показателей по шкале качества жизни больных с СРК IBS-QOL в баллах. До проведения лечения у пациентов 2 групп показатели в баллах по шкале IBS-QOL существенно не отличались ($p > 0,05$). После лечения в обеих группах пациентов отмечалось статистически значимое улучшение показателей ($p < 0,001$), однако самый низкий показатель нарушения качества жизни после проведенного лечения был также зафиксирован в основной группе по сравнению с группой сравнения (табл. 3).

Обсуждение

СРК является очень распространенным заболеванием с пока еще неясными механизмами, включающими генетические, физиологические и психологические факторы, которые могут быть прямо или косвенно связаны с изменением состава микробиоты кишечника [16]. Кишечная микробиота вносит вклад в патогенез СРК, влияя на иммунную систему ЖКТ, проницаемость слизистой оболочки кишки, кишечную моторику, висцеральную чувствительность, и, следовательно, терапия, нацеленная на кишечную микробиоту, в частности на основе пробиотиков, может быть многообещающим направлением при лечении пациентов с СРК [17]. *Bifidobacterium longum*,

Таблица 1 Оценка клинической эффективности терапии пациентов с СРК [таблица составлена авторами] / Comparison of clinical efficacy among the patients with IBS [table compiled by the authors]				
Группы пациентов	Заметно эффективное	Эффективное	Неэффективное	Общая эффективность лечения
Основная	12 (34,2)	17 (48,5)	6 (17,3)	29 (82,7)
Группа сравнения	8 (22,8)	11 (34,1)	16 (43,1)	19 (56,9)
χ^2				8,712
p				0,004

Таблица 2 Сравнение показателей теста IBS-SSS у пациентов 2 групп [таблица составлена авторами] / Comparison of IBS-SSS among the 2 groups of patients [table compiled by the authors]				
Группы пациентов	До лечения	После лечения	t	p
Основная	321,23 $\pm$ 6,26	142,32 $\pm$ 5,24	11,12	$< 0,001$
Группа сравнения	327,94 $\pm$ 8,25	198,17 $\pm$ 8,12	13,20	$< 0,001$

Таблица 3 Сравнение показателей IBS-QOL у пациентов двух групп [таблица составлена авторами] / Comparison of IBS-QOL among the 2 groups of patients [table compiled by the authors]				
Группы пациентов	До лечения	После лечения	t	p
Основная	49,43 $\pm$ 6,37	23,35 $\pm$ 4,23	8,807	$< 0,001$
Группа сравнения	51,14 $\pm$ 4,15	31,12 $\pm$ 7,12	11,62	$< 0,001$

согласно результатам ранее проведенных исследований, может способствовать поддержанию здоровья кишечника пациентов благодаря механизмам перекрестного питания, которые приводят к производству короткоцепочечных жирных кислот [18]. Интересно, что анализ микробиоты фекалий показал, что введение *Enterococcus faecium* увеличивает количество *Faecalibacterium prausnitzii*, бактерий, также продуцирующих бутират, который известен своим противовоспалительным действием. Более того, *Enterococcus faecium* является сильным индуктором sIgA и обладает самостоятельными противовоспалительными свойствами на слизистую оболочку толстой кишки [19]. Таким образом, симбиотический пробиотик Бифиформ является интересной комбинацией при лечении пациентов с постковидным ПИ-СРК, способствующим более выраженному регрессу клинических проявлений заболевания и улучшению показателей качества жизни пациентов. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Gaus O. B., Livzan M. A. Синдром раздраженного кишечника: что нового? (обзор материалов UEG Week Virtual 2020) // Медицинский алфавит. 2021; 6: 41-47.
[Gaus O. V., Livzan M. A. Irritable bowel syndrome: what's new? (review of UEG Week Virtual 2020 materials) // Medical Alphabet. 2021; 6: 41-47 // Meditsinskiy alfavit. 2021; 6: 41-47.]
- Gaus O. B., Livzan M. A. «Гастроинтестинальная» коморбидность при синдроме раздраженного кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 6 (190): 104-111.
[Gaus O. V., Livzan M. A. «Gastrointestinal» comorbidity in irritable bowel syndrome // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2021; 6 (190): 104-111.]
- Gaus O. B., Livzan M. A., Турчанинов Д. В. и др. Абдоминальная боль у лиц молодого возраста // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31 (3): 25-35.
[Gaus O. V., Livzan M. A., Turchaninov D. V. i dr. Abdominal pain in young people // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2021; 31 (3): 25-35.]
- Benjak Horvat I., Gobin I., Kresović A. et al. How can probiotic improve irritable bowel syndrome symptoms? // World J Gastrointest Surg. 2021; 13 (9): 923-940.
- Lozupone C. A., Stombaugh J. I., Gordon J. I. et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota // Nature. 2012; 489: 220-230.
- Grenham S., Clarke G., Cryan J. F. et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease // Front Physiol. 2011; 2: 94.
- Bellini M., Gambaccini D., Stasi C. et al. Irritable bowel syndrome: a disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy // World J Gastroenterol. 2014; 20: 8807-8820.
- Tap J., Derrien M., Törnblom H. et al. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome // Gastroenterology. 2017; 152: 111-123.
- Rajilić-Stojanović M., Biagi E., Heilig H. G. et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome // Gastroenterology. 2011; 141: 1792-1801.
- Gaus O. B., Livzan M. A., Гавриленко Д. А. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: время ренессанса? // Медицинский алфавит. 2021; 35: 50-56.
[Gaus O. V., Livzan M. A., Gavrilenko D. A. Post-infectious irritable bowel syndrome: time for a renaissance? // Meditsinskiy alfavit. 2021; 35: 50-56.]
- Федорин М. М., Гайс О. В., Ливзан М. А. и др. Лица с избыточной массой тела и СРК имеют характерные пищевые привычки и повышенный уровень кишечной проницаемости // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 6 (190): 50-56.
[Fedorin M. M., Gaus O. V., Livzan M. A. i dr. Persons with overweight and IBS have characteristic eating habits and an increased level of intestinal permeability // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2021; 6 (190): 50-56.]
- Ахмедов В. А., Гайс О. В. COVID-19 и кишечная микробиота: учебное пособие. М.: Прима Принт, 2022. 72 с.
[Akhmedov V. A., Gaus O. V. COVID-19 and intestinal microbiota: a textbook. M.: Prima Print, 2022. p 72]
- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шелыгин Ю. А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31 (5): 74-95.
[Ivashkin V. T., Mayev I. V., Shelygin Yu. A. i dr. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome (Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia) // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2021; 31 (5): 74-95.]
- Didari T., Mozaffari S., Nikfar S. et al. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: updated systematic review with meta-analysis // World J Gastroenterol. 2015; 21: 3072-3084.
- Johnsen P. H., Hilpüsch F., Valle P. C. et al. The effect of fecal microbiota transplantation on IBS related quality of life and fatigue in moderate to severe non-constipated irritable bowel: secondary endpoints of a double blind, randomized, placebo-controlled trial // EBioMedicine. 2020; 51: 102562.
- Marlicz W., Skonieczna-Żydecka K., Krynicka P. et al. Probiotics in irritable bowel syndrome — is the quest for the right strain over? Rapid review of existing guidelines and recommendations // G. Prz Gastroenterol. 2021; 16 (4): 369-382.
- Wollny T., Daniluk T., Piktel E. et al. Targeting the Gut Microbiota to Relieve the Symptoms of Irritable Bowel Syndrome // Pathogens. 2021; 10 (12): 1545.
- Rivière A., Gagnon M., Weckx S. et al. Mutual cross-feeding interactions between Bifidobacterium longum subsp. longum NCC2705 and Eubacterium rectale ATCC 33656 explain the bifidogenic and butyrogenic effects of arabinoxylan oligosaccharides // Appl Environ Microbiol. 2015; 81: 7767-7781.
- Le Morvan de Sequeira C., Kaebler M., Cekin S. E. et al. The Effect of Probiotics on Quality of Life, Depression and Anxiety in Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Clin Med. 2021; 10 (16): 3497.

Сведения об авторах:

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор д.м.н., профессор М. А. Ливзан); 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; v_akhmedov@mail.ru
Гайс Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор д.м.н., профессор М. А. Ливзан); 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; gaus_olga@bk.ru

Information about the authors:

Vadim A. Akhmedov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Rector Dr. of Sci. (Med.), Professor M. A. Livzan); 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; v_akhmedov@mail.ru
Olga V. Gaus, MD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Rector Dr. of Sci. (Med.), Professor M. A. Livzan); 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; gaus_olga@bk.ru

Острый вариолиформный параспориоз Мухи — Габермана с формированием гипертрофических рубцов у подростка

Е. В. Павлова¹, ORCID: 0000-0001-7276-8412, e_v_pavlova@mail.ru

И. В. Улитина¹, ORCID: 0000-0001-9873-1378, priemnaya@kvdsurgut.ru

Е. Н. Ефанова², ORCID: 0000-0003-1355-3125, el.efanova2011@yandex.ru

¹ Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа — Югры Сургутский клинический кожно-венерологический диспансер; 628403, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, Сургут, ул. Береговая, 70

² Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа — Югры Сургутский государственный университет; 628412, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, Сургут, пр. Ленина, 1

Резюме. В статье описан случай вариолиформного (оспоподобного) параспориоза Мухи — Габермана у подростка с формированием гипертрофических рубцов на местах разрешения патологических элементов. Параспориозы — гетерогенная группа хронических воспалительных дерматозов, которые характеризуются наличием пятен и/или папул и бляшек, покрытых мелкопластинчатыми чешуйками. Актуальность параспориозов обусловлена неясностью этиопатогенетических механизмов развития заболевания, отсутствием общепринятой классификации. Дано описание клинического случая. Пациент А., 14 лет, обратился в кожно-венерологический диспансер г. Сургута с жалобами на множественные высыпания на коже туловища, конечностей, сопровождающиеся незначительной болезненностью, жжением и умеренным зудом. Болен около 10 дней, начало заболевания связывал с переохлаждением. Появлению сыпи предшествовал резкий подъем температуры тела до 38 °С, озноб, слабость, недомогание. Объективно: патологический кожный процесс носил распространенный характер. Высыпания локализовались в области туловища на коже груди, спины, живота, верхних и нижних конечностей. Представлены множественными милиарными и лентиккулярными папулами розово-красного цвета, пустулами. В центральной части большинства элементов визуализировались зоны некроза или язвенные дефекты от 0,2 до 2 см в диаметре, геморрагические корки. Диагноз острого вариолиформного параспориоза выставили на основании клинико-анамнестических данных, результатов дополнительных методов исследования. В лечении использовались антибактериальные препараты, дезинтоксикационные методы, физиотерапия (светолечение). Исход лечения — улучшение. При активном вызове на осмотр спустя 8 месяцев были обнаружены гипертрофические и оспенновидные рубцы кожи туловища и конечностей. Приведенный клинический пример представляет интерес для дерматовенерологов и педиатров. Иллюстрирует относительную доброкачественность течения дерматоза несмотря на яркость и остроту клинических проявлений. Своевременно назначенное лечение позволило существенно улучшить как состояние ребенка, так и качество его жизни. Ввиду редкой встречаемости острого лихеноидного параспориоза врачи могут испытывать сложности при постановке диагноза. Случай приведен с целью привлечения внимания медицинского сообщества к проблеме параспориоза.

Ключевые слова: параспориоз, острый лихеноидный вариолиформный петириаз, петириаз лихеноидный, болезнь Мухи — Габермана, подросток, язвы, некроз, гипертрофические рубцы.

Для цитирования: Павлова Е. В., Улитина И. В., Ефанова Е. Н. Острый вариолиформный параспориоз Мухи — Габермана с формированием гипертрофических рубцов у подростка // Лечащий Врач. 2022; 2 (25): 36-39. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.006

Mucha — Habermann acute varioliform parapsoriasis with the formation of hypertrophic scars in a teenager

Evgeniya V. Pavlova¹, ORCID: 0000-0001-7276-8412, e_v_pavlova@mail.ru

Irina V. Ulitina¹, ORCID: 0000-0001-9873-1378, priemnaya@kvdsurgut.ru

Elena N. Efanova², ORCID: 0000-0003-1355-3125, el.efanova2011@yandex.ru

¹ Budgetary Institution of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra Surgut Clinical Dermatovenereologic Dispensary; 70 Beregovaya str., Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra, 628403, Russia

² Surgut State University; 1 Lenin Ave., Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra, 628412, Russia

Abstract. The article describes a case of Mucha — Habermann varioliform (smallpox-like) parapsoriasis in a teenager. Parapsoriasis is a heterogeneous group of chronic inflammatory dermatoses that are characterized by the presence of spots and/or papules and plaques covered with small scales. The relevance of parapsoriasis is due to the ambiguity of the etiopathogenetic mechanisms of the disease, the lack of a generally accepted classification. Interest in the disease is partly due to the possibility of transformation of parapsoriasis to T-cell

lymphoma (fungal mycosis). Description of the clinical case. Patient A., 14 years old, went to the skin and Venereological dispensary in Surgut with complaints of multiple rashes on the skin of the trunk and limbs, accompanied by minor soreness, burning and moderate itching. Ill for about 10 days, the beginning of the disease was associated with hypothermia. The appearance of the rash was preceded by a sharp rise in body temperature to 38 °C, chills, weakness, malaise. Objectively: the pathological skin process was widespread. Rashes were localized in the torso area on the skin of the chest, back, abdomen, upper and lower limbs. It is represented by multiple milium and lenticular papules of pink-red color, pustules. In the Central part of most elements, zones of necrosis or ulcerative defects from 0,2 to 2 cm in diameter, hemorrhagic crusts were visualized. The diagnosis of acute varioliform parapsoriasis was made on the basis of clinical and anamnestic data and the results of additional research methods. The treatment used antibacterial drugs, detoxification methods, physiotherapy (light therapy). The outcome of treatment is improvement. When actively called after 6 months, hypertrophic and smallpox-like scars of the skin of the trunk and extremities were found during examination. This clinical example is of interest to dermatovenerologists and pediatricians. It illustrates the relative goodness of the course of dermatosis, despite the brightness and acuteness of clinical manifestations. Timely treatment has significantly improved both the child's condition and quality of life. Due to the rare occurrence of acute lichenoid parapsoriasis, doctors may experience difficulties in making a diagnosis. The case is presented in order to attract the attention of the medical community to the problem of parapsoriasis.

Keywords: parapsoriasis, acute lichenoid varioliform pitiriasis, lichenoid pitiriasis, Mucha – Habermann disease, adolescent, ulcers, necrosis, hypertrophic scars.

For citation: Pavlova E. V., Ulitina I. V., Efanova E. N. Mucha – Habermann acute varioliform parapsoriasis with the formation of hypertrophic scars in a teenager // *Lechaschy Vrach*. 2022; 2 (25): 36-39. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.006

Парапсориазы (ППсо) — гетерогенная группа хронических воспалительных дерматозов, которые характеризуются наличием пятен и/или папул и бляшек, покрытых мелкопластинчатыми чешуйками [1].

Актуальность ППсо обусловлена неясностью этиопатогенетических механизмов их развития и отсутствием общепринятой классификации [2]. Согласно современным представлениям в понятие ППсо включены 5 отдельных нозологических форм: лихеноидный, мелко- и крупнобляшечный, каплевидный, вариолиформный. Крайне редко встречающейся разновидностью является острый лихеноидный вариолиформный пситириаз — болезнь Мухи — Габермана (1:6000-12 000).

По данным литературы заболевание регистрируется в любом возрасте, чаще юношеском, с преобладанием у лиц мужского пола. Имеется точка зрения, что эта форма ППсо представляет собой особую форму реактивного васкулита инфекционно-аллергического генеза [3]. Заболевание характеризуется острым началом, развитием фебрильной температуры, симптомами интоксикации (ознобами, общей слабостью и недомоганием), лимфаденопатией. Патологический кожный процесс носит распространенный и симметричный характер. Наиболее часто высыпания локализуются в области туловища и проксимальных отделов конечностей. Кожа в области ладоней, подошв, волосистой части головы и лица обычно остается интактной. Наблюдается истинный полиморфизм высыпаний (папулы, везикулы, пустулы) [2, 4]. Часть элементов сыпи некротизируется, в центре быстро формируются болезненные язвы. При их заживлении образуются «штампованные» рубцы [6-8]. Разрешение сыпи происходит в течение 1-1,5 месяцев, иногда до 6 месяцев [11]. В анализе крови при этом обнаруживаются различные неспецифические отклонения, но их практическое значение невелико. У некоторых больных повышается СОЭ, возникает гипергаммаглобулинемия [5, 9-11]. Диагноз лихеноидного пситириаза устанавливается на основании клинических данных и результатов гистологического исследования.

Гистологически отмечается утолщение эпидермиса, очаговый паракератоз, вакуолизация и дистрофические изменения клеток шиповатого слоя. Выраженность этих дистрофических изменений колеблется от образования внутриэпидермальных пузырьков (спонгиоз) до очаговых некрозов. В дерме обнаруживается лимфогистиоцитарный инфильтрат, преимущественно периваскулярный [10].

Дифференциальную диагностику ППсо Мухи — Габермана необходимо проводить с токсикодермией, геморрагическим васкулитом, лимфоматоидным папулезом. По данным литературы для наружного медикаментозного лечения рекомендовано применение топических глюкокортикостероидных препаратов (ГКС) умеренной и высокой степени активности. В системной терапии применяют антибактериальные препараты курсом до 14 дней, ГКС, метотрексат либо циклоспорин по соответствующим схемам, физиотерапевтические методы (неселективная ультрафиолетовая (УФ) терапия (УФА + УФБ), селективная УФ-терапия (УФБ), узкополосная УФБ (311 нм)) [1, 3, 11].

Клинический случай

Пациент А., 14 лет, обратился к дерматовенерологу амбулаторно-поликлинического отделения кожно-венерологического диспансера (КВД) Сургута в сопровождении матери. Предъявлял жалобы на множественные высыпания на коже туловища и конечностей, сопровождающиеся незначительной болезненностью, жжением и умеренным зудом. Считал себя больным в течение 10 дней, когда впервые появились высыпания на коже туловища. Начало заболевания связывает с переохлаждением (длительное пребывание вне помещения). Появлению сыпи предшествовали резкий подъем температуры тела до 38 °C, озноб, слабость, недомогание. Самостоятельно принимал жаропонижающие средства, локально тушировал отдельные элементы раствором бриллиантового зеленого без выраженного положительного эффекта. Распространение сыпи на кожу туловища и конечностей отмечал за 2-3 дня. В связи с распространенностью кожного процесса пациент был направлен на лечение в стационарное отделение КВД Сургута.

Анамнез жизни: на Севере с рождения. Родился в срок, без патологии. На диспансерном учете у других специалистов не состоит. Прививки по возрасту. Наследственность дерматологически не отягощена. Аллергические реакции на лекарственные препараты в прошлом отрицает.

Физикальная диагностика

Общее состояние удовлетворительное. Положение активное. Телосложение правильное, удовлетворительного питания. Температура тела — 36,5 °C.

Сердечно-сосудистая система: пульс — 116 ударов в минуту, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 110 в минуту, пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения. Верхушечный

толчок не изменен, локализован в пятом межреберье. Тоны сердца ясные, ритмичные, средней громкости. Артериальное давление (АД) — 129/76 мм рт. ст. Шумов нет.

Система органов пищеварения: язык влажный, обложен белым налетом. Зев симметричный, чистый, задняя стенка глотки раздражена, нёбные миндалины розовые, не увеличены. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Стул в норме, регулярный, оформленный, 1 раз в день.

Мочевыделительная система: симптом Пастернацкого отрицательный, мочеиспускание не нарушено, безболезненное.

Локальный статус: патологический кожный процесс носил распространенный характер. Высыпания локализовались на коже груди, спины, живота, верхних и нижних конечностей. Представлен множественными милиарными и лентикулярными папулами розово-красного цвета, пустулами. В центральной части большинства элементов визуализировались зоны некроза или язвенные дефекты от 0,2 до 2 см в диаметре, геморрагические корки. Язвы болезненные при пальпации (рис. 1-3). Кожа лица, волосистой части головы, кистей и стоп свободна от высыпаний. Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены. Температурная, болевая и тактильная чувствительность в очагах сохранена. Дермографизм красный. Периферические лимфоузлы не увеличены. Видимые слизистые оболочки свободны от высыпаний. Других высыпаний на коже и видимых слизистых оболочках не наблюдается.

Лабораторные исследования: в общем анализе крови отмечается незначительное повышение СОЭ — 25 мм/ч, в биохимическом — без патологических отклонений, общий анализ мочи — без особенностей.

Иммуноферментный анализ: антитела на лямблиоз, аскаридоз, токсокароз не обнаружены.

Копроцитограмма: простейшие и яйца глистов не обнаружены.

Гистологическое исследование: утолщение эпидермиса, дистрофические изменения клеток его шиповатого слоя. Вокруг сосудов — инфильтраты из лимфоцитов, гистиоцитов, фибробластов. Такая морфологическая картина возможна при язвенно-некротическом подтипе лихеноидного ППсо.

На основании жалоб, данных анамнеза и клинической картины, результатов исследования выставлен клинический диагноз: «L41.0 Птириаз лихеноидный и оспоподобный острый (болезнь Мухи — Габермана), язвенно-некротический подтип». Лечение: дезинтоксикационная терапия — раствор натрия хлорида (0,9 %) — 200,0 внутривенно капельно № 5; раствор натрия тиосульфата (30%) — 10,0 внутривенно медленно № 7, гипосенсибилизирующая терапия — лоратадин 10 мг в сутки внутрь 10 дней, наружно — комбинированный топический ГКС

бетаметазон + гентамицин 2 раза в день 10 суток, туширование очагов раствором анилиновых красителей 2 раза в день 5 суток. Внутрь — кларитромицин 250 мг 2 раза в сутки 7 дней.

Динамика и исход

На фоне лечения отмечалась положительная динамика. При выписке из стационара на коже в очагах папулы регрессировали, корочки отторглись, язвы находились в стадии рубцевания с формированием вариолиформных рубцов. На месте папул сформировались пятна поствоспалительной гипопигментации. Больной выписан с улучшением под наблюдение дерматовенеролога амбулаторного звена. Рекомендовано полноценное обследование у педиатра для исключения инфекционной и сопутствующей соматической патологии. Наблюдался пациент неохотно и нерегулярно. При активном вызове на осмотр спустя 8 месяцев, наряду с оспенновидными рубцами, обнаружены гипертрофические рубцы кожи туловища и конечностей (рис. 4, 5). При опросе выяснено, что гипертрофические рубцы развились примерно через 2 месяца после выписки из стационара. Субъективно не беспокоили, пациент на новые высыпания не обращал внимания. В лечении рубцов в настоящее время не заинтересован. Повторных эпизодов ППсо не отмечал.

Обсуждение

Вариолиформный параспориоз Мухи — Габермана является редким и малоизученным заболеванием, сопровождающимся нарушением качества жизни и не всегда имеющим благоприятный прогноз. Приведенный клинический случай демонстрирует типичную картину вариолиформного ППсо с присущими клинико-анамнестическими особенностями (характерные папулы с зонами некроза и язвенными дефектами, пол, возраст пациента, сезонность, острое начало с лихорадкой и симптомами интоксикации), что совпадает с данными литературы [9, 11]. По мнению ряда авторов, высыпания при ППсо могут осложняться присоединением вторичной инфекции [2, 9]. В описанном случае, несмотря на положительный ответ на своевременно начатую медикаментозную терапию, заболевание разрешилось формированием гипертрофических рубцов, хотя по данным литературы именно для этой формы характерно образование оспенновидных рубцов. Согласно результатам современных исследований у людей с генетической предрасположенностью гипертрофические рубцы могут формироваться под действием различных факторов, в том числе изменений гормонального статуса [13, 14]. В данном случае эндокринный дисбаланс мог быть обусловлен половым созреванием пациента. При этом в целом исход заболевания благоприятный. По мнению некоторых авторов, у большинства больных с острым лихеноидным ППсо хронический лихеноидный ППсо не развивается [10-12]. Течение ППсо у нашего пациента также ограничилось одним



Рис. 1. Высыпания на коже груди и живота у пациента М. до лечения [данные получены авторами] / Rash on the skin of the chest and abdomen in patient M. before treatment [data obtained by the authors]



Рис. 2. Высыпания на коже живота, боковых поверхностей туловища у пациента М. до лечения [данные получены авторами] / Rash on the skin of the abdomen, lateral surfaces of the body in patient M. before treatment [data obtained by the authors]



Рис. 3. Высыпания на коже верхней трети спины у пациента М. до лечения [данные получены авторами] / Rash on the skin of the upper third of the back in patient M. before treatment [data obtained by the authors]



Рис. 4. Высыпания на коже туловища и живота у пациента М. через 8 месяцев после лечения [данные получены авторами] / Rash on the skin of the trunk and abdomen in patient M. 8 months after treatment [data obtained by the authors]

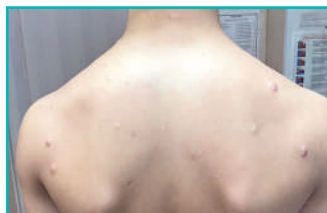


Рис. 5. Высыпания на коже спины у пациента М. через 8 месяцев после лечения [данные получены авторами] / Rash on the skin of the back in patient M. 8 months after treatment [data obtained by the authors]

эпизодом высыпаний; не отмечен переход заболевания в хронический лихеноидный ППсо.

Заключение

Приведенный клинический пример представляет интерес для дерматовенерологов и педиатров и иллюстрирует относительную доброкачественность течения дерматоза несмотря на яркость и остроту клинических проявлений. Своевременно назначенное лечение позволило существенно улучшить как состояние подростка, так и качество его жизни. Ввиду достаточно редкой встречаемости острого лихеноидного ППсо врачи могут испытывать сложности при постановке диагноза и необходимости своевременного назначения адекватной терапии. Случай приведен для привлечения внимания медицинского сообщества к проблеме ППсо и вероятности разрешения описанной разновидности гипертрофическими рубцами.

От родителя пациента получено согласие на использование медицинских данных для учебного процесса и научной деятельности без указаний персональных данных. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
[Federal clinical recommendations. Dermatology 2015: diseases of the skin. Of sexually transmitted infections. 5th ed., Rev. and DOP. M.: Business Express, 2016. 768 p.]
2. Каламкьян А. А., Мордовцев В. Н., Трофимова Л. Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Ереван, 1989. С. 357-361.
[Kalamkaryan A. A., Mordovtsev V. N., Trofimova L. J. Clinical dermatology. Rare and atypical dermatitis. Yerevan, 1989. 357-361 p. (In Russ.)]
3. Яковлев А. Б., Шатохина Е. А. Каплевидный параспориоз Брока и острый вариолиформный параспориоз Муха — Габермана: вопросы терминологии и терапии // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018; 1: 128-134.
[Yakovlev A. B., Shatokhina Ye. A. Broca's teardrop-shaped parapsoriasis and acute varioliform parapsoriasis Mucha-Habermann: questions of terminology and therapy / Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik. 2018; 1: 128-134.]
4. Суколин Г. И. Иллюстрированная клиническая дерматология. М., 2009. 248 с.
[Sukolin G. I. The Illustrated clinical dermatology. M., 2009. 248 p.]
5. Иванов О. Л. Параспориоз. Клиническая дерматовенерология. Рук-во для врачей в 2 томах / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. С. 351-370.
[Ivanov O. L. Parapsoriasis. Clinical dermatovenerology. A guide for doctors in 2 volumes. Under the editorship of Yu. K. Skripkin, Yu. S. Butov. M.: GEOTAR Media, 2009. Vol. 2. P. 351-370.]

6. Разнатовский И. М. Параспориозы. В кн.: Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей / Под ред. Ю. К. Скрипкина, В. Н. Мордовцева. Т. 2. М., 1996; 2 (5): 157-170.
[Raznatovsky I. M. Parapsoriasis. In The Book: «Skin and venereal disease. A guide for physicians», under the editorship of Yu. K. Skripkin, V. N. Mordovtseva. M., 1996; 2 (5): 157-170.]
7. Разнатовский И. М. Параспориозы. Лимфомы кожи. Рук-во для врачей под редакцией А. В. Самцова. СПб, 2000. Р. 238-252.
[Raznatovskiy I. M. Parapsoriasis. Skin lymphomas. A guide for doctors. Pod redaktsiyey A. V. Samtsova, SPb, 2000; 238-252.]
8. Карпов В. В., Исламов В. Г., Гусев Е. В., Пирогов Ю. С. Параспориоз у военнослужащих // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2011; 3: 23-27.
[Karpov V. V., Islamov V. G., Gusev E. V., Pirogov Yu. S. Parapsoriasis in military conscripts // Russian journal of skin and venereal diseases. 2011; 3: 23-27.]
9. Bowers S., Warshaw E. M. Pityriasis lichenoides and its subtypes // J. Amer. Acad. Dermatol. 2006; 55: 557-572.
10. Цветкова Г. М., Мордовцев В. Н. Эритематозно-сквамозные и папулезные дерматозы неясной этиологии. Патология кожи. В 2 т. Частная патоморфология кожи / Под ред. В. Н. Мордовцева, Г. М. Цветковой. М.: Медицина, 1992. Т. 2. С. 105-132.
[Tsvetkova G. M., Mordovtsev V. N. Erythematous-squamous and papular dermatosis of unknown etiology. Skin Pathology. 2 vols. Private pathomorphology of the skin / Ed. by V. N. Mordovtseva, G. M. Tsvetkova. M.: Medicine, 1992. Vol. 2. P. 105-132.]
11. Парфенова М. А., Белоусова И. Э., Самцов А. В. Язвенно-некротический подтип болезни Муха — Габермана: описание случая // Вестник дерматологии и венерологии. 2013; 4: 73-78.
[Parfenova M. A., Belousova I. E., Males A. B. Ulceronecrotic subtype of the disease and Mucha — Haberman: description of the case // Vestnik of dermatology and venereology. 2013; 4: 73-78.]
12. Асхаков М. С. Параспориоз // Вестник молодого ученого. 2017; 2 (17): 34-39.
[Ashakov M. S. Parapsoriasis // Bulletin of a young scientist. 2017; 2 (17): 34-39.]
13. Gauglitz G. G., Kortling H. C., Pavićić T., Rucicka T., Jeschke M. G. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies // Mol Med. 2011; 17 (1-2): 113-25.
14. Van der Veen W. M., Bloemen M. C., Ulrich M. M., Molema G., van Zuijlen P. P., Middelkoop E. et al. Potential cellular and molecular causes of hypertrophic scar formation // Burns. 2009; 35 (1): 15-29.

Сведения об авторах:

Павлова Евгения Викторовна, заместитель главного врача по медицинской части, Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа — Югры Сургутский государственный университет; 628403, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, Сургут, ул. Береговая, 70; e_v_pavlova@mail.ru

Улитина Ирина Владимировна, главный врач, Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа — Югры Сургутский государственный университет; 628403, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, Сургут, ул. Береговая, 70; priemnaya@kvdsurgut.ru

Ефанова Елена Николаевна, к.м.н., доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки медицинского института, Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа — Югры Сургутский государственный университет, 628412, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, Сургут, пр. Ленина, 1; el.efanova2011@yandex.ru

Information about the authors:

Evgeniya V. Pavlova, Deputy Chief Physician for the Medical Department of the Budgetary Institution of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug - Yugra Surgut Clinical Dermatovenerologic Dispensary; 70 Beregovaya str., Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Okrug - Yugra, 628403, Russia; e_v_pavlova@mail.ru

Irina V. Ulitina, Chief Doctor of the Budgetary Institution of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug - Yugra Surgut Clinical Dermatovenerologic Dispensary; 70 Beregovaya str., Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Okrug - Yugra, 628403, Russia; priemnaya@kvdsurgut.ru

Elena N. Efanova, MD, Associate professor of infections, skin and venereal diseases of medical institute at Surgut State University; 1 Lenin Ave., Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Okrug - Yugra, 628412, Russia; el.efanova2011@yandex.ru

Олигосахариды грудного молока в детских смесях: вчера, сегодня, завтра

И. В. Гмошинский¹, ORCID: 0000-0002-3671-6508, gmosh@ion.ru

В. А. Скворцова^{2, 3}, ORCID: 0000-0002-6521-0936, vera.skvortsova@mail.ru

Т. Э. Боровик^{2, 4}, ORCID: 0000-0002-0603-3394, nutrborovik@nczd.ru

О. А. Боковская⁵, ORCID: 0000-0002-8453-8646, obokovskaya@gmail.com

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки **Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи**; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, 2/14

² Федеральное государственное автономное учреждение **Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации**; 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

³ **Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского**; 129090, Россия, Москва, пр-т Мира, 61/2м

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования **Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации**; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁵ **Акционерное общество «ИНФАПРИМ»**; 123060, Россия, Москва, ул. Маршала Рыбалко, 2, корп. 8

Резюме. Олигосахариды грудного молока являются одним из основных его компонентов и содержатся в нем в количестве от 5 до 20 г/л, уступая только лактозе и липидам и конкурируя в этом отношении с содержанием общего белка. Олигосахариды грудного молока представлены большим числом (около 200) олигосахаридных структур, в основе которых лежит структурное звено в составе остатков моносахаридов D-глюкозы, D-галактозы и N-ацетилглюкозамина, которое подвергается в различной степени дополнительной модификации остатками фукозы и сиаловой кислоты. Олигосахариды грудного молока уникальны для женского грудного молока и практически не встречаются в молоке дойных сельскохозяйственных животных, в том числе в коровьем. Первоначальные представления о роли олигосахаридов грудного молока как исключительно «бифидус-фактора» в настоящее время претерпели значительные изменения. Так, многочисленными исследованиями показаны разнообразные полезные эффекты олигосахаридов грудного молока в развитии организма ребенка, что включает стимулирующее действие на формирование нормального микробиома толстой кишки, способность к формированию эффективно функционирующего защитного кишечного барьера, связывание и нейтрализацию большого числа патогенных микроорганизмов и вирусов, иммунорегуляторное действие. Отдельные компоненты олигосахаридов грудного молока, произведенные с использованием современных биоинженерных технологий, в частности 2'-фукозиллактоза (2'FL), в последние годы приобретают большую популярность для обогащения детских смесей, заменяя традиционно используемые виды пребиотиков (галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды, инулин). В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях получили подтверждение целесообразность и эффективность включения олигосахаридов грудного молока в состав адаптированных молочных смесей. Показана хорошая переносимость таких смесей и их способность обеспечивать показатели физического развития детей в пределах нормальных значений. В отдельных работах установлено положительное влияние искусственно полученных олигосахаридов грудного молока на формирование и состав кишечной микробиоты у детей первого года жизни. Показана клиническая эффективность использования детских молочных смесей, обогащенных олигосахаридами грудного молока, в отношении заболеваемости острыми респираторными инфекциями. Таким образом, олигосахариды грудного молока, произведенные современными биотехнологическими методами, являются безопасным и эффективным функциональным компонентом молочных смесей для здоровых детей грудного возраста. Исследования с целью более широкого использования данного компонента в составе продуктов питания детей, в том числе лечебных, продолжаются в настоящее время.

Ключевые слова: олигосахариды грудного молока, 2'-фукозиллактоза, детские смеси, пребиотики, инфекции, иммунная система, кишечный барьер.

Для цитирования: Гмошинский И. В., Скворцова В. А., Боровик Т. Э., Боковская О. А. Олигосахариды грудного молока в детских смесях: вчера, сегодня, завтра // *Лечащий Врач*. 2022; 2 (25): 40-48. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.007

Human milk oligosaccharides in infant formula: yesterday, today, tomorrow

Ivan V. Gmshinsky¹, ORCID: 0000-0002-3671-6508, gmsh@ion.ru

Vera A. Skvortsova^{2,3}, ORCID: 0000-0002-6521-0936, vera.skvortsova@mail.ru

Tatiana E. Borovik^{2,4}, ORCID: 0000-0002-0603-3394, nutrborovik@nczd.ru

Olga A. Bokovskaya⁵, ORCID: 0000-0002-8453-8646, obokovskaya@gmail.com

¹ Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ustinsky passage, Moscow, 109240, Russia

² Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 p. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119991, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky; 61/2m Mira Ave., Moscow, 129090, Russia

⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8 p. 2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

⁵ INFAPRIM Joint Stock Company; 2 b. 8 Marshal Rybalko str., Moscow, 123060, Russia

Abstract. Breast milk oligosaccharides represent a main component of human milk and are contained in it in an amount of 5 to 20 g/l, which is below only lactose and lipids and is competing with the content of total protein in this respect. Breast milk oligosaccharides are composed by a large number (about 200) of oligosaccharide structures, which are based on a structural link based on D-glucose, D-galactose, and N-acetylglucosamine monosaccharide residues, which undergoes additional modification to varying degree by fucose and sialic acid. Breast milk oligosaccharides are unique to human breast milk and practically do not occur in the milk of dairy farm animals, such as cow's milk. Initial ideas about the role of breast milk oligosaccharides as an exclusively «bifidus factor» have now undergone significant changes. So, numerous studies have shown a variety of beneficial effects of breast milk oligosaccharides in the development of the child's body, which includes a stimulating effect on the formation of a normal microbiome of the colon, the ability to form an effectively functioning protective intestinal barrier, binding and neutralizing a large number of pathogenic microorganisms and viruses, immunoregulatory action. Individual components of breast milk oligosaccharides, produced using modern bioengineering technologies, in particular, 2'-fucosyllactose (2'FL), have become very popular recently for the enrichment of infant formulas, replacing traditionally used types of prebiotics, such as galactooligosaccharides, fructooligosaccharides and inulin. In numerous experimental and clinical studies, the expediency and effectiveness of including breast milk oligosaccharides in the composition of adapted milk formulas have been confirmed. Good tolerability of such mixtures and their ability to provide indicators of the physical development of children within the normal range have been shown. In some works, a positive effect of artificially obtained breast milk oligosaccharides on the formation and composition of the intestinal microbiota in children of the first year of life has been established. The clinical effectiveness of the use of infant formula enriched with breast milk oligosaccharides in relation to the incidence of acute respiratory infections has been shown. Thus, breast milk oligosaccharides produced by the methods of modern biotechnology are a safe and effective functional component of milk formulas for healthy infants. Research to expand the use of these components in the composition of children's nutrition products, including medicinal products, is ongoing.

Keywords: human milk oligosaccharides, 2'-fucosyllactose, infant formula, prebiotics, infections, immune system, intestinal barrier.

For citation: Gmshinsky I. V., Skvortsova V. A., Borovik T. E., Bokovskaya O. A. Human milk oligosaccharides in infant formula: yesterday, today, tomorrow // *Lechaschi Vrach.* 2022; 2 (25): 40-48. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.007

За последние 120 лет с момента первых открытий Т. Escherich, Е. Moro и Н. Tissier в области кишечного микробиома младенцев и влияния пребиотического компонента грудного молока (М. Polonowski, А. Lespagnol) знания в этой области под влиянием фундаментальных клинических исследований значительно трансформировались [1].

Доказанная на сегодняшний день способность олигосахаридов грудного молока (ОГМ) формировать нормальный кишечный микробиом младенца, оказывать благотворное действие на созревание защитного кишечного барьера, препятствовать инфицированию патогенами и регулировать иммунные функции позволяет утверждать, что ОГМ в действительности являются эссенциальным фактором питания детей первого года жизни. Единственным источником ОГМ во всем природном разнообразии их структур, обеспечивающих перечисленные защитные функции, является только грудное молоко. В случае же, когда грудное вскармливание по тем или иным причинам недоступно, современные смеси для искусственного вскармливания должны содержать ингредиенты, максимально возможным способом имитирующие функции ОГМ в организме ребенка.

Состав и структура олигосахаридов грудного молока

ОГМ занимают 3-4 место по распространенности в составе материнского молока, уступая только лактозе и липидам

и конкурируя в этом отношении с содержанием общего белка [2]. Содержание ОГМ в грудном молоке непостоянно и снижается в ходе лактации с приблизительно 20-25 г/л в молозиве до 12-14 г/л в переходном (третьи сутки лактации) и 5-8 г/л в зрелом грудном молоке [3-4]. Помимо этого, на количество и состав ОГМ влияют рацион питания матери и наличие сопутствующих заболеваний, включая аллергию [5], регион ее проживания [6] и срок гестации [7].

Расшифровка структуры ОГМ стала возможной только в 2010-е годы с развитием таких аналитических методов, как жидкостная хроматография высокого давления с онлайн-флуоресцентным детектированием (HPLC-FL) и tandemная масс-спектрометрия [8]. В настоящее время показано, что ОГМ представляют собой гетерогенное семейство из более чем 200 различных олигосахаридов, образованных пятью основными углеводными мономерами: D-глюкозой (Glc), D-галактозой (Gal), N-ацетилглюкозамином (GlcNAc), фукозой (Fuc) и сиаловой (ацетилнейраминовой) кислотой (NeuAc). При этом только 20-25 индивидуальных ОГМ представлены в молоке в значительных количествах, составляя в сумме > 95% от их общей массы [9].

ОГМ уникальны для женского грудного молока и практически не встречаются в молоке других видов [10]. Коровье молоко содержит только следовые количества олигосахаридов, более сложных, чем лактоза, причем они в основном сialiрованы и

практически на содержат фукозы [11]. Причиной таких различий являются эволюционно обусловленные особенности пищеварения ребенка и детенышей жвачных. Если у первого практически все ОГМ благополучно избегают расщепления в ротовой полости, желудке и тонкой кишке и достигают толстой кишки, где подвергаются ферментации симбиотической микрофлорой [12], в первую очередь представителями рода *Bifidobacterium* [10], то у вторых вся пища поступает вначале в верхний отдел желудка — рубец, обладающий собственным специфическим микробным сообществом, не имеющим практически ничего общего с микробиомом толстой кишки человека. Поэтому структуру ОГМ следует считать в наибольшей степени эволюционно адаптированной к метаболизму нормальным микробным сообществом толстой кишки ребенка первого года жизни.

Основные функции олигосахаридов грудного молока

Влияние на развитие и состав кишечного микробиома

Толстая кишка человека заселена сообществом микроорганизмов (микробиотой), в таксономическом отношении представленной в основном прокариотами (архейями и бактериями), но также включающей простейших, вирусы и грибы [13]. Общая совокупность всех видов микроорганизмов, населяющих орган, представляет собой микробиом. Активная колонизация кишки этим сложным сообществом происходит сразу после рождения [14], причем на темп и направленность этого процесса влияет комплекс факторов, в первую очередь характер родов. У младенцев, появившихся на свет в физиологических родах, происходит колонизация бактериями влажной слизистой тракта, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и кожи матери, что приводит к преобладанию в микробиоме представителей родов *Bifidobacterium*, *Lactobacilli* и *Bacteroides*, относящихся к типам *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* [15]. У младенцев, рожденных посредством кесарева сечения, первичное заселение происходит бактериями из кожи и полости рта, а также видами, поступающими из окружающей среды, среди которых преобладают бактерии из типа *Firmicutes*, входящие в роды *Clostridiaceae*, *Veillonella*, *Klebsiella* и др., а численность и разнообразие актинобактерий и бактериоидов снижена [16].

Различия в составе микробиома толстой кишки постепенно сглаживаются в течение первых месяцев жизни при условии адекватного питания, в первую очередь грудного вскармливания [4]. Младенцы, вскармливаемые грудью, как правило, имеют меньшую частоту иммунологических нарушений и меньшую подверженность кишечным инфекциям в связи с высоким содержанием полезных бактерий *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. [17].

Симбиотические микроорганизмы кишки осуществляют ассимиляцию ОГМ, а также искусственных пребиотических олигосахаридов, применяемых в детских смесях, с участием бактериальных ферментов, таких как гликозидгидролазы (α -сиалидаза, α -фукозидаза, β -галактозидаза, β -N-ацетилгексозаминидаза), гликозилтрансферазы, полисахаридлиазы и углеводные эстеразы [18], с образованием моносахаридов, включаемых далее в процессы уксуснокислого, пропионовокислого и маслянокислого брожения с выработкой короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) — ацетата, пропионата и бутирата [19]. Последние выступают в роли источника энергии как для самих членов микробного сообщества, так и для эпителиальных клеток кишки, стимулируя их рост, регенерацию и повышая их барьерную функцию [20].

Способность использовать ОГМ не одинакова у разных видов бактерий. Так, *Bifidobacterium longum supsp. infantis*

хорошо росли на объединенных ОГМ, выделенных из грудного молока, а также в присутствии таких индивидуальных форм ОГМ, как 2'-фукозиллактоза (2'FL), 3-фукозиллактоза (3FL), лакто-N-неотетраоза (LNnT), лакто-N-тетраоза (LNT), лакто-N-фукопентаоза (LNFP I-III) и некоторых других во время инкубации, тогда как *Bifidobacterium longum supsp. longum* и *Bifidobacterium breve* были способны усваивать только LNT [3]. *Bifidobacteria longum supsp. infantis* ATCC 15697 и *Bifidobacterium infantis* M-63 могли ферментировать 3'-сиалиллактозу (3'SL), 6'-сиалиллактозу (6'SL), 2'FL и 3FL, тогда как штаммы *B. infantis* и *Bifidobacterium breve* ATCC 15700, а также *Lactobacillus acidophilus* NCFM могли ферментировать только LNnT [17]. Различные SL в составе ОГМ стимулировали рост *B. prevotella*, но не лактобацилл [18].

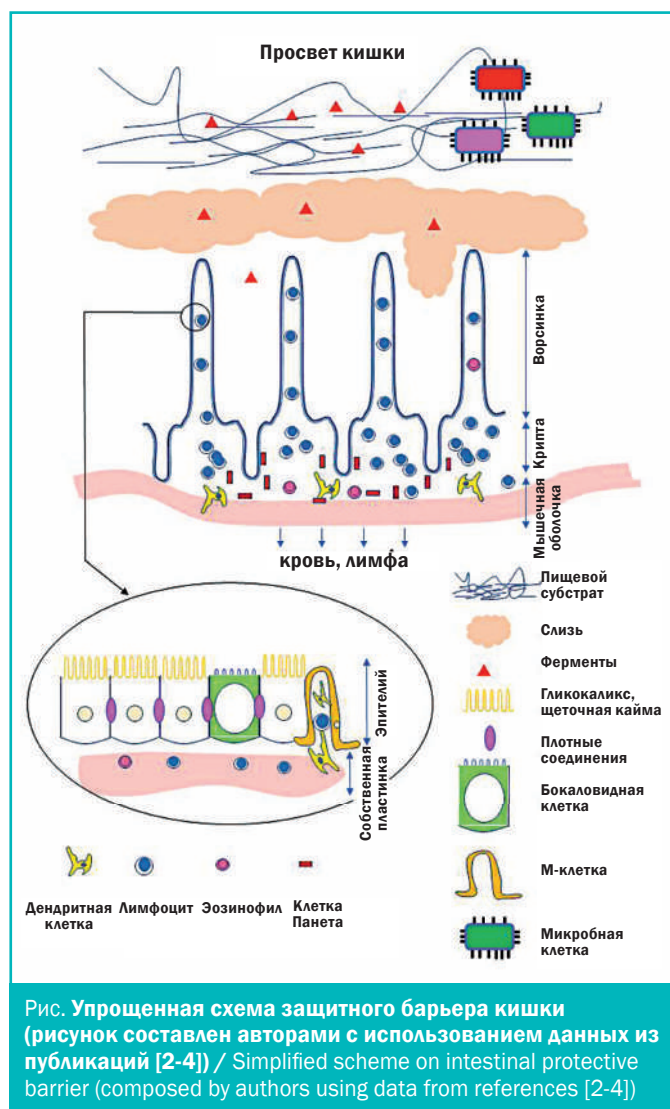
В число компонентов нормального микробиома кишечника ребенка, способных усваивать ОГМ, входят также представители рода *Bacteroides* spp. [21].

Обмен генетической информацией между видами, использующими ОГМ, и другими видами может способствовать увеличению разнообразия состава микробиоты. Кроме того, метаболиты, образующиеся при утилизации ОГМ бифидобактериями, могут способствовать росту других видов, неспособных деградировать углеродный скелет ОГМ. Так, молочная кислота, образующаяся при ферментации ОГМ бифидобактериями, может быть затем использована такими вторичными видами, как *Eubacterium halii*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Clostridium butyricum*, в результате чего продуцируется бутират [22]. Среда, кондиционированная *B. longum* LH206, выращиваемыми в присутствии 2'FL, могла стимулировать рост *B. longum* LH659, продуцирующей ацетат. В том же исследовании *B. pseudocatenulatum* LH13 усваивали 2'FL с образованием ацетата, этанола, формиата и 1,2-пропандиола, которые в дальнейшем могли быть использованы *B. longum* LH12, неспособными к деградации указанного трисахарида [19]. Эти и многочисленные другие данные показывают, что нормальное микробное сообщество толстой кишки младенца, получающего ОГМ при грудном вскармливании, представляет собой внутренне связанную экосистему, одни члены которой отвечают за деградацию цепей ОГМ до мономеров, а другие уже усваивают их с образованием веществ, необходимых организму хозяина.

Роль в формировании защитного барьера кишки

Защитный барьер тонкой и толстой кишки представляет собой функционально связанную систему физиологических факторов, препятствующих проникновению из полости кишки во внутреннюю среду организма пищевых антигенов, токсичных макромолекул (включая токсины, продуцируемые патогенной микрофлорой) и собственно патогенных микроорганизмов, и таким образом обеспечивающий гомеостаз внутренней среды организма [3]. Он включает такие компоненты, как пищеварительно-транспортный конвейер (моторика ЖКТ, активность пищеварительных ферментов), резидентная микробиота, кишечные слизистые наложения, гликокаликс (гликопротеиновая оболочка микроворсинок щеточной каймы энтероцитов), собственно эпителий ворсинок, иммунные клетки ворсинок всасывающего эпителия и пейеровых бляшек, клетки Панета либеркюновых крипт, экспрессирующие дефензины, иммунные клетки собственной пластинки (лимфоциты, дендритные клетки), эндотелий сосудов брыжейки (рис.).

ОГМ могут оказывать прямое действие на различные компоненты кишечного барьера. Так, 3FL и LNT повышали экспрессию гена *MUC2*, ответственного за синтез слизи кишеч-



ными железами [23]. ОГМ влияли на экспрессию различных молекул гликопротеинов, формирующих слой гликокаликса и препятствующих проникновению определенных патогенов в энтероциты [24]. Кроме того, ОГМ могут стимулировать созревание эпителиальных клеток. В частности, 2^oFL, 3^oFL и 6^oSL по отдельности или в комбинации снижали пролиферацию и повышали дифференцировку как кишечных эпителиальных клеток HT-29, так и клеток Caco-2, что интерпретируется как улучшение созревания эпителия [25].

Воздействие ОГМ на клетки HT29 приводило к модуляции экспрессии цитокинов, хемокинов и рецепторов клеточной поверхности [26]. В другом исследовании клетки кишечного эпителия, обработанные бактериальным эндотоксином, в присутствии ОГМ продуцировали меньшие уровни провоспалительных цитокинов, тогда как синтез цитокинов, участвующих в восстановлении тканей и гомеостазе, увеличивался [27]. После воздействия ОГМ наблюдается снижение проницаемости для макромолекул слоев клеток Caco-2 и HT29, мониторируемой по транслокации флуоресцентно меченого декстрана и величине трансэпителиального электрического сопротивления [28]. Аналогичный эффект снижения макромолекулярной проницаемости под действием ОГМ получен на модели некротизирующего энтероколита у детенышей мышей в исследовании [29].

Ингибирование инфицирования патогенами

В качестве одной из важных функций ОГМ рассматривается защита младенца, получающего грудное вскармливание, от заболеваний, вызываемых бактериальными и вирусными патогенами, в первую очередь от кишечных инфекций [2-4]. Выше был рассмотрен один из механизмов такой защиты, состоящий в преимущественном развитии в присутствии ОГМ симбиотических бифидобактерий и лактобацилл и оказывающий мощное подавляющее действие на развитие патогенов как за счет снижения pH кишечного содержимого, так и путем синтеза специфических антимикробных метаболитов (бактерицинов) [30].

Альтернативный защитный механизм, проявляемый ОГМ, состоит в наличии у них антиадгезивных свойств в отношении патогенов [2]. ОГМ способны связываться с локусами (белками адгезии) на поверхности патогенов, предотвращая тем самым их прикрепление к эпителиальным клеткам и снижая риск инвазии. Этот механизм можно считать доказанным для инфекций *E. coli* [31] и *Campylobacter jejuni* [3]. Наличие у ОГМ свойств «рецепторов-ловушек» определяется их структурным сходством с углеводными цепями гликанов гликокаликса щеточной каймы энтероцитов, которые используются многими патогенами в качестве «входных ворот» для инвазии [4].

Различные фрагменты ОГМ, по-видимому, способны в наибольшей степени ингибировать прикрепление определенных видов болезнетворных микроорганизмов. В частности, фукозилированные олигосахариды эффективно ингибируют адгезию *Campylobacter jejuni*, энтеропатогенной *Escherichia coli* и *Listeria monocytogenes* [31, 32] к эпителию кишки.

Влияние различных компонентов ОГМ на процессы вирусного инфицирования изучено сравнительно мало. Поскольку дети, находящиеся на грудном вскармливании, напрямую защищены от ротавирусов человека, то есть основание полагать, что наличие в составе ОГМ структур, подобных 2^oFL, может быть фактором, предотвращающим ротавирусную инфекцию [33]. С другой стороны, данные о влиянии таких компонентов ОГМ, как LNT и LNTnT, на инфицирование младенцев ротавирусом и эффективность пероральной антиротавирусной вакцины были неоднозначными [34].

Иммуномодулирующее действие ОГМ

Как известно, младенцы, вскармливаемые грудью, имеют при прочих равных условиях меньшую частоту иммунологических нарушений, включая пищевую аллергию и атопический дерматит, по сравнению с рожденными путем кесарева сечения и/или получавшими детскую смесь [17]. Известно также протективное действие грудного молока в отношении некротизирующего энтероколита новорожденных (NEC), имеющего одним из возможных, по современным представлениям, иммунопатологический механизм развития [35].

Как и в случае рассмотренных выше противои عفционных эффектов, иммуномодулирующее действие ОГМ может опосредоваться развитием симбиотической бифидофлоры, антигены которой влияют на клетки ассоциированной с кишкой лимфоидной ткани (GALT) [17]. Кроме того, метаболиты нормальной микробиоты толстой кишки, включая ацетат, пропионат и бутират, сами могут выступать в качестве иммунорегуляторных молекул [36]. ОГМ обладают, по-видимому, и способностью непосредственно влиять на функцию иммунокомпетентных клеток местно – на уровне взаимодействия ОГМ с компонентами GALT в тонкой и толстой кишке (системное действие на сегодняшний день не считается полностью подтвержденным) [3].

В настоящее время получены данные о том, что ОГМ проявляют свои иммунорегулирующие эффекты через взаимодействие с Toll-подобными рецепторами (TLR) клеток иммунной системы. Активация и ингибирование отдельных TLR сильно зависят от действующего фрагмента ОГМ, так, например, 3FL активировала TLR2 и ингибировала TLR5, TLR7, TLR8, в то время как LNT2 активировала все TLR, чем создавала возможность последующего увеличения секреции ИЛ-10 и ФНО- α макрофагами [37].

При оценке этих явлений следует иметь в виду, что многие состояния раннего возраста могут быть связаны с механизмами, опосредуемыми TLR. Например, активация TLR4 играет роль в патогенезе NEC за счет стимуляции процессов некроптоза [35]. Добавка ОГМ увеличивает дифференцировку эпителиальных клеток и ускоряет обновление клеток крипт Либержюна, что обеспечивает защиту эпителиальных клеток кишки от повреждения при NEC. ОГМ также активируют рецепторы эпидермального фактора роста, снижают экспрессию TLR4 и ингибируют исходящую от него передачу сигналов через NF- κ B, что приводит к снижению экспрессии воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 [38]. В подтверждение этого было показано, что добавление 2'FL и 6'SL, но не лактозы, к детской смеси предотвращает NEC на моделях мышей и поросят и ослабляет NEC-ассоциированное воспаление в подвздошной кишке посредством ингибирования TLR4 [39].

Заменители олигосахаридов женского молока в детских смесях

Обогащение детских смесей ОГМ, идентичными природным, является задачей, которая в настоящее время не решена, и перспективы ее решения в обозримом будущем отсутствуют. Синтез разнообразных олигосахаридных последовательностей ОГМ в лактоцитах матери осуществляется под действием комплекса высокоспецифичных гликозилтрансфераз, использующих в качестве субстратов активированные уридиндифосфат-производные моносахаридов [40]. Получение таких субстратов и реализация этих ферментативных процессов в промышленных масштабах сейчас и в ближайшей перспективе технологически не реальны. Поэтому на практике используются следующие два основных подхода к имитированию функции ОГМ в составе адаптированных смесей.

Способы получения пребиотиков, применяемых в детских смесях

Первый из них базируется на использовании веществ, получаемых из природных источников — пребиотиков, которые не обязательно обладают структурным сходством с ОГМ, но имеют аналогичные им функциональные характеристики [41]. Наиболее часто используемыми искусственными пребиотиками в составе детских смесей являются галактоолигосахариды (GOS), фруктоолигосахариды (FOS) и их комбинации, причем если вещества первой группы демонстрируют определенную структурную гомологию с олигосахаридным «скелетом» ОГМ, то вторые не имеют с ним по своему строению ничего общего [3, 10]. Наряду с этими двумя главными видами пребиотиков, для включения в состав детских смесей в настоящее время предлагается комплекс других функциональных добавок, структурно не родственных ОГМ (производные пектинов, полидекстроза, ксилоолигосахариды, гликозилированный хитозан), и микробные экзополисахариды, однако медико-биологическое обоснование использования этих новых пребиотиков в детском питании в настоящее время отсутствует.

Второй подход сопряжен с использованием в качестве функциональной пребиотической добавки отдельных структурных звеньев ОГМ, синтезируемых с помощью методов современной биотехнологии с использованием специально выделенных микроорганизмов, играющих роль своеобразных «биохимических фабрик» и принадлежащих к определенным видам низших грибов (*Saccharomyces cerevisiae*) и бактерий (*E. coli*) [42, 43]. В настоящее время разработаны, внедрены в промышленном масштабе и получили признание как компонент детских смесей несколько видов ОГМ, в первую очередь биосинтетическая 2'FL-2'-фукозиллактоза [10].

Уровни содержания пребиотиков, используемых в детских смесях

Поскольку новые пребиотики имитируют только отдельные аспекты структуры и/или функции ОГМ, их содержание в детских смесях не обязательно соответствует уровням ОГМ в женском молоке. Так, введение 2'FL в состав детских смесей обычно осуществляется в количестве до 1 г/л, LnNT — до 0,5 г/л. Типичное количество добавляемых короткоцепочечных GOS (scGOS) в сочетании с длинноцепочечными FOS (lcFOS) составляет до 8 г/л при их соотношении 9:1 по массе [41].

Свидетельства эффективности в эксперименте

В настоящее время получено большое количество данных в системах *in vitro* (на моделях клеточных культур) и в экспериментах на животных, свидетельствующих о высоком потенциале ряда искусственных пребиотиков в качестве заменителей ОГМ в составе детских смесей. GOS, FOS и их композиция, используемая в детских смесях, являются хорошими субстратами для развития бифидобактерий и лактобацилл, выделенных из фекалий младенцев. Рост этих микробных сообществ сопровождается образованием КЦЖК, характерных для ферментации ОГМ. Подобно природным ОГМ, GOS, FOS и биосинтетическая 2'FL могут действовать как рецепторы-ловушки, блокирующие адгезию патогенных бактерий и некоторых вирусов (норовирусы, ротавирусы) к клеткам. Также было показано, что эти олигосахариды способны стимулировать барьерную функцию кишки, что проявляется в экспрессии белков межклеточных плотных контактов, муцинов и снижении трансэпителиальной проницаемости. Для GOS, олигомеров инулина и биосинтетической 2'FL были показаны эффекты взаимодействия с Toll-подобными рецепторами, включая TLR-5 и TLR-7, результатом чего явился сдвиг в сторону пролиферации Treg-клеток, увеличения продукции противовоспалительных цитокинов, включая ИЛ-10, с формированием толерогенной среды [10].

Безопасность для здоровья

Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* искусственных пребиотиков подтверждают отсутствие у них вредных побочных эффектов, что свидетельствует об их безопасности [44]. В 2006 г. Европейская комиссия (ЕС) [45], а в 2014 г. — Европейское агентство по безопасности продуктов питания (EFSA) [46] подтвердили возможность добавления scGOS/lcFOS в детские смеси в количестве не более 8 г/л в соотношении 9:1. Безопасность 2'FL, 3FL и 3'SL, произведенных биотехнологическими методами, подтверждена в доклинических и клинических исследованиях, что получило отражение в официальных документах EFSA [47-49].

Признание международными организациями безопасности новых пребиотиков, вводимых в состав детских смесей, не тождественно признанию их эффективности. По состоянию на 2021 год Комиссия Продовольственного кодекса

(Codex Alimentarius) Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций (ФАО) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) осуществляет программу разработки нормативных документов (кодексных стандартов), регламентирующих использование искусственных пребиотиков в детских смесях [50].

Клинические исследования эффективности заменителей олигосахаридов женского молока

Одно из первых проспективных исследований пребиотиков в составе заменителей женского молока с участием детей было проведено в 28 центрах США в 2013–2014 гг. В него были включены 338 здоровых доношенных детей в возрасте 5 дней, наблюдение проводилось до достижения ими 119-дневного возраста.

В питании детей были использованы 3 смеси, идентичные по своему составу, за исключением содержания олигосахаридов. Их общее количество было одинаковым – 2,4 г/л во всех продуктах. В первой группе контрольная смесь содержала 2,4 г/л галактоолигосахаридов (GOS) и не обогащалась ОГМ. В остальные исследуемые смеси были включены 0,2 г/л 2'FL наряду с 2,2 г/л GOS (вторая группа) либо 1,0 г/л 2'FL и 1,4 г/л GOS (третья группа). Четвертую группу составили дети на грудном вскармливании.

На протяжении периода наблюдения значимых различий в динамике антропометрических показателей (масса и длина тела, окружность головы) между группами не выявлено. Частота стула была достоверно выше, а его консистенция мягче у находившихся на грудном вскармливании по сравнению с детьми всех трех групп, получавших молочные смеси. Анализ аллергических реакций показал, что экзема чаще встречалась у детей, получавших необогащенную смесь, чем во 2-й и 3-й группах, однако достоверных различий не было получено.

Средние концентрации 2'FL в плазме значительно отличались между группами и отражали количество данного компонента в потребляемом продукте. Так, ее максимальный уровень был получен у находившихся на грудном вскармливании, последовательное снижение концентрации установлено у детей 3-й > 2-й > 1-й групп. Экскреция 2'FL с мочой была максимальной на фоне грудного вскармливания, более низкой у детей на искусственном вскармливании, снижаясь от 3-й ко 2-й и далее к 1-й группе. Таким образом, было установлено, что 2'FL из смесей всасывается и выводится с такой же эффективностью, как и 2'FL грудного молока. Исследователи заключили, что смеси с 2'FL безопасны и хорошо переносятся детьми [51].

Еще одно наблюдение подтвердило хорошую переносимость смеси, содержащей 2 г/л FOS и 0,2 г/л 2'FL. Обогащенную и необогащенную олигосахаридами смеси назначали здоровым новорожденным в первую неделю жизни и наблюдали за ними в период до 35 суток. Объем потребляемой смеси между группами не отличался, дети охотно ели новый обогащенный продукт. Сравнение между данными группами и детьми, получавшими материнское молоко, показало, что стул был чаще на фоне грудного вскармливания, в то время как различий по частоте срыгиваний и характеру стула не отмечено [52].

Следующий этап первого исследования состоял в изучении уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови детей, достигших 1,5 мес. Именно в этом возрасте содержание иммунных клеток достигает максимальных значений после рождения. Дети, получавшие материнское молоко и смеси, обогащенные 2'-FL (2-я и 3-я группы), имели на 29–83% меньшие концентрации ИЛ-1 α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α ($p \leq 0,05$), чем дети контрольной группы, что свидетельствует о противовоспалительном эффекте ОГМ. В дальнейшем был

проведен ретроспективный анализ заболеваемости детей, получавших необогащенную смесь (контрольная группа) и продукт, содержащий 0,2 г 2'FL/л. При использовании обогащенной смеси отмечено меньшее число случаев респираторных инфекций – 4%, в отличие от контрольной группы, где этот показатель составил 12% ($p = 0,0383$). Таким образом, был клинически подтвержден противовоспалительный эффект ОГМ [53].

В проспективном многоцентровом исследовании (США) оценивалась переносимость и клиническая эффективность смеси на основе частично гидролизованного белка с пониженным содержанием лактозы, обогащенной олигосахаридами (0,2 г 2'FL и 1,8 г FOS в 1 л). Продукт назначался детям, которые по оценке родителей были «очень беспокойными» или «чрезвычайно беспокойными» в возрасте $25,7 \pm 1,4$ дня. У 63,8% детей наблюдалось уменьшение беспокойства через 1 сутки. Его выраженность продолжала снижаться на протяжении всего периода наблюдения (1 мес). Статистически значимая положительная динамика была выявлена в отношении повышенного газообразования, количества срыгиваний и времени беспокойства в течение суток ($p < 0,0001$). При этом динамика показателей массы и роста находилась в пределах нормы [54].

В 2017 г. опубликованы результаты мультицентрового рандомизированного исследования эффективности смеси с включением двух компонентов ОГМ. Здоровым детям первых 2 недель жизни была назначена детская молочная смесь (группа контроля, $n = 87$) или та же смесь с добавлением 1,0 г/л 2'FL и 0,5 г/л лакто-N-неотетраозы (LNnT) (группа вмешательства, $n = 88$). Наблюдение продолжалось до достижения детьми 1 года. Прибавка массы тела не отличалась между группами, отмечена сходная частота пищеварительных дисфункций, исключение составили более мягкий стул ($p = 0,021$) и меньшее количество ночных пробуждений ($p = 0,036$) в группе вмешательства через 2 месяца от начала наблюдений. Важно отметить, что дети, получавшие обогащенную ОГМ смесь, реже болели бронхитом через 4 месяца (2,3% против 12,6%), 6 месяцев (6,8% против 21,8%) и 12 месяцев (10,2% против 27,6%). Также в группе вмешательства использование жаропонижающих препаратов было более редким в течение 4 месяцев (15,9% против 29,9%) и антибиотиков в течение 6 месяцев (34,1% против 49,4%) и 12 месяцев (42,0% против 60,9%) [55–56].

Дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования подтвердили, что детские молочные смеси, обогащенные 2'FL и LNnT, безопасны, хорошо переносятся и обеспечивают нормальные показатели массы и роста. Так, в Испании 159 детей были рандомизированы на 3 группы: на искусственном, смешанном и грудном вскармливании. Средние антропометрические индексы z-scores (ВОЗ) на 8-й неделе жизни детей были практически одинаковыми во всех группах и находились в пределах $\pm 0,5$ медианы. Сходной во всех группах была частота встречаемости функциональных расстройств в начале исследования, а также на 4-й или 8-й неделе [57].

Влияние смеси, обогащенной НМО, на состав кишечной микробиоты показано в исследовании, проведенном Bernard Berger и соавт. Здоровым доношенным детям контрольной группы была назначена молочная смесь без олигосахаридов. В основной группе использовали продукт, содержащий 1,0 г/л 2'FL и 0,5 г/л LNnT. По достижении 6-месячного возраста дети обеих групп были переведены на одну и ту же последующую смесь без олигосахаридов. Группа сравнения находилась на грудном вскармливании. Образцы стула были собраны у детей в возрасте 3 и 6 месяцев и проанализированы методом мультиплексного высокопроизводительного секвенирования. При этом помимо питания учитывался способ родоразрешения.

Добавление ОГМ (группа контроля) через 3 месяца привело к изменению кишечной микробиоты преимущественно у рожденных с помощью кесарева сечения и приблизило ее к профилю, выявленному у появившихся на свет естественным путем. Установлено более высокое количество *Bifidobacterium* на фоне грудного вскармливания и использования обогащенной смеси в основной группе. Применение обогащенной смеси привело также к снижению количества *Escherichia* и неклассифицированных *Peptostreptococcaceae*, к которым принадлежит *Clostridium difficile*, повышенный уровень которых связан с развитием аллергических заболеваний. В группе контроля выявлено более высокое содержание *Escherichia* и *Peptostreptococcaceae*. Изучение кишечной микробиоты через 12 месяцев показало явное увеличение филогенетического разнообразия во всех группах, но значимые различия оставались только между контрольной группой и группой сравнения, находившейся на грудном вскармливании. Через 6 месяцев после прекращения использования ОГМ их влияние на состав микробиоты не выявлено. Анализ полученных результатов показал, что при высоком содержании *Bifidobacterium* дети в возрасте 3 месяцев реже нуждались в назначении антибиотиков на протяжении первого года жизни, чем дети с низким содержанием *Bifidobacterium* и более высоким уровнем *Enterobacteriaceae* ($p = 0,033$) [58].

Разнообразие структур ОГМ послужило стимулом к разработке и включению в состав детских молочных смесей комплекса из пяти компонентов ОГМ, являющихся представителями основных их групп (нейтральные, нейтрально-фукозилированные и сиалированные) в количестве 5,75 г/л, включая 52% 2'FL, 13% 3FL, 26% LNT, 4% 3'SL и 5% 6'SL. Проведено мультицентровое, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование с параллельными группами, в котором оценивались безопасность, переносимость и влияние на рост здоровых детей комплекса 5НМО-Mix. Дети (341 ребенок) были разделены на группы в зависимости от использования обогащенной олигосахаридами или необогащенной смеси, в группу сравнения вошли находящиеся на грудном вскармливании. Наблюдение в течение 4 месяцев показало отсутствие различий в динамике антропометрических показателей между детьми, получавшими различные смеси. Какие-либо нежелательные явления не были зафиксированы ни в одной из групп, получавших продукты с ОГМ. Был сделан вывод о безопасности и хорошей переносимости детской молочной смеси, содержащей смесь 5 разных ОГМ, при вскармливании здоровых доношенных детей первых месяцев жизни [59].

Заключение

Экспериментальные и клинические исследования доказали целесообразность и эффективность включения ОГМ в состав адаптированных молочных смесей. Показана их хорошая переносимость детьми, получены показатели физического развития в пределах нормальных значений. Установлено положительное влияние данного компонента на формирование и состав кишечной микробиоты у детей первого года жизни, наиболее значимое после рождения ребенка путем кесарева сечения, когда количество микроорганизмов и их многообразие нарушены. Показана роль ОГМ в формировании и функционировании кишечного барьера, а также иммунной системы. В комплексе это может оказать значимое воздействие на функционирование оси «мозг — кишечник», в работе которой помимо нервной принимают активное участие иммунная и нейроэндокринная системы кишечника, а также кишечная микробиота.

Убедительно доказана клиническая эффективность использования детских молочных смесей, обогащенных

ОГМ, в отношении заболеваемости острыми респираторными инфекциями.

Выявленное направленное влияние данного компонента на состав микробиоты, становление кишечного барьера и иммунных функций, а также полученные отдельные результаты о снижении риска развития аллергии, позволяют предположить эффективность ОГМ в профилактике и, возможно, лечении аллергических заболеваний. Накопленный опыт позволил включить ОГМ в состав отдельных продуктов на основе частично- и высокогидролизованного белка, а также аминокислотных смесей. Проводится изучение их эффективности.

Данные о профилактической роли олигосахаридов в составе грудного молока в отношении развития некротизирующего энтероколита у недоношенных детей оказались веским основанием для введения ОГМ в состав специализированных смесей для недоношенных детей. В настоящее время изучается безопасность их использования.

Таким образом, ОГМ являются безопасным и эффективным функциональным компонентом разнонаправленного действия при их включении в состав молочных смесей для здоровых детей грудного возраста. Продолжаются исследования с целью более широкого использования данного компонента, в том числе в составе лечебных продуктов. ■

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

- Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Ягодкин М. В. Олигосахариды грудного молока: еще один шаг на пути приближения детских молочных смесей к «золотому стандарту» вскармливания ребенка // Медицинский совет. 2018; 17. [Zakharova I. N., Dmitriyeva Yu. A., Yagodkin M. V. Breast milk oligosaccharides: another step towards bringing infant formula closer to the «gold standard» of child feeding // Meditsinskiy sovet. 2018; 17.]
- Zuurveld M., van Witzenburg N. P., Garssen J., et al. Immunomodulation by human milk oligosaccharides: the potential role in prevention of allergic diseases // Front. Immunol. 2020; 11: 801.
- Masi A. C., Stewart C. J. Untangling human milk oligosaccharides and infant gut microbiome // Science. 2022; 25: 103542.
- Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides // Early Hum. Dev. 2015; 91 (11): 619-622.
- Azad M. B., Robertson B., Atakora F., et al. Human milk oligosaccharide concentrations are associated with multiple fixed and modifiable maternal characteristics, environmental factors, and feeding practices // J. Nutr. 2018; 148 (11): 1733-1742.
- McGuire M. K., Meehan C. L., McGuire M. A., et al. What's normal? Oligosaccharide concentrations and profiles in milk produced by healthy women vary geographically // Am. J. Clin. Nutr. 2017; 105: 1086-1100.
- Austin S., De Castro C. A., Sprenger N., et al. Human milk oligosaccharides in the milk of mothers delivering term versus preterm infants // Nutrients. 2019; 11 (6): 1282.
- Nijman R. M., Liu Y., Bunyatratchata A., et al. Characterization and quantification of oligosaccharides in human milk and infant formula // J. Agric. Food Chem. 2018; 66 (26): 6851-6859.
- Van Leeuwen S. S. Challenges and pitfalls in human milk oligosaccharide analysis // Nutrients. 2019; 11 (11): 2684.
- Kong C., Faas M. M., de Vos P., Akkerman R. Impact of dietary fibers in infant formulas on gut microbiota and the intestinal immune barrier // Food Funct. 2020; 11 (11): 9445-9467.
- Jeurink P. V., van Esch B. C., Rijnierse A., et al. Mechanisms underlying immune effects of dietary oligosaccharides // Am. J. Clin. Nutr. 2013; 98 (2): 572S-577S.
- Quin C., Vicaretti S. D., Mohtarudin N. A., et al. Influence of sulfonated and diet-derived human milk oligosaccharides on the infant microbiome and immune markers // J. Biol. Chem. 2020; 295 (12): 4035-4048.

13. Jandhyala S. M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., Sasikala M., Reddy D. N. Role of the normal gut microbiota // *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (29): 8836-8847.
14. Perez-Muñoz M. E., Arrieta M. C., Ramer-Tait A. E., Walter J. A critical assessment of the «sterile womb» and «in utero colonization» hypotheses: Implications for research on the pioneer infant microbiome // *Microbiome.* 2017; 5 (1): 1-19.
15. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: A systematic review // *BMC Gastroenterol.* 2016; 16 (1): 1-12.
16. Makino H., Kushi A., Ishikawa E., et al. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota // *PLoSOne.* 2013; 8 (11): e78331.
17. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases // *Microorganisms.* 2019; 7 (1): 14.
18. Sakanaka M., Gotoh A., Yoshida K., et al. Varied pathways of infant gut-associated Bifidobacterium to assimilate human milk oligosaccharides: Prevalence of the gene set and its correlation with bifidobacteria-rich microbiota formation // *Nutrients.* 2020; 12 (1): 1-21.
19. Lawson M. A. E., O'Neill I. J., Kujawska M., et al. Breast milk-derived human milk oligosaccharides promote Bifidobacterium interactions within a single ecosystem // *ISME J.* 2020; 14 (2): 635-648.
20. Langhorst J., Koch A. K., Voiss P., et al. Distinct patterns of short-chain fatty acids during flare in patients with ulcerative colitis under treatment with mesalazine or a herbal combination of myrrh, chamomile flowers, and coffee charcoal: secondary analysis of a randomized controlled trial // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 32 (2): 175-180.
21. Salli K., Hirvonen J., Siitonen J., et al. Selective utilization of the human milk oligosaccharides 2'-fucosyllactose, 3-fucosyllactose, and difucosyllactose by various probiotic and pathogenic bacteria // *J. Agric. Food Chem.* 2021; 69: 170-182.
22. Perdik O., van Baarlen P., Fernandez-Gutierrez M. M., et al. Sialyllactose and galactooligosaccharides promote epithelial barrier functioning and distinctly modulate microbiota composition and short chain fatty acid production in vitro // *Front. Immunol.* 2019; 10: 94.
23. Cheng L., Kong C., Walvoort M. T. C., et al. Human milk oligosaccharides differently modulate goblet cells under homeostatic, proinflammatory conditions and ER stress // *Mol. Nutr. Food Res.* 2020; 64 (5): e1900976.
24. Kong C., Elderman M., Cheng L., et al. Modulation of intestinal epithelial glycocalyx development by human milk oligosaccharides and non-digestible carbohydrates // *Mol. Nutr. Food Res.* 2019; 63 (17): e1900303.
25. Holscher H. D., Bode L., Tappenden K. A. Human milk oligosaccharides influence intestinal epithelial cell maturation in vitro // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64 (2): 296-301.
26. Lane J. A., O'Callaghan J., Carrington S. D., Hickey R. M. Transcriptional response of HT-29 intestinal epithelial cells to human and bovine milk oligosaccharides // *Br. J. Nutr.* 2013; 110: 2127-2137.
27. He Y., Liu S., Kling D. E., et al. The human milk oligosaccharide 20-fucosyllactose modulates CD14 expression in human enterocytes, thereby attenuating LPS-induced inflammation // *Gut.* 2016; 65: 33-46.
28. Natividad J. M., Rytz A., Keddani S., et al. Blends of human milk oligosaccharides confer intestinal epithelial barrier protection in vitro // *Nutrients.* 2020; 12 (10): 3047.
29. Wu R. Y., Li B., Koike Y., et al. Human milk oligosaccharides increase mucin expression in experimental necrotizing enterocolitis // *Mol. Nutr. Food Res.* 2019; 63 (3): e1800658.
30. Martinez F. A., Balciunas E. M., Converti A., et al. Bacteriocin production by Bifidobacterium spp. A review // *Biotechnol. Adv.* 2013; 31 (4): 482-488.
31. Wang Y., Zou Y., Wang J., et al. The protective effects of 2'-fucosyllactose against E. coli O157 infection are mediated by the regulation of gut microbiota and the inhibition of pathogen adhesion // *Nutrients.* 2020; 12: 1284.
32. Chen P., Reiter T., Huang B., et al. Prebiotic oligosaccharides potentiate host protective responses against L. Monocytogenes infection // *Pathogens.* 2017; 6 (4): 1-25.
33. Laucirica D. R., Triantis V., Schoemaker R., et al. Milk oligosaccharides inhibit human rotavirus infectivity in MA104 Cells // *J. Nutr.* 2017; 147 (9): 1709-1714.
34. Ramani S., Stewart C. J., Laucirica D. R., et al. Human milk oligosaccharides, milk microbiome and infant gut microbiome modulate neonatal rotavirus infection // *Nat. Commun.* 2018; 9: 5010.
35. Masi A. C., Embleton N. D., Lamb C. A., et al. Human milk oligosaccharide

- DSLNT and gut microbiome in preterm infants predicts necrotising enterocolitis // *Gut*. 2021; 70 (12): 2273-2282.
36. Langhorst J., Koch A. K., Voiss P., et al. Distinct patterns of short-chain fatty acids during flare in patients with ulcerative colitis under treatment with mesalazine or a herbal combination of myrrh, chamomile flowers, and coffee charcoal: secondary analysis of a randomized controlled trial // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 32 (2): 175-180.
 37. Cheng L., Kiewiet M. B. G., Groeneweld A., et al. Human milk oligosaccharides and its acid hydrolysate LNT2 show immunomodulatory effects via TLRs in a dose and structure-dependent way // *J. Funct. Foods*. 2019; 59: 174-184.
 38. Wang C., Zhang M., Guo H., et al. Human milk oligosaccharides protect against necrotizing enterocolitis by inhibiting intestinal damage via increasing the proliferation of crypt cells // *Mol. Nutr. Food Res.* 2019; 63 (18): 1-12.
 39. Sodhi C. P., Wipf P., Yamaguchi Y., et al. The human milk oligosaccharides 2'-fucosyllactose and 6'-sialyllactose protect against the development of necrotizing enterocolitis by inhibiting toll-like receptor 4 signaling // *Pediatr. Res.* 2021; 89 (1): 91-101.
 40. Kruschitz A., Nidetzky B. Downstream processing technologies in the biocatalytic production of oligosacch // *Biotechnol. Adv.* 2020; 43: 107568.
 41. Луканова О. Л., Боровик Т. Э., Суржик А. В. Новые взгляды на понятие «пребиотик» и их влияние на организм ребенка // *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (6): 516-521.
[Lukyanova O. L., Borovik T. E., Surzhik A. V. New views on the concept of «prebiotics» and their impact on the child's body // *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2017; 16 (6): 516-521.]
 42. Yu S., Liu J., Yun E. J., et al. Production of a human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose by metabolically engineered *Saccharomyces cerevisiae* // *Microb. Cell Fact.* 2018; 17: 101.
 43. Chin Y., Kim J., Kim J., et al. Improved production of 2'-fucosyllactose in engineered *Escherichia coli* by expressing putative alpha-1,2-fucosyltransferase, wcf from *Bacteroides fragilis* // *J. Biotechnol.* 2017; 257: 192-198.
 44. Ванденлас И., Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А. Пребиотики в детских молочных смесях // *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (1): 31-37.
[Vandenplas L., Zakharova I. N., Dmitriyeva Yu. A. Prebiotics in infant formula // *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14 (1): 31-37]
 45. Директива Европейской комиссии (ЕС) № 2006/141/ЕС от 22.12.06 о смесях для детского питания первой и второй ступеней, вносящая изменения в Директиву 1999/21/ЕС <https://www.fsvps.ru/fsvpsdocs/ru/laws/eu/2006-141.pdf>.
[European Commission Directive (EU) No. 2006/141/EU of 22.12.06 on infant formulas for first and second steps, amending Directive 1999/21/EU <https://www.fsvps.ru/fsvpsdocs/ru/laws/eu/2006-141.pdf>]
 46. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae // *EFSA Journal*. 2014; 12 (7): 3760.
 47. Safety of 2'-fucosyllactose/difucosyllactose mixture as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283 // *EFSA Journal*. 2019; 17 (6): 5717.
 48. Safety of 3'-Sialyllactose (3'-SL) sodium salt as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283 // *EFSA Journal*. 2020; 18 (5): 6098.
 49. Safety of 3-FL (3-Fucosyllactose) as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283 // *EFSA Journal*. 2021; 19 (6): 6662.
 50. Discussion paper on harmonized probiotic guidelines for use in foods and dietary supplements. Joint FAO/WHO food standards programme Codex Committee on nutrition and foods for special dietary uses. Forty-first Session. Dusseldorf, Germany 24-29 November 2019.
 51. Marriage B. J., Buck R. H., Goehring K. C., Oliver J. S., Williams J. A. Infants fed a lower calorie formula with 2'FL show growth and 2'FL uptake like breast-fed infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 61 (6): 649-658.
 52. Kajzer J., Oliver J., Marriage B. Gastrointestinal tolerance of formula supplemented with oligosaccharides // *FASEB J.* 2016; 30: 671.
 53. Goehring K. C., Marriage B. J., Oliver J. S., Wilder J. A., Barrett E. G., Buck R. H. Similar to those who are breastfed, infants fed a formula containing 2'-fucosyllactose have lower inflammatory cytokines in a randomized controlled trial // *J. Nutr.* 2016; 146.
 54. Reverri E. J., Devitt A. A., Kajzer J. A., Baggs G. E., Borschel M. W. Review of the Clinical Experiences of Feeding Infants Formula Containing the Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose // *Nutrients*. 2018; 10.
 55. Puccio G., Alliet P., Cajozzo C., et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64 (4): 624-631.
 56. Bulent EnisSekerel et al. An Expert Panel Statement on the Beneficial Effects of Human Milk Oligosaccharides (HMOs) in Early Life and Potential Utility of HMO-Supplemented Infant Formula in Cow's Milk Protein Allergy // *Journal of Asthma and Allergy* 2021; 14: 1147-1164.
 57. Román E., Moreno Villares J. M., Domínguez Ortega F., et al. Real-world study in infants fed with an infant formula with two human milk oligosaccharides // *Nutr. Hosp.* 2020; 37 (4): 698-706.
 58. Berger B., Porta N., Foata F., Grathwohl D., Delley M., Moine D., Charpagne A., Siegwald L., Descombes P., Alliet P., Puccio G., Steenhout P., Mercenier A., Sprenger N. Linking human milk oligosaccharides, infant fecal community types, and later risk to require antibiotics // *mBio*. 2020.11: e03196-19.
 59. Parschat K., Melsaether C., Rasch Jäpelt K., Jennewein S. Clinical Evaluation of 16-Week Supplementation with n Growth // *Nutrients*. 2021; 13: 2871.

Сведения об авторах:

Гмошинский Иван Всеволодович, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, 2/14; gmosh@ion.ru

Скворцова Вера Алексеевна, д.м.н., главный научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка, Федеральное государственное автономное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского; 129090, Россия, Москва, пр-т Мира 61/2м; vera.skvortsova@mail.ru

Боровик Татьяна Эдуардовна, д.м.н., главный научный сотрудник, заведующий отделением питания здорового и больного ребенка, Федеральное государственное автономное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2; nutrborovik@nczd.ru

Боковская Ольга Алексеевна, директор по развитию, Акционерное общество «ИНФАПРИМ»; 123060, Россия, Москва, ул. Маршала Рыбалко, 2 корп. 8; obokovskaya@gmail.com

Information about the authors:

Ivan V. Gmoshinsky, Dr. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Food Toxicology and Nanotechnology Safety Assessment, Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ustinsky passage, Moscow, 109240, Russia; gmosh@ion.ru

Vera A. Skvortsova, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Department of Healthy and Sick Child Nutrition, Federal State Autonomous Institution Chief Researcher, Head of the Department of Healthy and Sick Child Nutrition, National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 p. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119991, Russia; Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2m Mira Ave., Moscow, 129090, Russia; vera.skvortsova@mail.ru

Tatiana E. Borovik, Dr. of Sci. (Med.), Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 p. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119991, Russia; Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8 p. 2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; nutrborovik@nczd.ru

Olga A. Bokovskaya, R&D director of INFAPRIM Joint Stock Company; 2 b. 8 Marshal Rybalko str., Moscow, 123060, Russia; obokovskaya@gmail.com

Одноцепочечный рекомбинантный фактор свертывания VIII (лоноктоког альфа): опыт применения в России

М. В. Косинова, mvkosinova@yandex.ru

Государственное автономное учреждение здравоохранения Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева; 650992, Россия, Кемерово, пр. Кузнецкий, 24

Резюме. Несмотря на существенный прогресс, достигнутый в последние годы в лечении гемофилии в России, в рутинной клинической практике все еще сохраняется ряд нерешенных проблем. В частности, все еще достаточно высокими остаются частота кровотечений и, как следствие этого, распространенность нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата, таких как синовиты и артропатии, а следовательно, боли и ограничения подвижности суставов. В связи с этим качество жизни пациентов с гемофилией остается неоптимальным. Одним из способов улучшения ситуации может быть более широкое внедрение в клиническую практику новых препаратов факторов свертывания с увеличенным периодом полувыведения. Согласно позиции современных международных рекомендаций по лечению гемофилии, такие препараты могут существенно сократить количество необходимых инфузий в режиме профилактики без потери эффективности в контроле гемостаза или, при сохранении той же частоты инфузий, повысить концентрацию фактора свертывания в крови и, соответственно, улучшить защиту пациентов от кровотечений. Тем самым применение препаратов с увеличенным периодом полувыведения может повысить приверженность пациентов к лечению и улучшить результаты терапии. Одним из таких препаратов является одноцепочечный рекомбинантный фактор свертывания VIII (лоноктоког альфа). Модификация данной молекулы способствует повышению ее стабильности и сродства к связыванию с фактором Виллебранда, что позволяет увеличить интервал между инфузиями препарата в режиме профилактики до 2-3 раз в неделю для пациентов всех возрастных групп. В статье описана программа клинических исследований данного препарата, а также результаты лечения им пациентов в России. Крупная международная программа клинических исследований AFFINITY продемонстрировала высокую эффективность препарата в контроле кровотечений, а также благоприятный профиль его безопасности, а анализ результатов применения препарата в российской популяции продемонстрировал, что они полностью соответствуют общемировым.

Ключевые слова: гемофилия, кровотечение, артропатия, качество жизни, фактор свертывания VIII, лонноктоког альфа.

Для цитирования: Косинова М. В. Одноцепочечный рекомбинантный фактор свертывания VIII (лоноктоког альфа): опыт применения в России // Лечащий Врач. 2022; 2 (25): 49-53. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.008

Single-chain recombinant clotting factor VIII (lonoctocog alfa): clinical experience in Russia

Marina V. Kosinova, mvkosinova@yandex.ru

State Autonomous Healthcare Institution Kuzbass clinical hospital named by S. V. Belyaev; 24 Kuznetsky Ave., Kemerovo, 650992, Russia

Abstract. Despite significant progress in haemophilia treatment, achieved in Russia recently, number of unmet medical needs still exist in routine clinical practice. Particularly, the annual bleeding rates are still high, leading to frequent development of synovitis and haemophilic arthropathy, resulting in chronic pain and impaired joint motility. Thus, the quality of life of patients with haemophilia is not optimal. One of potential approaches to improve the situation could be more wide use in routine clinical practice recombinant clotting factors with extended half-life. According to modern clinical guidelines on haemophilia treatment, such products could potentially significantly decrease number of infusions for prophylactic therapy without decrease in efficacy of haemostasis control or keeping the same infusion frequency could increase the clotting factors activity, improving the patient's protection from bleeds. Thus, use of recombinant clotting factors with extended half-life can increase the patient's compliance to treatment and the results of therapy. One of such molecules is single-chain recombinant clotting factor VIII (lonoctocog alfa). The modification of this molecule leads to improvement of its stability and affinity to von Willebrand factor, allowing to increase the intervals between infusion up to 2-3 times per week for all age groups. This article describes the clinical trial program of lonoctocog alfa and summarize the results of its use among haemophilia patients in Russia. Large international clinical program AFFINITY has demonstrated high efficacy and favorable safety profile of lonoctocog alfa and the analysis of Russian patient's treatment results demonstrated, that they are in line with such results worldwide.

Keywords: haemophilia, bleeding, arthropathy, quality of life, clotting factor VIII, lonoctocog alfa.

For citation: Kosinova M. V. Single-chain recombinant clotting factor VIII (lonoctocog alfa): clinical experience in Russia // Lechaschi Vrach. 2022; 2 (25): 49-53. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.008

Гемофилия А — врожденное нарушение плазменного гемостаза, развивающееся в результате дефицита или отсутствия фактора свертывания крови VIII [1].

Гемофилия относится к орфанным заболеваниям [2], однако число пациентов, которым выставлен этот диагноз в России, достаточно велико: регистр больных гемофилией на 25 октября 2018 г. содержал сведения о 7 433 пациентах, из которых гемофилия А была выявлена у 6 525 человек [3].

Гемофилия представляет собой значительную медико-социальную проблему, так как при отсутствии эффективного контроля за кровотечениями и возникновении рецидивирующих гемартрозов приводит сначала к развитию хронических синовитов, а впоследствии и гемофилической артропатии. Гемофилическая артропатия проявляется остеопорозом, истончением и потерей суставного хряща, болевым синдромом, контрактурами, мышечной атрофией, деформацией сустава, что существенно снижает качество жизни пациентов с гемофилией, возможности социальной адаптации, а также работоспособность, вплоть до инвалидизации [1].

Несмотря на существенный прогресс в лечении гемофилии А в последние годы и на достаточно большое разнообразие доступных препаратов фактора свертывания крови VIII (FVIII), как плазматических, так и рекомбинантных, эпидемиологические исследования по изучению состояния здоровья пациентов с гемофилией в России показывают, что в реальной клинической практике сохраняются серьезные нерешенные проблемы. Так, по данным российского исследования с анкетированием, у большинства пациентов с гемофилией контроль кровотечений не достигался: доля лиц, не имевших кровотечений за последний месяц, составила всего 21,1%, а количество эпизодов спонтанных кровоизлияний за последний месяц — 2,59 (медиана — 2) [4].

Недостаточный контроль кровотечений приводит и к существенному ухудшению состояния здоровья: по данным опроса, доля пациентов без проблем с передвижением в пространстве составляла 44,8%; с повседневной активностью — 46,0%; не чувствующих боли и дискомфорта — всего 20,3% [4]. Также отсутствие контроля за кровотечениями ведет и к развитию осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата, которые в группе пациентов с гемофилией очень распространены: по данным опроса, 75% больных гемофилией испытывали острую боль, связанную с кровоизлияниями в крупные суставы; 39% страдали от хронической суставной боли, которая длилась более полугода; 33% оценивали боль, которую они испытывали за последние сутки, как выраженной интенсивности. Эти данные сопоставимы с результатами тестирования онкологических больных [5].

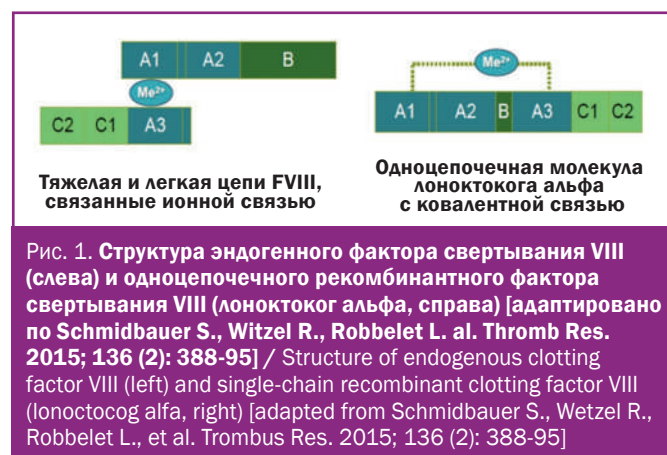
Такие результаты лечения частично могут быть объяснены тем, что применение заместительной терапии препаратами FVIII в профилактическом режиме связано с необходимостью частых внутривенных инфузий, что

не может не сказаться на приверженности пациентов. Так, по данным анализа, в России около 33% пациентов нарушают назначенный им профилактический режим введения препаратов [6]. Основными причинами этого являются частые инфузии и мнение пациентов, что нарушение режима не приведет к развитию кровотечений [6]. Это подтверждается и результатами международного опроса пациентов с гемофилией, согласно которому 59,5% опрошенных хотели бы перейти на терапию препаратом с увеличенным периодом полувыведения, при этом в 87,1% случаев причиной для переключения была названа именно возможность увеличить интервал дозирования [7].

Таким образом, в клинической практике России сохраняется существенная медицинская потребность в улучшении контроля кровотечений и более эффективной профилактике осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата у пациентов с гемофилией.

Одноцепочечный рекомбинантный фактор свертывания VIII (лоноктоког альфа) — расширение возможностей терапии гемофилии А

В последней версии рекомендаций Всемирной федерации гемофилии [8] особое место уделено обсуждению потенциальной роли рекомбинантных препаратов FVIII с увеличенным периодом полувыведения. В частности, в этом документе отмечено, что препараты FVIII с увеличенным периодом полувыведения продемонстрировали свою эффективность как для профилактики, так и для купирования кровотечений. После перевода на такие препараты обычно требуется меньшая частота инфузий в режиме профилактики, хотя возможно и сохранение частоты введений для достижения большей активности фактора VIII и, соответственно, большей защиты от кровотечений. Относительно безопасности использования препаратов данной группы отмечается, что после перевода на них у пациентов, ранее получавших терапию препаратами FVIII, не было отмечено повышения риска развития ингибиторов;



кроме того, на данный момент нет клинических данных о безопасности в пользу тех или иных препаратов с увеличенным периодом полувыведения в зависимости от способа модификации молекулы [8].

Одним из новых рекомбинантных препаратов FVIII с увеличенным периодом полувыведения является лоноктоког альфа (Афстила), зарегистрированный в России в мае 2021 г. Он представляет собой одноцепочечный рекомбинантный фактор свертывания VIII с усеченным В-доменом, который состоит из тяжелой и легкой цепей фактора VIII, связанных дополнительной ковалентной связью в один полипептидный белок (рис. 1), при активации тромбином неотличимый от эндогенного активированного фактора VIII [9]. Данный дизайн молекулы специально разработан для улучшения ее стабильности и повышения сродства к связыванию с фактором Виллебранда, что в совокупности привело к увеличению длительности действия препарата [9].

Особенности строения молекулы обеспечили препарату лоноктоког альфа более благоприятные фармакокинетические (ФК) свойства по сравнению с полноразмерным рекомбинантным фактором свертывания крови VIII (октоког альфа) [10]. В прямом сравнительном исследовании лоноктоког альфа продемонстрировал более длительный период полувыведения по сравнению с препаратом октоког альфа: 14,5 и 13,3 часа соответственно ($p = 0,0013$). Также

лоноктоког альфа по сравнению с препаратом октоког альфа характеризовался более низким клиренсом (2,64 и 3,68 мл/ч/кг соответственно, $p < 0,0001$), более длительным временем циркуляции (20,4 и 17,1 часа соответственно, $p < 0,0001$), большей площадью под кинетической кривой «концентрация — время» от момента введения препарата до бесконечности (AUC_{inf} 2090 и 1550 МЕ·ч/дл соответственно, $p < 0,0001$). Площадь под кинетической кривой «концентрация — время» для препарата лоноктоког альфа была приблизительно на 35% больше по сравнению с октокогом альфа [10].

Эти преимущества в фармакокинетических параметрах позволили увеличить интервал между инфузиями препарата лоноктоког альфа в режиме профилактики: для всех возрастных групп он составляет 2–3 раза в неделю [9].

Программа исследований препарата лоноктоког альфа: AFFINITY

Эффективность и безопасность препарата лоноктоког альфа у пациентов с гемофилией А изучались в крупной исследовательской программе AFFINITY, в которую было включено в общей сложности более 250 пациентов с гемофилией разного возраста. Программа состояла из исследования у взрослых и подростков [11], у детей младше 12 лет [12], а также продолженного исследования долговременной безопасности препарата, в том числе при применении у больных, ранее не получавших заместительную терапию (его результаты на данный момент не опубликованы).

В исследование у взрослых и подростков были включены в том числе пациенты из России. Далее представлено описание дизайна и результатов этого исследования, а также подробно описаны результаты терапии у пациентов, которые наблюдались на базе исследовательского центра в отделении гематологии Кузбасской клинической больницы им. С. В. Беляева.

Исследование было многоцентровым, открытым, нерандомизированным, 1/3 фазы и состояло из нескольких последовательных частей (рис. 2) [11].

Первая часть исследования предполагала сравнение фармакокинетики препарата лоноктоког альфа с препаратом октоког альфа при однократном введении у 27 пациентов.

Вторая часть включала клиническую оценку эффективности и безопасности длительного применения препарата лоноктоког альфа в режиме «по требованию» (для остановки развившихся кровотечений) и в режиме профилактики с различными интервалами введения у пациентов, ранее включенных в часть 1.

Третья часть включала клиническую оценку эффективности и безопасности длительного применения препарата лоноктоког альфа в режиме «по требованию» и в режиме профилактики с различными интервалами введения в более широкой группе — у 148 пациентов. В этой группе также проводилось изучение фармакокинетики препарата: при первом введении (у 64 пациентов) и при повторном введении через 3 или 6 месяцев (30 пациентов).

Также 13 пациентов, включенных в части 2 и 3 исследования, были включены в подысследование эффективности препарата лоноктоког альфа в контроле кровотечений при хирургических вмешательствах.



Рис. 2. Схема исследования фармакокинетики, эффективности и безопасности препарата лоноктоког альфа у пациентов старше 12 лет, rFVIII — рекомбинантный препарат фактора свертывания VIII [адаптировано по Mahlangu J., Kuliczkowski K., Karim F. et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia // A. Blood. 2016; 128 (5): 630-637 и Stasyshyn O., Djambas K., Iosava G. et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial // J Thromb Haemost. 2017; 15 (4): 636-644] / Plan of clinical trial on pharmacokinetic, efficacy and safety of onocotocog alfa in patients older than 12 years [adapted from Mahlangu J., Kuliczkowski K., Karim F. et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia // A. Blood. 2016; 128 (5): 630-637 and Stasyshyn O., Djambas K., Iosava G. et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial // J Thromb Haemost. 2017; 15 (4): 636-644]

Исследование закончили 173 пациента, из них 27 получали препарат в режиме «по требованию», 146 больных получали препарат в режиме профилактики. Режим дозирования препарата в исследовании был приближен к реальной клинической практике лечения гемофилии: частота инфузий препарата и дозировки на одну инфузию не были жестко регламентированы протоколом, а определялись решением лечащего врача с учетом особенностей пациента. В конце исследования 79 пациентов получали препарат в режиме 3 раза в неделю, 47 — 2 раза в неделю, 20 — в других режимах. Средний возраст пациентов составил 29,5 лет, вес — 74,6 кг [11].

В общей сложности пациенты получали лечение препаратом лонктоког альфа в течение 14 306 дней введения, при этом 120 пациентов получали препарат в течение ≥ 50 дней введения, а 52 пациента — в течение ≥ 100 дней введения. Медиана наблюдения составила 7,2 месяца.

Первичными критериями оценки эффективности служили: годовая частота спонтанных кровотечений (ГЧСК) и эффективность гемостаза при контроле эпизодов кровотечения и при оперативном вмешательстве (оценивалась исследователями по четырехбалльной шкале). Вторичными критериями оценки эффективности служили годовая частота кровотечений (ГЧК) для общего количества кровотечений и количество инфузий препарата, необходимое для достижения гемостаза.

У пациентов, получавших препарат в режиме профилактики, в общей группе доля пациентов с отсутствием кровотечений составила 43%; медиана ГЧСК — 0,00 (Q1; Q3: 0,0; 2,4); медиана ГЧК — 1,14 (Q1; Q3: 0,0; 4,2). При этом показатели эффективности препарата лонктоког альфа в профилактике кровотечений при различных интервалах введения (2 или 3 раза в неделю) были сопоставимы. Медиана ГЧСК для режимов 2 и 3 раза в неделю составила 0,0 (Q1; Q3: 0,0; 1,1) и 0,0 (Q1; Q3: 0,0; 3,6) соответственно. Медиана ГЧК для режимов 2 и 3 раза в неделю составила 0,0 (Q1; Q3: 0,0; 3,3) и 1,93 (Q1; Q3: 0,0; 4,9) соответственно. Медианы дозировки препарата на инфузию при различных интервалах дозирования также были сопоставимы: в режиме 2 раза в неделю медиана составила 35 МЕ/кг, 3 раза в неделю — 30 МЕ/кг на инфузию. Медиана потребления препарата в общей группе составила 4283 МЕ/кг в год; для пациентов, получавших препарат 3 раза в неделю, она составила 4514 МЕ/кг в год; для получавших 2 раза в неделю — 3974 МЕ/кг.

Гемостатическая эффективность препарата при лечении эпизодов кровотечения была оценена исследователями как превосходная или хорошая в 93,8% случаев из 835 оцененных эпизодов кровотечения. Эффективность препарата лонктоког альфа в контроле кровотечений при крупных хирургических вмешательствах была оценена исследователями как превосходная или хорошая в 100% случаев.

Ни у одного из участников не было выявлено образования ингибирующих антител к фактору VIII. Из 13 580 инфузий, для которых пациентами проводилась оценка переносимости, в 99,3% случаев не было зафиксировано локальных реакций. Из 174 пациентов, у которых оценивались нежелательные явления (НЯ), у 113 (64,9%) было отмечено в общей сложности 292 потенциально связанных с лечением НЯ, большинство из которых (77%) были клас-

сифицированы как легкие или средней тяжести. Только у 7,5% пациентов НЯ были расценены как связанные с исследуемым препаратом. Ни один из пациентов не выбыл из исследования вследствие развития НЯ. Тремя наиболее частыми НЯ были назофарингит, артралгия и головная боль.

По результатам исследования его авторы пришли к заключению, что у взрослых и подростков с тяжелой гемофилией А препарат лонктоког альфа продемонстрировал отличную гемостатическую эффективность в контроле кровотечений при крупных хирургических вмешательствах и при лечении эпизодов кровотечения, низкую годовую частоту кровотечений при применении в режиме профилактики и благоприятный профиль безопасности [11].

Применение препарата лонктоког альфа в России: опыт отделения гематологии Кузбасской клинической больницы им. С. В. Беляева

На базе отделения гематологии Кузбасской клинической больницы им. С. В. Беляева (г. Кемерово, главный исследователь — зав. отделением гематологии М. В. Косинова) в клиническую программу AFFINITY в общей сложности были включены 8 пациентов, 6 из которых полностью прошли период наблюдения в рамках исследования.

Возраст пациентов варьировал в диапазоне от 25 до 47 лет и в среднем составил 35 лет. Вес пациентов варьировал от 46 до 86 килограммов, в среднем — 70 килограммов. Рост находился в пределах от 156 до 176 сантиметров, в среднем — 168 сантиметров. Индекс массы тела варьировал от 19,1 до 29,8 кг/м², а в среднем составил 24,5 кг/м².

До включения в исследование все пациенты получали заместительную терапию в режиме профилактики плазматическими препаратами фактора свертывания VIII. После включения в исследование пациенты были переведены на профилактическую терапию препаратом лонктоког альфа (Афстила): 7 пациентов получали инфузии препарата в 3 раза в неделю, 1 пациент — через день. Большинству пациентов препарат назначался в дозировке 30 МЕ/кг, одному больному — 20 МЕ/кг и еще одному — 27 МЕ/кг. У двоих пациентов в ходе исследования по решению лечащего врача дозировки были изменены: с 20 до 22 МЕ/кг и с 30 до 23 МЕ/кг.

Эффективность препарата в российской популяции пациентов была достаточно высока. В ходе лечения только у одного больного возникло одно травматическое кровотечение за период наблюдения в 142 дня. Не было отмечено ни одного спонтанного кровотечения, а также ни одного кровоизлияния в суставы.

В ходе исследования препарат продемонстрировал хороший профиль безопасности — ни у одного пациента не было отмечено нежелательных явлений, в том числе связанных с препаратом. Также ни у одного пациента не было отмечено образования ингибирующих антител к фактору свертывания VIII.

Таким образом, результаты применения препарата лонктоког альфа в реальной клинической практике в России полностью соответствовали общемировым результатам исследовательской программы AFFINITY и подтвердили

высокую степень эффективности и безопасности препарата в лечении пациентов с гемофилией А.

Заключение

На данный момент в реальной клинической практике лечения гемофилии А в России сохраняется ряд нерешенных проблем, которые обуславливают потребность в новых лекарственных препаратах фактора VIII с увеличенным периодом полувыведения. К таким препаратам, в частности, относится лоноктоког альфа, который характеризуется повышенной стабильностью и сродством к связыванию с фактором Виллебранда, что позволяет увеличить интервал между инфузиями в режиме профилактики для всех возрастных групп пациентов до 2-3 раз в неделю. Высокая эффективность в контроле кровотечений и благоприятный профиль безопасности препарата лоноктоког альфа были подтверждены в крупной международной исследовательской программе AFFINITY, в которой участвовали и пациенты из России. Анализ результатов применения препарата в российской популяции продемонстрировал, что они полностью соответствуют общемировым. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Рубрикатор клинических рекомендаций. Клинические рекомендации. Гемофилия. ID: 127. 2018. Электронный ресурс: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/127_1 (дата обращения 05.10.2021).
[Rubricator of clinical recommendations. Clinical guidelines. Hemophilia. ID: 127. 2018. Elektronnyy resurs: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/127_1 (data obrashcheniya 05.10.2021).]
2. Перечень редких (орфанных) заболеваний. Сайт Министерства здравоохранения РФ. Электронный ресурс: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy> (дата обращения 15.12.2021).
[List of rare (orphan) diseases. Website of the Ministry of Health of the Russian Federation. Elektronnyy resurs: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy> (data obrashcheniye 15.12.2021).]
3. Зозуля Н. И., Чернов В. М., Тарасова И. С., Румянцев А. Г. Нерешенные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии в России // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019; 6 (2): 48-53.
[Zozulya N. I., Chernov V. M., Tarasova I. S., Rumyantsev A. G. Unresolved issues of medical care for patients with inhibitory form of hemophilia in Russia // Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii. 2019; 6 (2): 48-53.]
4. Воробьев П. А., Краснова Л. С., Воробьев А. П. и соавт. Эпидемиология, экономика и качество жизни больных с гемофилией в России в 2007-2017 гг.: результаты применения стандартизации в терапии // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2018; 9-10: 15-34.
[Vorob'yov P. A., Krasnova L. S., Vorob'yov A. P. i soavt. Epidemiology, economics and quality of life of patients with hemophilia in Russia in 2007-2017: results of standardization in therapy // Problemy standartizatsii v zdavookhraneni. 2018; 9-10: 15-34.]
5. Левченко О. К., Берсенева Е. А. Особенности организации медицинской помощи при болевом синдроме у пациентов гематологического профиля // Вестник современной клинической медицины. 2017; 10 (3): 24-30.
[Levchenko O. K., Berseneva Ye. A. Features of the organization of medical care for pain in patients with hematological profile // Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2017; 10 (3): 24-30.]
6. Жарков П. А. Современные возможности заместительной терапии и профилактики гемофилии А у детей // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2021; 100 (2): 182-187.
[Zharkov P. A. Modern possibilities of replacement therapy and prevention of hemophilia A in children // Pediatriya im. G. N. Speranskogo. 2021; 100 (2): 182-187.]
7. Von Mackensen S., Kalnins W., Krucker J. et al. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates // Haemophilia. 2017; 23: 566-574.
8. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A. et al on behalf of the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition // Haemophilia. 2020; 26 (Suppl 6): 1-158.
9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата АФСТИЛА®, ЛП-006975, дата регистрации 26.04.2021. [Электронный ресурс: Государственный реестр лекарственных средств, https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=736bdfca-a83b-4446-b275-ec601ac107b5&t=, доступ от 20.12.2021].
[Instructions for medical use of the drug AFSTYLA®, ЛП-006975, registration date 26.04.2021. [Elektronnyy resurs: Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv, https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=736bdfca-a83b-4446-b275-ec601ac107b5&t=, dostup ot 20.12.2021].]
10. Klamroth R., Simpson M., von Depka-Prondzinski M. et al. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate) in patients with severe haemophilia A // Haemophilia. 2016; 22: 730-738.
11. Mahlangu J., Kuliczowski K., Karim F. et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A // Blood. 2016; 128 (5): 630-637.
12. Stasyshyn O., Djambas K., Iosava G. et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial // J ThrombHaemost. 2017; 15 (4): 636-644.

Сведения об авторе:

Косинова Марина Владимировна, главный гематолог Кемеровской области, заместитель главного врача по терапевтической службе, заведующая отделением гематологии и химиотерапии, Государственное автономное учреждение здравоохранения Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева; 650992, Россия, Кемерово, пр. Кузнецкий, 24; mvkosinova@yandex.ru

Information about the author:

Marina V. Kosinova, Chief hematologist of the Kemerovo region, Deputy Chief Physician for Therapeutic Service, Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of the State Autonomous Healthcare Institution Kuzbass clinical hospital named by S. V. Belyaev; 24 Kuznetsky Ave., Kemerovo, 650992, Russia; mvkosinova@yandex.ru

Клинические и эпидемиологические особенности врожденного буллезного эпидермолиза в Республике Дагестан

К. М. Гаджимурадова¹, ORCID: 0000-0001-8101-1665, gadzhimuradova.kamilla@mail.ru

М. А. Иванова², ORCID: 0000-0002-7714-7970, maisa961@mail.ru

М. Н. Гаджимурадов¹, ORCID: 0000-0002-3663-3235, gabenu@mail.ru

С. Н. Алиева³, ORCID: 0000-0003-0363-225, salihat-72@yandex.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367012, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, 17

³ Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан Республиканский кожно-венерологический диспансер; 367027, Россия, Махачкала, ул. Санитарная, 53

Резюме. Врожденный буллезный эпидермолиз относится к орфанным (редким – не более 10 случаев на 100 000 населения) заболеваниям. В РФ показатель его распространенности в 2016 г. составлял 3,9 на 1 миллион населения. С целью исследования клинико-генетических особенностей и распространенности врожденного буллезного эпидермолиза и семейного анамнеза больных с данным диагнозом в Дагестане была изучена клиническая картина, особенности течения и семейный анамнез 127 пациентов, верифицирован тип и субтип заболевания. У 12 пациентов методом полноэкзомного секвенирования ДНК подтверждена генетическая природа врожденного буллезного эпидермолиза. По степени тяжести течения заболевания пациенты распределены в четыре группы. Большинство из них составили группу с легкой и средней тяжестью: простой врожденный буллезный эпидермолиз Вебера – Коккейна – 53 (41,73 ± 4,38%, n = 127) и простой герпетиформный Доулинга – Меара – 11 (8,66 ± 2,5%, n = 127), доминантный дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз – 3 (2,36 ± 1,35%, n = 127) и рецессивный генерализованный немутулирующий дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз – 1 (0,79 ± 0,79%, n = 127), пограничный врожденный буллезный эпидермолиз – 8 (6,3 ± 2,16%, n = 127), а также синдром Киндлера – 1 (0,79 ± 0,79%, n = 127). Пациенты с генерализованным рецессивным дистрофическим врожденным буллезным эпидермолизом вошли в группу тяжелого либо очень тяжелого течения – 7 (5,51 ± 2,07%, n = 127) и 21 (16,54 ± 3,32%, n = 127) соответственно. Более половины заболевших ВБЭ в Дагестане (63,78 ± 4,26%) составили дети, среди взрослых до 6,3 ± 2,16% были в возрасте от 56 до 63 лет, что требовало дифференцированного подхода к ведению пациентов. У большинства больных рецессивным дистрофическим врожденным буллезным эпидермолизом и пограничным врожденным буллезным эпидермолизом установлены близкородственные браки родителей, что являлось наиболее характерным для 12 районов республики. **Ключевые слова:** врожденный буллезный эпидермолиз, тип и субтип, распространенность, ДНК-исследование, близкородственный брак.

Для цитирования: Гаджимурадова К. М., Иванова М. А., Гаджимурадов М. Н., Алиева С. Н. Клинические и эпидемиологические особенности врожденного буллезного эпидермолиза в Республике Дагестан // Лечащий Врач. 2022; 2 (25): 54-63. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.009

Clinical and epidemiological features of congenital epidermolysis bullosa in the Republic of Dagestan

Kamilla M. Gadzhimuradova¹, ORCID: 0000-0001-8101-1665, gadzhimuradova.kamilla@mail.ru

Maisa A. Ivanova², ORCID: 0000-0002-7714-7970, maisa961@mail.ru

Marat N. Gadzhimuradov¹, ORCID: 0000-0002-3663-3235, gabenu@mail.ru

Salikhat N. Alieva³, ORCID: 0000-0003-0363-225, salihat-72@yandex.ru

¹ Federal State Budgetary General Educational Institution of the Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367012, Russia

² Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Department of Healthcare; 17 Leninsky Prospekt, Moscow, 119071, Russia

³ State budgetary institution of the Republic of Dagestan Republican skin and venereal clinic; 53 Sanitary Street, Makhachkala, 367027, Russia

Abstract. Congenital epidermolysis bullosa refers to orphan (rare — no more than 10 cases per 100,000 population) diseases. In the Russian Federation, its prevalence rate in 2016 was 3,9 per 1 million population. The objective was to study the clinical and genetic characteristics, prevalence, and family history of congenital epidermolysis bullosa patients in the Republic of Dagestan. The clinical picture, features of the course and family history of 127 patients with the diagnosis of congenital epidermolysis bullosa living in the Republic of Dagestan were studied, and the type and subtype of the disease were verified. In 12 patients, the genetic nature of congenital epidermolysis bullosa was confirmed by full-exomal DNA sequencing. According to the severity of congenital epidermolysis bullosa, patients were divided into four groups. Most of them were in the group with mild to moderate severity: Weber — Cockayne congenital epidermolysis bullosa — 53 (41,73 ± 4,38%, n = 127) and Dowling — Mear herpetiform — 11 (8,66 ± 2,5%, n = 127), dominant dystrophic congenital epidermolysis bullosa — 3 (2,36 ± 1,35%, n = 127) and recessive generalized non — mutating dystrophic congenital epidermolysis bullosa — 1 (0,79 ± 0,79%, n = 127), borderline dystrophic congenital epidermolysis bullosa — 8 (6,3 ± 2,16%, n = 127), and Kindler syndrome — 1 (0,79 ± 0,79%, n = 127). Patients with generalized recessive dystrophic congenital epidermolysis bullosa were included in the group with severe or very severe course — 7 (5,51 ± 2,07%, n = 127) and 21 (16,54 ± 3,32%, n = 127), respectively. More than half of the cases of congenital epidermolysis bullosa in the Republic of Dagestan (63,78 ± 4,26%) were children, up to 6,3 ± 2,16% were aged from 56 to 63 years, which required a differentiated approach in their management. The majority of patients with recessive dystrophic congenital epidermolysis bullosa and borderline dystrophic congenital epidermolysis bullosa had closely related parental marriages, which was most typical for 12 districts of the Republic.

Keywords: congenital epidermolysis bullosa, type and subtype, prevalence, DNA-research, closely related marriage.

For citation: Gadzhimuradova K. M., Ivanova M. A., Gadzhimuradov M. N., Alieva S. N. Clinical and epidemiological features of congenital epidermolysis bullosa in the Republic of Dagestan // *Lechaschi Vrach*. 2022; 2 (25) 54-63. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.009

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) входит в группу гетерогенных редких генодерматозов с развитием пузырей на участках травмирования кожи и слизистых оболочек. Этиопатогенезом всех форм заболевания является мутация генов, кодирующих структурные белки кератиноцитов и базальной мембраны. В последующем отсутствие продукции или снижение экспрессии этих белков приводит к нарушению межклеточных связей, разделению структур в эпидермисе или на уровне эпидермально-дермального соединения [1, 2].

В настоящее время различают четыре типа ВБЭ, при которых пузыри образуются на разном уровне кожи: простой (ПВБЭ), дистрофический (ДВБЭ), пограничный (ПгрВБЭ) и синдром Киндлера [3].

ВБЭ относится к орфанным (редким — не более 10 случаев на 100 000 населения) заболеваниям [4]. В РФ показатель его распространенности в 2016 г. был на уровне 3,9 на 1 миллион населения [5].

Диагноз ВБЭ преимущественно основан на фенотипических данных. При наличии типичных проявлений верификация типа и субтипа ВБЭ — несложная задача. Однако атипичные проявления, отсутствие заболевания в семье и период новорожденности затрудняют идентификацию заболевания. В этих случаях диспансерное наблюдение позволяет выявлять дополнительные клинические признаки ВБЭ, а проведение лабораторно-инструментальных методов исследования — установить тип и подтип ВБЭ [6]. С этой целью используют ДНК-диагностику, иммунофлюоресцентное антигенное картирование и электронную микроскопию [1, 7].

Целью настоящего исследования было изучить клинико-генетические особенности, распространенность ВБЭ и семейный анамнез пациентов с данным диагнозом в Республике Дагестан.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в Центре ВБЭ ГБУ РД РКВД. В 2020 г. обследованы 127 пациентов с диагнозом

ВБЭ. При анализе исследуемой группы придерживались номенклатуры болезней в соответствии с МКБ-10 с указанием типа ВБЭ: простой — супрабазальный (летальный акантолитический, поверхностный, отсутствие белка плакофилина-1) и базальный (локализованный Вебера — Коккейна, генерализованный Кебнера, генерализованный герпетиформный Доулинга — Меара) (Q81.0), дистрофический — доминантный Коккейна — Турена, рецессивный Аллопо — Сименса (Q81.2), пограничный — не-Херлитца, Херлитца и с атрезией пилоруса (Q81.1), другой (синдром Киндлера) (Q81.8), неуточненный (Q81.9). При верификации субтипа использовали классификацию, отраженную в Федеральных клинических рекомендациях [8, 9] и методических рекомендациях Департамента здравоохранения города Москвы [10].

Молекулярно-генетическое исследование проводилось 12 пациентам в Москве в центре генетики и репродуктивной медицины «Генетико», а также в ЗАО «Геноаналитика». Исследования выполнялись по полноэкзомному секвенированию ДНК человека (секвенирование кодирующих частей и сайтов сплайсинга генов человека, более 20 000 генов) с клинической интерпретацией данных (мутаций в генах *KRT5*, *KRT14*, *LAMB3*, *LAMA3*, *LAMC2*, *COL17A1*, *MMPI*, *ITGB4*, *ITGA6*, *PLEC1*, *PKP1*, *DSP*, *KIND1*, *COL7A1*, *DST*, *EXPH5*, *ITGA3*) для подтверждения генетической природы заболевания «буллезный эпидермолиз». Геномная ДНК выделялась методом лизиса клеток с последующей очисткой на стекловолоконных фильтрах (реактивы QIAamp DNA Mini Kit, Qiagen), а затем использовалась для приготовления геномных библиотек для массового параллельного секвенирования (KAPA Library Preparation Kit, Illumina, Roche). Из полученных библиотек методом гибридизации отбирались только те участки ДНК, которые соответствуют экзонам генов и сайтам сплайсинга (Sure Select All Exon V7, Agilent). Далее определялась их нуклеотидная последовательность на секвенаторе (HiSeq 1500, Illumina; реактивы HiSeq Rapid SBS Kit v2). Полученные чтения были картированы

на кодирующие районы генома человека. Затем проводился поиск однонуклеотидных полиморфизмов и малых (до 50 нуклеотидов) инсерций и делеций.

Обработка данных секвенирования проводилась с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание чтений на референсную последовательность генома человека (*GRCh37/hg19*), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и их фильтрацию по качеству, а также аннотацию по транскриптам из базы RefSeq. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки здоровых добровольцев проектов «1000 геномов», Exome Aggregation Consortium (Консорциум по агрегации экзома) и Genome Aggregation Database (База данных по агрегации генома). Координаты

мутаций указаны в соответствии с референсной сборкой генома человека *GRCh37/hg19*.

База данных болезней и клинической значимости мутаций OMIM содержит только известные и описанные в научной литературе на момент проведения исследования гены. Некоторые кодирующие последовательности могут быть прочитаны с недостаточным покрытием. Метод не гарантирует обнаружения мутаций в интронных областях вне сайтов сплайсинга и определения цис/транс положения пар гетерозиготных мутаций. Метод не предназначен для выявления инсерций и делеций длиной более 50 нуклеотидов; анализа вариаций длины повторов (в том числе экспансии триплетов); оценки уровня метилирования; обнаружения хромосомных перестро-

Клинические типы и субтипы ВБЭ, степень тяжести их течения и BEBS, n = 127 [таблица составлена авторами] / Clinical types and subtypes of congenital epidermolysis bullosa, severity of their course and BEBS, n = 127 [table compiled by the authors]

Таблица 1

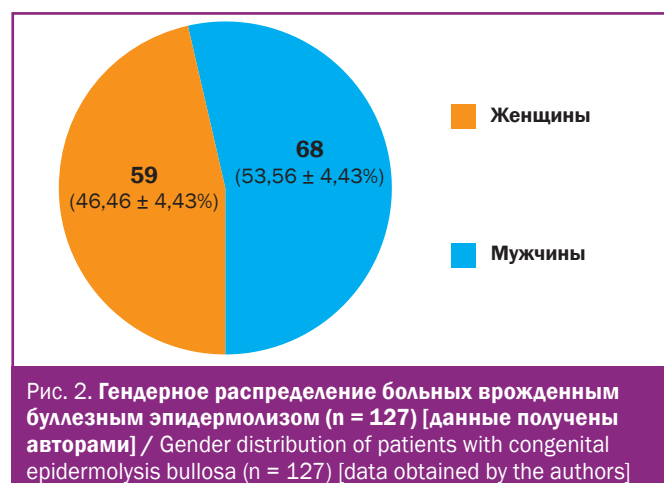
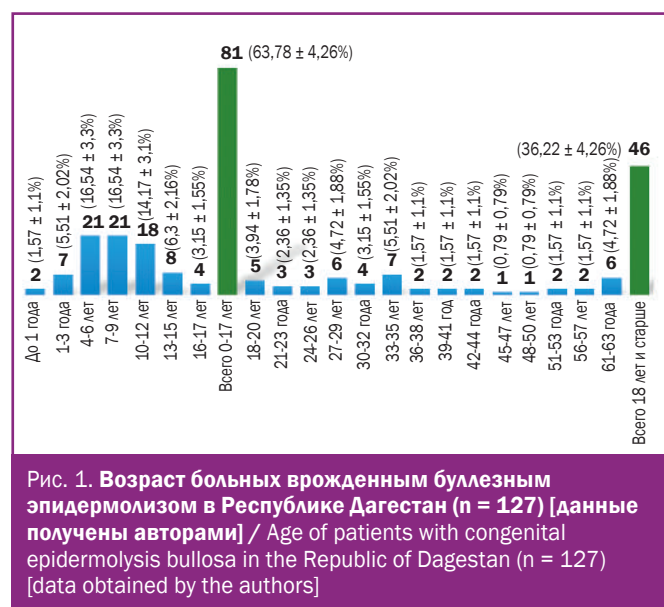
Тип, субтип ВБЭ, n = 127			Количество, человек (%)	Степень тяжести течения ВБЭ			
				Легкая (диапазон BEBS до 10,0)	Средняя (диапазон BEBS от 10,1 до 25,0)	Тяжелая (диапазон BEBS от 25,1 до 45,0)	Очень тяжелая (диапазон BEBS от 45,1 и выше)
Простой БЭ		Простой локализованный Вебера — Коккейна	53 (41,73 ± 4,38%)	52 (40,94 ± 4,36%)	1 (0,79 ± 0,79%)		
		Генерализованный Кебнера	19 (14,96 ± 3,17%)	17 (13,39 ± 3,02%)	2 (1,57 ± 1,1%)		
		Герпетиформный Доулинга — Меара	12 (9,45 ± 2,6%)	3 (2,36 ± 1,35%)	8 (6,3 ± 2,16%)	1 (0,79 ± 0,79%)	
		Итого	84 (66,14 ± 4,2%)	72 (56,7 ± 4,4%)	11 (8,66 ± 2,5%)	1 (0,79 ± 0,79%)	
Дистрофический ВБЭ	Доминантный ВБЭ	Коккейна — Турена	3 (2,36 ± 1,35%)	1 (0,79 ± 0,79%)	1 (0,79 ± 0,79%)	1 (0,79 ± 0,79%)	
		Пазини	1 (0,79 ± 0,79%)		1 (0,79 ± 0,79%)		
		Всего	4 (3,15 ± 1,55%)	1 (0,79 ± 0,79%)	2 (1,57 ± 1,1%)	1 (0,79 ± 0,79%)	
	Рецессивный ВБЭ	Генерализованный рецессивный	28 (22,05 ± 3,68%)			7 (5,51 ± 2,07%)	21 (16,54 ± 3,32%)
		Генерализованный не мутирующий	1 (0,79 ± 0,79%)		1 (0,79 ± 0,79%)		
		Всего	29 (22,83 ± 3,72%)		1 (0,79 ± 0,79%)	7 (5,51 ± 2,02%)	21 (16,54 ± 3,32%)
	Итого		33 (26,0 ± 3,9%)	1 (0,79 ± 0,79%)	3 (2,36 ± 1,35%)	8 (6,3 ± 2,16%)	21 (16,54 ± 3,32%)
Пограничный ВБЭ		Пограничный генерализованный не-Херлитца (нелетальный)	3 (2,36 ± 1,35%)	1 (0,79 ± 0,79%)	2 (1,57 ± 1,1%)		
		Пограничный локализованный не-Херлитца	5 (3,94 ± 1,73%)	1 (0,79 ± 0,79%)	4 (3,15 ± 1,55%)		
		Итого	8 (6,3 ± 2,16%)	2 (1,57 ± 1,1%)	6 (4,72 ± 1,88%)		
Синдром Киндлера			1 (0,79 ± 0,79%)		1 (0,79 ± 0,79%)		
Неуточненный БЭ			1 (0,79 ± 0,79%)	1 (0,79 ± 0,79%)			
Итого			127 (100%)	76 (59,84 ± 4,35%)	21 (16,54 ± 3,32%)	9 (7,09 ± 2,28%)	21 (16,54 ± 3,32%)

ек и полиплоидий; исследования мутаций в состоянии мозаицизма.

Результаты секвенирования интерпретировались в контексте клинической картины и семейной истории.

Результаты и обсуждение

Пациенты были распределены на 4 группы в соответствии со степенью тяжести ВБЭ, оценка которой проводилась с помощью Бирмингемского индекса тяжести БЭ (Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score [BEBS]) и по общей сумме баллов из 11 параметров (площадь поражения кожи, ногтей, полости рта, глаз, гортани, пищевода, рубцевание, рак кожи, хроническая рана, алопеция, недостаточность питания) [11]. Тип и субтип пациента с ВБЭ автоматически не определяют степень тяжести его заболевания. Так, в 2009 г. С. Moss и соавт. на 97 пациентах определяли средний показатель Бирмингемского индекса для клинических форм ВБЭ, но диапазон расхождения был очень широкий. Например, при рецессивном дистрофическом ВБЭ он составлял от 4,3 до 69,0, при среднем показателе – 22,9 ($n = 23$) [11]. Мы определили ориентировочные диапазоны этого индекса для 4 степеней тяжести ВБЭ, проанализировав материалы 127 пациентов. К легкой степени тяжести течения ВБЭ отнесли пациентов с показателем



BEBS – 10,0 и ниже. К средней – BEBS 10,1-25,0. Для тяжелой установлен диапазон 25,1-45,0 и очень тяжелой – BEBS 45,1 и выше. Актуальную для этой работы информацию мы фиксировали в разработанной анкете больного ВБЭ. Исходя из показателей BEBS, 127 пациентов с верифицированным типом и субтипом ВБЭ были распределены нами по степени тяжести его течения (табл. 1). К легкой степени тяжести течения ВБЭ нами были отнесены 76 ($59,84 \pm 4,35\%$, $n = 127$) пациентов, средней и очень тяжелой – по 21 ($16,54 \pm 3,32\%$, $n = 127$) пациенту, тяжелой – 9 ($7,09 \pm 2,28\%$, $n = 127$) человек. Нами были верифицированы субтипы ВБЭ и распределены по степени тяжести заболевания (табл. 1). Следует отметить, что преобладали пациенты с ПВБЭ ($66,14 \pm 4,2\%$; 84 человека, $n = 127$). Данную группу составили 53 ($63,1 \pm 5,26\%$, $n = 84$) больных простым локализованным ВБЭ Вебера – Коккейна, 19 ($22,62 \pm 4,56\%$, $n = 84$) – генерализованным простым ВБЭ Кебнера и 12 ($14,29 \pm 3,82\%$, $n = 84$) – простым герпетиформным ВБЭ Доулинга – Меара. У пациентов с ПВБЭ чаще отмечалось легкое течение заболевания – 72 ($85,71 \pm 3,82\%$, $n = 84$) человека, в то время как при простом герпетиформном ВБЭ Доулинга – Меара большая часть больных имели среднюю и тяжелую степень поражения – 9 ($75,0 \pm 12,5\%$, $n = 12$). В этой связи пациенты с раннего детства нуждались в пристальном профилактическом уходе за кожей.

Удельный вес ДВБЭ составил $26,0 \pm 3,9\%$ (33 человека, $n = 127$), из которых 4 ($12,12 \pm 5,68\%$, $n = 33$) были с доминантной формой: 3 ($9,1 \pm 5,0\%$, $n = 33$) случая доминантного дистрофического БЭ Коккейна – Турена, 1 ($3,03 \pm 2,98\%$, $n = 33$) – буллезного эпидермолиза Пазини. Еще у 29 ($87,88 \pm 5,68\%$, $n = 33$) человек выявлена рецессивная форма заболевания: 28 ($84,85 \pm 6,24\%$, $n = 33$) случаев генерализованного рецессивного дистрофического БЭ Аллопо – Сименса, 1 ($3,03 \pm 2,98\%$, $n = 33$) – генерализованного немутилирующего дистрофического БЭ.

Пациенты с доминантным ДВБЭ имели индекс тяжести состояния BEBS преимущественно средней степени — 2 ($6,06 \pm 4,15\%$, $n = 33$) человека и по 1 ($3,03 \pm 2,98\%$, $n = 33$) с легкой и тяжелой степенью, в то время как в группе рецессивного ДВБЭ $84,85 \pm 6,24\%$ пациентов (все 28 больных генерализованным рецессивным ДВБЭ, $n = 33$) имели тяжелое и очень тяжелое течение. При этом у пациента с немутилирующей формой генерализованного рецессивного ДВБЭ заболевание протекало со средней степенью тяжести. Таким образом, судя по совокупности осложнений и сопутствующей патологии, наиболее тяжелой формой является генерализованный рецессивный ДВБЭ, который требует систематического

диспансерного наблюдения и лечения у смежных специалистов.

Пограничный ВБЭ выявлен у 8 ($6,3 \pm 2,16\%$, $n = 127$) человек в двух субтипах — генерализованный не-Херлитца и локализованный не-Херлитца, отнесенных нами к группам с легкой и средней степенью тяжести. Синдром Киндлера с 17,75 балла также включен в группу средней степени тяжести (табл. 1).

Возраст пациентов находился в диапазоне от 0 до 63 лет (рис. 1): $63,78 \pm 4,26\%$ (81 человек, $n = 127$) из них были 0-17 лет, а $36,22 \pm 4,26\%$ (46 человек, $n = 127$) — 18 лет и старше. В первой группе отмечался высокий удельный вес детей дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного (7-9 лет)

Таблица 2

Семейный анамнез больных ВБЭ, $n = 127$ [таблица составлена авторами] / Family history of patients with congenital epidermolysis bullosa, $n = 127$ [table compiled by the authors]

Тип, субтип ВБЭ			Брак близкородственный									
			Да					Нет				
			Наследственность отягощена			Наслед- ствен- ность не отяго- щена	Всего	Наследственность отягощена		Наслед- ствен- ность не отяго- щена	Всего	
			У 1 родителя		У 2 ро- дите- лей			У 1 родителя				
			Отец	Мать				Отец	Мать			
Простой ВБЭ	Локализованный Вебера — Коккейна		4 (3,15 ± 1,55%)	5 (3,94 ± 1,7%)	6 (4,72 ± 1,88%)	12 (9,45 ± 2,6%)	26 (20,47 ± 3,58%)	20 (15,75 ± 3,23%)	4 (3,15 ± 1,55%)		3 (2,36 ± 1,35%)	27 (21,26 ± 3,63%)
	Генерализованный Кебнера		4 (3,15 ± 1,55%)	2 (1,57 ± 1,1%)		1 (0,79 ± 0,79%)	7 (5,51 ± 2,02%)	2 (1,57 ± 1,1%)	2 (1,57 ± 1,1%)		8 (6,3 ± 2,16%)	12 (9,45 ± 2,6%)
	Герпетиформный Доулинга — Меара				3 (2,36 ± 1,35%)	2 (1,57 ± 1,1%)	5 (3,94 ± 1,73%)		2 (1,57 ± 1,1%)		5 (3,94 ± 1,73%)	7 (5,51 ± 2,02%)
	Итого		38 (29,92 ± 4,06%)					46 (36,22 ± 4,26%)				
Дистро- фиче- ский БЭ	Доминант- ный ДВБЭ	Коккейна — Турена							1 (0,79 ± 0,79%)		2 (1,57 ± 1,1%)	3 (2,36 ± 1,35%)
		Пазини						1 (0,79 ± 0,79%)				1 (0,79 ± 0,79%)
		Всего			4 (3,15 ± 1,55%)							
	Рецессив- ный ДВБЭ	Генерали- зованный БЭ			2 (1,57 ± 1,1%)	16 (12,6 ± 2,94%)	18 (14,17 ± 3,09%)	2 (1,57 ± 1,1%)	2 (1,57 ± 1,1%)		6 (4,72 ± 1,89%)	10 (7,87 ± 2,39%)
		Генерали- зованный немутили- рующий БЭ									1 (0,79 ± 0,79%)	1 (0,79 ± 0,79%)
		Всего	18 (14,17 ± 3,09%)					11 (8,66 ± 2,5%)				
	Итого		18 (14,17 ± 3,09%)					15 (11,81 ± 2,86%)				
Погра- ничный БЭ	Пограничный генерализованный не-Херлитца (нелетальный)					3 (2,36 ± 1,35%)	3 (2,36 ± 1,35%)					
	Пограничный локализованный не-Херлитца		1 (0,79 ± 0,79%)			2 (1,57 ± 1,1%)	3 (2,36 ± 1,35%)				2 (1,57 ± 1,1%)	2 (1,57 ± 1,1%)
	Итого		6(4,72 ± 1,88%)					2 (1,57 ± 1,1%)				
Синдром Киндлера											1 (0,79 ± 0,79%)	1 (0,79 ± 0,79%)
Неуточненный БЭ		1 (0,79 ± 0,79%)					1 (0,79 ± 0,79%)					
Итого, n = 127		63 (49,61 ± 4,44%)					64 (50,39 ± 4,44%)					

Результаты молекулярно-генетического исследования [таблица составлена авторами] / Results of molecular genetic research [table compiled by the authors]

Таблица 3

Семейный анамнез больных ВБЭ, n = 127	Клинический диагноз	Ген	Положение в геноме (GRCh37/hg19) Идентификатор мутации в dbSN	Замена нуклеотида, состояние	Замена аминокислоты	Транскрипторный № экзона	Частота аллеля, %*	Классификация патогенности**
1. А.М.М., 09.06.2008 г.р., мужской	Дистрофический рецессивный БЭ	COL7A1	chr3:48623653 rs н/д	c.3577delG гомозигота	p.A1193fs*72	NM_000094.3; 27-й экзон	Нет данных	Вероятно патогенный
2. А.А.Ю., 06.11.2007 г.р., женский	Дистрофический рецессивный БЭ	COL7A1	chr3:48623653 rs н/д	c.3577delG гомозигота	p.A1193fs*72	NM_000094.3; 27-й экзон	Нет данных	Вероятно патогенный
3. А.М.А., 01.08.2016 г.р., женский	Дистрофический рецессивный БЭ	COL7A1	48604152 rs н/д	c.8245G>A гомозигота	p.G2749R	NM_000094.3; 111-й экзон	0,0014	Патогенный [CM960417]
		KRT5	52911412 rs н/д	c.1054C>T гетерозигота	p.R352C	NM_000424.3; 5-й экзон	0,0039	Патогенный [CM062801]
4. А.Р.А., 25.06.2013 г.р., мужской	Простой генерализованный БЭ Кебнера	KRT5	chr12:52911483 rs57142010	c.983A>G	p.D328G	NM_000424.3; 5-й экзон	Нет данных	Вероятно патогенный
		EXPH5	chr11:108384054 rs201103369	c.2180C>A	p.P727H	NM_015065.2; 6-й экзон	0	Неопределенного значения
5. А.Н.Т., 19.12.2009 г.р., женский	Дистрофический рецессивный БЭ	COL7A1	chr3:g.48623654 del rs н/д	c.3577del гомозигота	p.A1193LeufsTer72	ENST0000328333.8; 27-й экзон	0	Вероятно патогенный
6. Д.М.О., 10.04.2001 г.р., мужской	Дистрофический рецессивный БЭ	COL7A1	chr3:48629817 rs н/д	c.1054_1060delGGTGCCA гомозигота	p.G352fs*5	NM_000094.3; 8-й экзон	Нет данных	Вероятно патогенный
		LAMC2	chr1:183190055 rs138266625	c.599C>A гетерозигота	p.A200E	NM_005562.2; 5-й экзон	0,08	Неопределенного значения
7. К.А.Р., 08.02.15 г.р., женский	Дистрофический рецессивный БЭ	COL7A1	48623653 rs н/д	c.3577del гомозигота	p.A1193Lfs*72	120120 NM_000094.3; 27-й экзон	Нет данных	Вероятно патогенный
8. М.А.М., 03.03.2018 г.р., женский	Дистрофический рецессивный БЭ	COL7A1	48605051 rs н/д	c.8002G>C гомозигота	48605051 rs н/д	NM_000094.3 108-й экзон	Нет данных	Вероятно патогенный
9. М.И.М., 03.03.2018 г.р., мужской	Дистрофический рецессивный БЭ	COL7A1	48605051 rs н/д	c.8002G>C гомозигота	48605051 rs нет данных	NM_000094.3; 108-й экзон	Нет данных	Вероятно патогенный
10. М.Ф.М., 01.08.2016 г.р., женский	Дистрофический рецессивный БЭ	COL7A1	chr3:g.48623654 del rs н/д	c.3577del гомозигота	p.A1193LeufsTer72	ENST00000328333.8; 27-й экзон	0	Вероятно патогенный
11. З.Р.Д., 27.05.2006 г.р., женский	Дистрофический рецессивный БЭ	COL7A1	48621756 rs н/д	c.4172dup гомозигота	p.AG1392Rfa*10	NM_000094.3; 36-й экзон	Нет данных	Патогенный
12. С.У.А., 16.12.2015 г.р., женский	Пограничный БЭ локализованный (не-Херлитца)	LAMB3	209798999_209799000	c.1969_1970 dup гомозигота	p.L658Pfs*50	NM_0000228.2; 14-й экзон	Нет данных	Вероятно патогенный

Примечание. * Частоты аллелей приведены по базам данных секвенирования здоровых добровольцев «1000 геномов» (1000G), Exome Aggregation Consortium (ExAC, выборка более 60 000 человек) и Genome Aggregation Database (genom AD, выборка более 138 000 человек).

** Проанализировано по влиянию на структуру и функцию белка, эволюционную консервативность позиции, клинический статус, частоту встречаемости и тип наследования соответствующего гена и классифицировано в одну из пяти категорий (патогенные варианты, вероятно патогенные варианты, варианты неопределенного значения, вероятно безвредные варианты, безвредные варианты) согласно Профессиональной базе мутаций генов человека (Human Gene Mutation Database Professional, HGMD professional).

возраста — по $16,54 \pm 3,3\%$ (21 ребенок, $n = 127$), а также $14,17 \pm 3,1\%$ (18 детей, $n = 127$) среднего школьного возраста (10–12 лет). Для предупреждения осложнений и коррекции лечебно-профилактических мероприятий педиатры и дерматовенерологи медицинской комиссии Центра ВБЭ ГБУ РД «РКВД» (далее Центр) для данных возрастных групп необходимо организовать комплекс исследований и консультаций смежных специалистов. Обобщив заключения членов комиссии, для них следует разработать рекомендации по формированию здорового образа жизни, питанию, физической активности, профилактике травматизации кожи, медицинской реабилитации. Пациентам должна оказываться медико-санитарная помощь с учетом возрастных особенностей. Так, 8 пожилым пациентам ($6,3 \pm 2,16\%$, $n = 127$; 56–63 года) требуется особый подход с учетом возрастных особенностей. По гендерным признакам различий практически не выявлено (мужчины — $53,54 \pm 4,43\%$, женщины — $46,46 \pm 4,43\%$) (рис. 2).

В результате исследования 12 пациентам ($9,45 \pm 2,6\%$, $n = 127$) впервые установлен диагноз ВБЭ (рис. 3). 8 пациентов ($6,3 \pm 2,16\%$, $n = 127$) находились в возрасте 0–17 лет, из них 2 детей ($1,57 \pm 1,12\%$, $n = 127$) — первого года жизни. Среди больных старше 18 лет диагноз ВБЭ впервые установлен 2 пациентам ($1,57 \pm 1,12\%$, $n = 127$). Это указывает на упущения в организации профилактических осмотров и диспансеризации населения, а также на отсутствие настороженности дерматовенерологов и смежных специалистов в отношении ВБЭ. Учитывая, что заболеваемость данным генодерматозом в Дагестане наиболее высокая по сравнению с другими субъектами страны, необходимо проведение научно-образовательных мероприятий с привлечением профильных специалистов. Это позволит акцентировать внимание врачей-специалистов на манифестных особенностях заболевания и своевременно оказывать пациентам специализированную медицинскую помощь, рекомендовать лечебно-профилактические мероприятия и предоставлять изделия медицинского назначения за счет средств республиканского бюджета.

Поддерживающую терапию пациентам с ВБЭ необходимо начинать с появлением первых симптомов. Именно своевременная специализированная медицинская помощь необходима для профилактики тяжких и очень тяжких состояний: синдактилий, контрактур, обширных эрозивно-язвенных процессов кожи и слизистых оболочек. Следует отметить, что верификация диагноза ВБЭ в раннем детстве лишь на основании клинической картины является сложной задачей. Необходим тщательный анализ семейного анамнеза: при наличии у предков и родственников больного ВБЭ нужно с учетом родословной составить группу риска по этому заболеванию. Семейный анамнез исследуемой группы из 127 пациентов с ВБЭ представлен в табл. 2.

Среди пациентов с ВБЭ, наследуемым по аутосомно-доминантному типу, ПВБЭ (за исключением генерализованного ПВБЭ Кебнера) и доминантный ДВБЭ, группа с близкородственным браком родителей, составил 31 ($24,41 \pm 3,81\%$, $n = 127$) случай (все больные ПВБЭ, исключены 7 пациентов с генерализованным ВБЭ Кебнера) (табл. 2). Это меньше, чем в группе из 38 ($29,92 \pm 4,06\%$, $n = 127$) человек (34 с ПВБЭ, за исключением 8 с генерализованным ПВБЭ Кебнера и 4 — с доминантным ВБЭ), родители которых не состояли в родстве ($p > 0,05$).

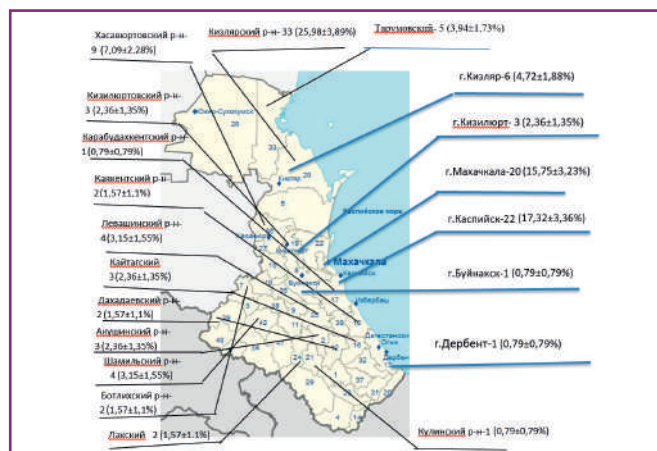


Рис. 4. Распределение больных врожденным буллезным эпидермолизом по административно-территориальным единицам Республики Дагестан (города и районы), число больных, %, при $n = 127$ [данные получены авторами] / Distribution of patients with congenital epidermolysis bullosa by administrative-territorial units of the Republic of Dagestan (cities and districts), number of patients in %, when $n = 127$ [data obtained by the authors]

Таким образом, близкое родство родителей у заболевших ВБЭ с аутосомно-доминантным типом наследования не превалировало. Обращает на себя внимание наличие среди них $34,78 \pm 5,73\%$ (24 человека, $n = 69$) пациентов, в анамнезе биологических родителей которых не наблюдался ВБЭ. Это, вероятно, связано с тем, что члены семьи просто не были обследованы. Исходя из изложенного, для точной верификации диагноза сибсы и близкие родственники подлежат клиническому обследованию и молекулярно-генетическому тестированию.

Следует отметить, что и при аутосомно-рецессивном генерализованном ПВБЭ Кебнера складывалась аналогичная картина: из 19 аналогичных пациентов у 7 ($36,48 \pm 11,06\%$, $n = 19$) родители состояли в родственном браке и являлись носителями патогенной мутации, а в 12 ($63,16 \pm 11,06\%$, $n = 19$) случаях родители детей, являясь гетерозиготами, не имели родственных связей ($p > 0,05$) и у 8 ($42,1 \pm 11,33\%$, $n = 19$) из них наследственность не была отягощена по ВБЭ. Следовательно, можно сделать вывод, что в популяции региона распространена рецессивная мутация в генах, кодирующих кератин 5 (*KRT 5*). Причем мутация гена, определяющего фенотип ВБЭ, регистрировалась у каждого 227-го жителя [12, 13], что и определяет манифестацию рецессивных форм ВБЭ у детей от клинически здоровых родителей. Этногеографическое распространение ВБЭ среди населения Дагестана характерно для шести административных районов — Кайтагский, Карабудахкентский, Кизлярский, Тарумовский, Хасавюртовский и Шамальский. Жители и выходцы из них при вступлении в брак подлежат медико-генетическому консультированию и обследованию на наличие рецессивной мутации в генах, кодирующих кератин 5 (*KRT5*).

Две трети пациентов с рецессивным ДВБЭ и ПгрВБЭ (наследуются по аутосомно-рецессивному типу) были рождены в близкородственном браке — 24 ($64,86 \pm 7,85\%$, $n = 37$) человека. У 21 ($87,5 \pm 16,6\%$, $n = 24$) из них в семейном анамнезе ВБЭ не отмечен. Следовательно, именно генетическое родство пробандов могло вызвать феноти-

пическое проявление заболевания. В связи с этим дети, родившиеся в подобных семьях, были отнесены в группу риска по рецессивному ДВБЭ и ПгрВБЭ. Учитывая тяжелое течение данных форм ВБЭ, дети подлежат диспансерному наблюдению дерматовенерологом и педиатром.

Нами установлено, что у 35 ($27,56 \pm 3,96\%$, $n = 127$) пациентов ВБЭ был по отцовской линии и более половины таких случаев приходилось на простой локализованный ВБЭ Вебера–Коккейна – 20 ($15,75 \pm 3,23\%$, $n = 127$) человек. У 18 ($14,17 \pm 3,09\%$, $n = 127$) пациентов заболевание наследовалось по материнской линии, а у 11 ($8,66 \pm 2,5\%$, $n = 127$) имелся ВБЭ в анамнезе обоих родителей. В то же время установлено, что все родители детей из последней группы находились в близкородственном браке.

Для идентификации клинического диагноза 13 пациентам проводились дополнительные методы лабораторного исследования. Двенадцати пациентам проведен генетический анализ крови методом ДНК-диагностики, одному – методом иммунофлюоресцентного антигенного картирования исследован биоптат кожи. У всех пациентов по клинико-анамнестическим данным установлен предварительный диагноз, что облегчило поиск генетической мутации. На сегодняшний день все известные мутации в генах, ассоциированные с тем или иным фенотипом ВБЭ, отражены в международной базе «Менделеевское наследие у человека» (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM). Так, для ПВБЭ характерны мутации в нескольких генах: *EXPH5* [14], *DST (BPAG1)* [15], *ITGA6* [16], *ITGB4* [17], *TGM5* [18], *PLEC* [19], *PKP* [20], *KRT5/KRT14* [21], *DSP* [22], *CDSN* [23], *CHST8* [24], *JUP* [25]. При ДВБЭ отмечается мутация в одном гене – *COL7A1* [26], а при ПгрВБЭ – в генах *CD151* [27], *LAMA3/LAMB3/LAMC2* [28], *COL17A1* [29], *ITGA3* [30], *ITGA6/ITGB4* [31], *BP180*, *BPAG2* [32]. Мутация в гене *FERMT1* [33] вызывает клиническую манифестацию синдрома Киндлера [2]. Результаты молекулярно-генетического исследования 12 пациентов с ВБЭ представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, методом полноэкзомного секвенирования у 10 пациентов выявлена мутация в гене *COL7A1*. По влиянию на синтез полнофункционального белка в 2 случаях ($16,67 \pm 10,76\%$, $n = 12$) она расценивалась как патогенная мутация и в 8 ($66,67 \pm 13,61\%$, $n = 12$) – как вероятно патогенная. Согласно международной базе данных «Менделеевское наследие у человека» (OMIM), подобные мутации описаны у пациентов с ДВБЭ. У одного из пациентов с ДВБЭ выявлена еще и мутация гена *KPT5* в экзоне 5, которая ранее описана при ПВБЭ, у другого – мутация прослеживалась в гене *LAMC2*, которая расценена как вариант с неизвестной клинической значимостью. К той же категории отнесли одну из мутаций в гене *EXPH5* у пациента с простым генерализованным ВБЭ Кебнера. Обнаружена у него мутация и в гене *KPT5*, которая в научной литературе [36] названа вероятной причиной развития ПВБЭ. С учетом полученных результатов, клинической картины и семейного анамнеза у пациента был верифицирован ПВБЭ Кебнера.

Пациент с ПгрВБЭ локализованным (не-Херлитца), вероятно, имел патогенную мутацию в 14-м экзоне гена *LAMB3*, описанную в базе данных OMIM у пациентов с ПгрВБЭ и наследуемую по аутосомно-рецессивному типу.

Одной пациентке К.А.А., 28.01.2013 г.р., с диагнозом «простой локализованный ВБЭ Вебера – Коккейна» проведено исследование биоптата кожи, взятого из области наиболее частого появления пузырей, методом имму-

нофлюоресцентного антигенного картирования (ИКА). В представленном материале наблюдались нарушения в характере распределения антител к цитокератину 14-го типа – свечение антител к нему определяется в виде крупных гранул вдоль дермо-эпидермальной границы, а также в виде единичных гранул в межклеточных промежутках эпидермиса, без формирования структуры «сетки» (в коже здоровых лиц свечение антител к цитокератину 14-го типа выявляется в межклеточных промежутках эпидермиса с формированием структуры «сетки», наиболее выражено свечение вокруг базальных кератиноцитов). Локализация и характер распределения остальных антител (α -3, β -3 и γ -2 цепей ламинина, кератинов 5 и 14, коллагена VII и XVII типов, α -6 и β -4 интегринов, десмоплакина, плектина, киндлина-1, плакофилина) в представленном материале соответствуют таковым в коже здоровых лиц. В заключении указано, что выявленные при ИКА изменения (нарушение экспрессии цитокератина 14-го типа) соответствуют простому типу ВБЭ.

Распределение пациентов с ВБЭ по административно-территориальным единицам республиканского значения Дагестана, в которые входит 41 район (в составе одного из них находится 1 участок) и 10 городов, представлено на рис. 4.

Данные рис. 4 свидетельствуют о том, что высокий удельный вес ВБЭ зафиксирован в Махачкале и Каспийске ($15,75 \pm 3,23\%$ и $17,32 \pm 3,36\%$ соответственно, при $n = 127$) и Кизлярском районе – $25,98 \pm 3,89\%$ ($n = 127$), где, как и в Тарумовском районе, пациенты с ВБЭ являются выходцами из других районов горной и северной части Республики Дагестан. Преимущественно выходцы из следующих 12 районов республики являются носителями генетических мутаций, ассоциированных с тем или иным фенотипом ВБЭ: Акушинский, Ботлихский, Дахадаевский, Кайтагский, Карабудакентский, Каякентский, Кизилюртовский, Кулинский, Лакский, Левашинский, Хасавюртовский, Шамильский. В то же время практически нет пациентов с ВБЭ в южной части Дагестана. Уроженцам вышеуказанных районов при вступлении в брак необходима консультация генетика, а дети, родившиеся в данных семьях, подлежат диспансерному наблюдению у дерматовенеролога и педиатра. Это позволит в более ранние сроки выявить проявления ВБЭ и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия, позволяющие повысить качество жизни пациентов.

Заключение

Нами проведен анализ 127 пациентов с ВБЭ, которые с учетом степени тяжести течения заболевания были распределены в 4 группы. У большинства из них оно протекало в легкой и средней степени тяжести: ПВБЭ Вебера – Коккейна – у 53 ($41,73 \pm 4,38\%$, $n = 127$) и герпетиформный ВБЭ Доулинга – Меара – у 11 ($8,66 \pm 2,5\%$, $n = 127$), доминантный ДВБЭ – у 3 ($2,36 \pm 1,35\%$, $n = 127$) и рецессивный ДВБЭ генерализованный немутилирующий – у 1 ($0,79 \pm 0,79\%$, $n = 127$), ПгрВБЭ – у 8 ($6,3 \pm 2,16\%$, $n = 127$), а также синдром Киндлера – у 1 ($0,79 \pm 0,79\%$, $n = 127$). Развитие тяжелых мультиорганных поражений было не характерно. В процессе диспансерного наблюдения проводятся в основном профилактические мероприятия: предупреждение травматизации кожи, обучение ухаживающих лиц принципам деликатного обращения с кожей больного, создание для пациентов безопасных условий пребывания

в доме, необходимость избегать перегрева кожи и соблюдать гигиену полости рта. Несоблюдение этих рекомендаций приводило к увеличению объема поражения кожи и слизистых оболочек, инфицированию ран, контактно-аллергическому дерматиту, гипергрануляции (при ПгрВБЭ) и как следствие — к более тяжелому течению. Установлено, что при герпетическом ПВБЭ Доулинга — Меара 9 ($75,0 \pm 12,5\%$, $n = 12$) из 12 пациентов имели среднюю и тяжелую степень тяжести, в связи с чем были включены в группу риска по развитию тяжелых мультиорганных осложнений, поскольку нуждались в индивидуальном подборе наружных средств и гигиенических процедур при динамическом наблюдении.

Особого внимания требовали пациенты с генерализованным рецессивным ДВБЭ, включенные в группу с тяжелым либо очень тяжелым течением, — 7 ($5,51 \pm 2,07\%$, $n = 127$) и 21 ($16,54 \pm 3,32\%$, $n = 127$) соответственно, которые нуждались в диспансерном наблюдении.

Наше исследование показало, что более половины заболевших ВБЭ в Республике Дагестан составили дети ($63,78 \pm 4,26\%$), на возрастную группу от 56 до 63 лет приходилось 6,3 $\pm$ 2,16% заболевших.

Нами установлено, что у большей части пациентов с рецессивным ДВБЭ и ПгрВБЭ родители состояли в близкородственном браке, что могло спровоцировать манифестацию генодерматоза. Предупреждение близкородственных браков является мерой профилактики генетических мутаций, что особенно характерно для 12 административных районов Дагестана.

Результаты полноэкзомного секвенирования генов, основанные на фенотипе и семейном анамнезе, позволяют верифицировать тип и субтип ВБЭ, составить прогноз течения заболевания и просчитать вероятность его манифестации у sibсов. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Файнаи Д.-Дж., Хинтера Х. Буллезный эпидермолиз / Пер. с англ. под ред. Коталевской Ю. Ю. М.: Издательство «Практика», 2014. 358 с. [Fainai D.-Dzh., Khintera Kh. Bulleznyy ehpidermoliz. [Epidermolysis bullosa] Perevod s angliiskogo pod redaktsiei Kotalevskoi Yu.Yu. M.: Izdatel'sto «Praktika», 2014. 358 p. (In Russ.)]
2. Мурашкин Н. Н., Намазова-Баранова Л. С. Буллезный эпидермолиз. Рук-во для врачей. М.: издательство «ПедиатрЪ», 2019. 444 с. [Murashkin N. N., Namazova-Baranova L. S. Bulleznyy ehpidermoliz. Ruk-vo dlya vrachei. [Epidermolysis bullosa. Manual for doctors] M.: Izdatel'sto «Pediatr», 2019. 444 p. (In Russ.)]
3. Fine J. D., Bruckner-Tuderman L., Eady R. A. et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification // J Am Acad Dermatol. 2014; 70 (6): 1103-1126. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.01.903.
4. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (редакция от 31.07.2020 г.). [Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ (as amended on June 25, 2012) «On the Basics of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation».]
5. Кубанов А. А., Карамова А. Э., Чикин В. В., Богданова Е. В., Мончаковская Е. С. Эпидемиология и состояние оказания медицинской помощи больным врожденным буллезным эпидермолизом в Российской Федерации // Вестник Российской академии медицинских наук. 2018; 73 (6): 420-430. [Kubanov A. A., Karamova A. A., Chikin V. V., Bogdanova E. V., Monchakovskaya E. S. Epidemiologiya i sostoyanie okazaniya meditsinskoi pomoshchi bolnym vrozhdennym bulleznyy epidermolizom v Rossiiskoi Federatsii [Epidemiology and Providing of Healthcare for Patients with Inherited Epidermolysis Bullosa in the Russian Federation] // Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. 2018; 73 (6): 420-430. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vramn980>.
6. Махнева Н. В. К вопросу диагностики и лечения врожденного буллезного эпидермолиза // Успехи современного естествознания. 2011; 12: 41-43. [Makhneva N. V. K voprosu diagnostiki i lecheniya vrozhdennogo bulleznogo ehpidermoliza [On the diagnosis and treatment of congenital epidermolysis bullosa] // Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2011; 12: 41-43. (In Russ.)]
7. Кубанов А. А., Карамова А. Э., Мончаковская Е. С. Врожденный буллезный эпидермолиз: современные методы диагностики и терапии. Перспективы регенеративной медицины // Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (1): 10-17. [Kubanov A. A., Karamova A. Je., Monchakovskaja E. S. Vrozhdennyj bulleznyj jepidermoliz: sovremennyye metody diagnostiki i terapii. Perspektivy regenerativnoy mediciny [Congenital epidermolysis bullosa: modern methods of diagnosis and therapy. Prospects for regenerative medicine] // Vestnik dermatologii i venerologii. 2020; 96 (1): 10-17. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25208/vdv551-2020-96-1-10-17>.
8. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с врожденным буллезным эпидермолизом. Главный внештатный специалист педиатр Минздрава России Академик РАН А. А. Баранов. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. М., 2015. 47 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s vrozhdennym bulleznyy ehpidermolizom. Glavnyi vneshstatnyi spetsialist pediater Minzdrava Rossii Akademik RAN A. A. Baranov. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, Soyuz pediatrov Rossii. [Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with congenital epidermolysis bullosa. Chief freelance specialist pediatrician of the Ministry of Health of Russia Academician of the Russian Academy of Sciences A. A. Baranov. Ministry of Health of the Russian Federation, Union of Pediatricians of Russia] M., 2015. 47 p. (In Russ.)]
9. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных врожденным буллезным эпидермолизом / Альбанова В. И., Карамова А. Э., Чикин В. В., Рахматулина М. Р. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М., 2015. 24 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh vrozhdennym bulleznyy ehpidermolizom [Federal clinical guidelines for the management of patients with congenital epidermolysis bullosa] / Al'banova V. I., Karamova A. E., Chikin V. V., Rakhmatulina M. R. Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. M., 2015. 24 p. (In Russ.)]
10. Методические рекомендации № 100 «Врожденный буллезный эпидермолиз». Департамент здравоохранения города Москвы / Н. Н. Потеекаев, О. В. Жуков, А. Н. Львов, О. В. Поршина и другие. М., 2018. 45 с. [Metodicheskie rekomendatsii № 100 «Vrozhdennyi bulleznyy ehpidermoliz». Departament zdravookhraneniya goroda Moskvy [Methodical recommendations No. 100 «Congenital epidermolysis bullosa». Moscow City Health Department] N. N. Potekaev, O. V. Zhukov, A. N. L'vov, O. V. Porshina i drugie. M., 2018. 45 p. (In Russ.)]
11. Moss C., Wong A., Davies P. The Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score: development and validation // Br J Dermatol. 2009; 160 (5): 1057-1065. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09041.x>.
12. Fine J. D. Inherited epidermolysis bullosa: past, present and future // Ann NY Acad Sci. 2010; 1194: 213-222. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05463.x>.
13. Sawamura O., Nakano H., Matsuzaki V. Overview of epidermolysis bullosa // J Dermatol. 2010; 37 (3): 214-219. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00800.x>.

14. Liu L., Mellerio J. E., Martinez A. E. Mutations in EXPH5 result in autosomal recessive inherited skin fragility // *Br J Dermatol.* 2014; 170: 196-199. <https://doi.org/10.1111/bjd.12723>.
15. Groves R. W., Liu L., Dopping-Hepenstal P. J. A homozygous nonsense mutation within the dystonin gene coding for the coiled-coil domain of the epithelial isoform of BPAG1 underlies a new subtype of autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex // *J Invest Dermatol.* 2010; 130: 1551-1557. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.19>.
16. Ruzzi L., Gagnoux-Palacios L., Belli S., et al. A homozygous mutation in the integrin alpha 6 gene in junctional epidermolysis bullosa // *J Clin Invest.* 1997; 99: 2826-2831. <https://doi.org/10.1172/jci119474>.
17. Vidal F., Aberdam A. D., Christiano A. M. Integrin b 4 mutations associated with junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia // *Nat Genet.* 1995; 10: 229-234. <https://doi.org/10.1038/ng0695-229>.
18. Kiritsi D., Cosgarea I., Franzke C.-W. Acral peeling skin syndrome with TGM5 gene mutations may resemble epidermolysis bullosa simplex in young individuals // *J Invest Dermatol.* 2010; 130: 1741-1746. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.23>.
19. McLean W. H., Pulkkinen L., Smith F. J. Loss of plectin causes epidermolysis bullosa with muscular dystrophy: cDNA cloning and genomic organization // *Genes Dev.* 1996; 10: 1724-1735. <https://doi.org/10.1101/gad.10.14.1724>.
20. McGrath J. A. A novel genodermatosis caused by mutations in plakophilin 1, a structural component of desmosomes // *J Dermatol.* 1999; 26: 764-769. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1999.tb02089.x>.
21. Bolling M. C., Lemmink H. H., Jansen G. H. Mutations in KRT5 and KRT14 cause epidermolysis bullosa simplex in 75% of the patients // *Br J Dermatol.* 2011; 164: 637-644. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10146.x>.
22. Jonkman M. F., Pasmooij A. M., Pasmans S. G. Loss of desmoplakin tail causes lethal acantholytic epidermolysis bullosa // *Am J Hum Genet.* 2005; 77: 653-660. <https://doi.org/10.1086/496901>.
23. Ishida-Yamamoto A., Furio L., Igawa S. Inflammatory peeling skin syndrome caused by homozygous genomic deletion in the PSORS1 region encompassing the CDSN gene // *Exp Dermatol.* 2014; 23: 60-63. <https://doi.org/10.1111/exd.12292>.
24. Cabral R. M., Kurban M., Wajid M. Whole-exome sequencing in a single proband reveals a mutation in the CHST8 gene in autosomal recessive peeling skin syndrome // *Genomics.* 2012; 99: 202-208. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2012.01.005>.
25. Pigors M., Kiritsi D., Krumpelmann S. Lack of Plakoglobin leads to lethal congenital epidermolysis bullosa: a novel clinico-pathologic entity // *Hum Mol Genet.* 2011; 20: 1811-1819. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr064>.
26. Yuen W. Y., Pas H. H., Sinke R. J. Junctional epidermolysis bullosa of late onset explained by mutations in COL17A1 // *Br J Dermatol.* 2011; 164: 1280-1284. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10359.x>.
27. Crew K., Burton N., Kagan A. CD151, the first member of the tetraspanin (TM4) superfamily detected on erythrocytes, is essential for the correct assembly of human basement membranes in kidney and skin // *Blood.* 2004; 104: 2217-2223. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1512>.
28. Kiritsi D., Has C., Bruckner-Tuderman L. Laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa // *Cell Adh Migr.* 2013; 7: 135-141. <https://doi.org/10.4161/cam.22418>.
29. Pulkkinen L., Uitto J. Mutation analysis and molecular genetics of epidermolysis bullosa // *Matrix Biol.* 1999; 18 (1): 29-42. [https://doi.org/10.1016/s0945-053x\(98\)00005-5](https://doi.org/10.1016/s0945-053x(98)00005-5).
30. Has C., Sparta G., Kiritsi D. Integrin alpha3 mutations with kidney, lung, and skin disease // *N Engl J Med.* 2012; 366: 1508-1514. <https://doi.org/10.1056/nejmoa110813>.
31. Schumann H., Kiritsi D., Pigors M. Phenotypic spectrum of epidermolysis bullosa associated with alpha6beta4 integrin mutations // *Br J Dermatol.* 2013; 169: 115-124. <https://doi.org/10.1111/bjd.12317>.
32. Кубанов А. А., Альбанова В. И., Карамова А. Э., Чикин В. В. и др. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015; 3: 21-30.
- [Kubonov A. A., Al'banova V. I., Karamova A. Je., Chikin V. V. i dr. Rasprostranennost' vrozhdennogo bulleznogo epidermoliza u naselenija Rossiiskoi Federatsii [The prevalence of congenital epidermolysis bullosa in the population of the Russian Federation] *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2015; 3: 21-30. (In Russ.)]
33. Lai-Cheong J. E., McGrath J. A. Kindler syndrome // *Dermatol Clin.* 2010; 28: 119-124. <https://doi.org/10.1016/j.det.2009.10.013>.
34. Christiano A. M., Uitto J. Molecular diagnosis of inherited skin diseases: the paradigm of dystrophic epidermolysis bullosa // *Adv Dermatol.* 1996; 11: 199-213.
35. Yasukawa K., Sawamura D., Goto M., Nakamura H., Jung S.-Y., Kim S.-C., Shimizu H. Epidermolysis bullosa simplex in Japanese and Korean patients: genetic studies in 19 cases // *Br J Dermatol.* 2006; 155 (2): 313-317. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07285.x.
36. Li J.-G., Feng J., Xiao S.-X., Ai Y.-L., Wang J.-M., Peng Z.-H. A new mutation in the linker 12 domain of keratin 5 in a Chinese family with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex // *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29 (5): 539-541. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01565.x>.

Сведения об авторах:

Гаджимурадова Камилла Маратовна, студентка 6-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367012, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; gadzhimuradova.kamilla@mail.ru

Иванова Майса Афанасьевна, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отделения научно-прикладных методов исследования, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы, 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, 1; maisa961@mail.ru

Гаджимурадов Марат Нурмагомедович, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367012, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; gabenu@mail.ru

Алиева Салихат Назировна, руководитель Центра врожденного буллезного, Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан Республиканский кожно-венерологический диспансер; 367027, Россия, Махачкала, ул. Санитарная, 53; salihat-72@yandex.ru

Information about the authors:

Kamilla M. Gadzhimuradova, 6th year student of the Faculty of General Medicine at Federal State Budgetary General Educational Institution of the Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367012, Russia; gadzhimuradova.kamilla@mail.ru

Maisa A. Ivanova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Scientific and Applied Research Methods at Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Department of Healthcare; 17 Leninsky Prospekt, Moscow, 119071, Russia; maisa961@mail.ru

Marat N. Gadzhimuradov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Skin and Venereal Diseases at Federal State Budgetary General Educational Institution of the Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367012, Russia; gabenu@mail.ru

Salikhat N. Alieva, Head of State budgetary institution of the Republic of Dagestan Republican skin and venereal clinic; 53 Sanitary Street, Makhachkala, 367027, Russia; salihat-72@yandex.ru

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Гериатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра болезней старения ФДПО, Москва	Врачи специальностей «общая врачебная практика (семейная медицина)», «терапия»; при стаже работы по специальности «гериатрия» от 5 до 10 лет	21.02-29.07	5 мес
Болезни билиарной системы	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Врачи специальностей «гастроэнтерология», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «педиатрия», «терапия»	21.02-24.02	1 нед
Кардиология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Врачи специальностей «общая врачебная практика (семейная медицина)», «терапия»; при стаже работы по специальности «кардиология» от 5 до 10 лет	28.02-17.06	4 мес
Основы разработки и применения биомедицинских клеточных продуктов	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра клеточной биомедицины ФДПО, Москва	Врачи специальностей: «фундаментальная медицина», «клиническая медицина», «науки о здоровье и профилактическая медицина», «фармация»	28.03-08.04	1 мес
Дерматологические проявления COVID-19	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Врачи специальностей: «дерматовенерология», «акушерство и гинекология», «аллергология и иммунология», «анестезиология-реаниматология», «гастроэнтерология», «гематология», «детская кардиология», «онкология», «эндокринология», «клиническая лабораторная диагностика» «неврология», «нефрология», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «оториноларингология», «пульмонология», «рентгенология», «скорая медицинская помощь», «ультразвуковая диагностика», «фтизиатрия», «функциональная диагностика», «хирургия»	14.03-18.03	1 нед
Дерматовенерология	РМАНПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета, Москва	Дерматовенерологи	28.02-28.03	1 мес
Инфекционные болезни	РМАНПО, кафедра инфекционных болезней терапевтического факультета, Москва	Инфекционисты	21.02-22.03	1 мес
Кардиология	РМАНПО, кафедра кардиологии терапевтического факультета, Москва	Кардиологи	15.02-16.03	1 мес
Психиатрия	РМАНПО, кафедра психиатрии терапевтического факультета, Москва	Психиатры	15.02-16.03	1 мес
Бактериология	МГМУ, кафедра инфектологии и вирусологии ИПО, Москва	Бактериологи	04.04-29.04	3 нед
Внутренние болезни: состояние проблемы в эпоху COVID-19	МГМУ, кафедра терапии ИПО, Москва	Врачи лечебных специальностей	14.02-15.03	1 мес
Гастроэнтерология	МГМУ, кафедра терапии ИПО, Москва	Гастроэнтерологи	14.02-15.03	1 мес
Актуальные проблемы гнойной хирургии	МГМУ, кафедра хирургии ИПО, Москва	Хирурги	21.02-9.03	2 нед

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ШКОЛЫ НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕВМАТОЛОГИИ ИМЕНИ В.А. НАСОНОВОЙ»

03 февраля 2022 03 марта 2022 07 апреля 2022 12 мая 2022	Образовательный проект «АЗБУКА РЕВМАТОЛОГИИ»: • Выпуск №7 «Стопа», • Выпуск №8 «Шейный отдел позвоночника», • Выпуск №9 «Грудной отдел позвоночника», • Выпуск №10 «Поясничный отдел позвоночника и крестцово-подвздошные суставы»	Онлайн	ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой Сайт: www.rheumatolog.ru
---	--	--------	---

АФСТИЛА®

Лонноктоког альфа
(рекомбинантный FVIII, одноцепочечный)

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Для ранее леченных взрослых и детей с гемофилией А¹

Крепкие связи служат долго

АФСТИЛА®: Высокая аффинность к фактору Виллебранда.^{1,6}

Удлинённый период полувыведения.*⁷ Длительная защита от кровотечений^{2,3,8}

4,4%
ОСТАТОЧНАЯ
КОНЦЕНТРАЦИЯ FVIII
(при режиме введения
3 раза в неделю)⁸

1,9%
при режиме введения
2 раза в неделю⁸

0
КРОВОТЕЧЕНИЙ
(медиана ГЧск)²⁻³

во всех исследованных
выборках вне зависимости
от режима дозирования[†]

2
РАЗА
В НЕДЕЛЮ¹⁻³

индивидуализированный
режим дозирования:
2-3 раза в неделю

ГЧск — годовая частота спонтанных кровотечений
FVIII — фактор свертывания крови VIII
* по сравнению с октокогом альфа
‡ 2 или 3 раза в неделю

АФСТИЛА® — первый рекомбинантный FVIII с инновационной одноцепочечной структурой^{1,4,5}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АФСТИЛА®

Международное непатентованное наименование: лонноктоког альфа (фактор свертывания крови VIII человеческого одноцепочечный). **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения (в комплекте с растворителем вода для инъекций). **Состав:** лонноктоког альфа по 250 МЕ, 500 МЕ, 1000 МЕ, 1500 МЕ, 2000 МЕ, 2500 МЕ и 3000 МЕ на 1 флакон с лиофилизатом. **Показания к применению:** Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови VIII), ранее получавших заместительную терапию. Препарат АФСТИЛА® показан к применению во всех возрастных группах. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к лонноктокогу альфа или к любому из компонентов, входящих в состав препарата. Гиперчувствительность к белкам животного происхождения в анамнезе. **С осторожностью:** Клинических исследований эффективности и безопасности препарата АФСТИЛА® у пациентов в возрасте старше 65 лет не проводилось, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата АФСТИЛА® у таких пациентов. **Побочное действие:** Наиболее часто возникали следующие нежелательные реакции: гиперчувствительность, головокружение, парестезия, сыпь, повышение температуры тела. **Форма выпуска:** Леофилизат

для приготовления раствора для внутривенного введения по 250 МЕ, 500 МЕ или 1000 МЕ во флаконах вместимостью 6 мл или 1500 МЕ, 2000 МЕ, 2500 МЕ или 3000 МЕ во флаконах вместимостью 10 мл. По 1 флакону с лиофилизатом, 1 флакону с растворителем, 1 устройству для добавления растворителя со встроенным фильтром (Mix2Vial), и 1 картонной пачке с комплектом для внутривенного введения препарата с контролем первого вскрытия и инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия. **Условия хранения:** Хранить при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать. Допускается единовременное хранение при комнатной температуре до 25 °C в течение 3 месяцев в пределах срока годности, указанного на этикетке флакона и на картонной пачке. После изъятия препарата из холодильника не допускается его повторное хранение в холодильнике. Хранить флакон с препаратом в оригинальной упаковке для защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не применять по истечении срока годности. **ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АФСТИЛА® ПЕРЕД ЕГО НАЗНАЧЕНИЕМ.**

Список литературы: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата АФСТИЛА® от 26 апреля 2021 г. Регистрационный номер ЛП-006975. 2. Mahlangu J, Kuliczowski K, Abdul Karim F, et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase I/II multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood. 2016;128(5):630-637. 3. Stasyshyn O, Djambas Khayat C, losava G, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. J Thromb Haemost. 2017;15(4):636-644. 4. Schulte S. Pioneering designs for recombinant coagulation factors. Thromb Res. 2011;128(suppl 1):S9-S12. 5. Zollner SB, Raquet E, Muller-Cohrs J, et al. Preclinical efficacy and safety of rVIII-SingleChain (CSL627), a novel recombinant single-chain factor VIII. Thromb Res. 2013;132(2):280-287. 6. Zollner S, Raquet E, Claar P, et al. Non-clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of rVIII-SingleChain, a novel recombinant single-chain factor VIII. Thromb Res. 2014;134(1):125-131. 7. Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M, et al. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate®) in patients with severe hemophilia A. Haemophilia. 2016;22(5):730-738. 8. Zhang Y, Roberts J, Tortorici M, et al. Population pharmacokinetics of recombinant coagulation factor VIII-SingleChain in patients with severe hemophilia A. J Thromb Haemost. 2017;15(6):1106-1114.

Филиал ООО «Си Эс Эл Беринг Биотерапис ГмбХ»
125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 39, стр. 80
Эл. почта: info@russia@csllbehring.com
Тел.: +7 (495) 788-52-89

Реклама. RU5-AFS-0012, октябрь 2021 г.



Пентаса®
месалазин

Язвенный колит под контролем^{1,2}

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

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



Эффективная индукция и поддержание ремиссии язвенного колита

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

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

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

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

⁵ Инструкция по применению препарата Пентаса®.