

# Лечащий Врач

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 25 № 5-6 2022



**ГИНЕКОЛОГИЯ**

**ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ**

**ПЕДИАТРИЯ**

**НУТРИЦИОЛОГИЯ**

• Диагностика и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза • Дифференциальная диагностика новообразования придатков матки  
• Течение заболевания, акушерские и перинатальные исходы у беременных с COVID-19

• Влияние употребления алкоголя на течение дерматозов • Современное состояние проблемы розацеа • Ранние симптомы атопии как фактор реализации атопического марша • Современные возможности поддержания pH кожи средствами дерматокосметического ухода

• Альтернативное введение молочных смесей на основе козьего молока • Анализ состояния здоровья детей, рожденных после ЭКО • Гетерозиготные носители болезни Мак-Арда • Клинический случай экссудативного перикардита у ребенка после ЭКС

• Обучение персонала правилам кормления — обязательный аспект по преодолению постинсультной дисфагии • Дефицит железа и иммунитет: что нового?

## Актуальная тема

• Патогенез диареи у пациентов с COVID-19 и подходы к терапии  
• Классификация сахарного диабета: новый взгляд • Пациентка с высоким сердечно-сосудистым риском и псевдорезистентной артериальной гипертензией

Издается с 1998 года

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

ISSN 1560 5175



9 771560 517000

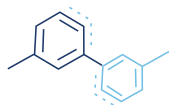
**Подписные индексы:**

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

# КАКИЕ БЫВАЮТ ПРЕМИАЛЬНЫЕ СМЕСИ?



**Адаптированный  
белковый состав** —  
обогащение ценнейшей  
сывороткой козьего молока

A2

КОЗЬЕ  
МОЛОКО

**Козье молоко**

для хорошей переносимости  
и легкого усвоения\*



**Пребиотики и пробиотики**

в помощь пищеварению  
и для поддержки иммунитета

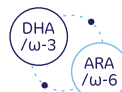
DIGEST<sup>®</sup>

**Жировой комплекс**  
для нормализации  
пищеварения

**26 витаминов  
и минералов**  
для роста  
и развития



**Мягкий  
сливочный вкус**  
для спокойного сна  
сытого малыша



**DHA И ARA**

для развития  
мозга и зрения



**5 нуклеотидов**  
для поддержки  
иммунитета

**Природные  
олигосахариды**

козьего молока  
для помощи  
пищеварению  
и поддержки  
иммунитета



**Меньше запоров, колик  
и срыгиваний** для хорошего  
настроения мамы и малыша



**Из сладкого вкусного молока**  
белоснежных зааненских коз  
с частных фермерских хозяйств



**9 из 10 мам, кормивших детей смесями Kabrita<sup>®</sup>,  
отметили улучшение пищеварения и хорошую  
переносимость смесей**

8 800 100 55 12 [www.kabrita.ru](http://www.kabrita.ru)

\*Данные получены из материалов наблюдательной программы, проведенной Представительством Kabrita<sup>®</sup> в России. Грудное вскармливание - лучшее питание для младенца. Kabrita<sup>®</sup> поддерживает рекомендацию о необходимости исключительно грудного вскармливания младенцев с рождения до 6 месяцев и советует сохранять грудное вскармливание после введения прикорма (до двух лет). По вопросу выбора питания необходима консультация педиатра. Последующая адаптированная сухая молочная смесь Kabrita<sup>®</sup> 2 GOLD на основе козьего молока для комфортного пищеварения, для детей от 6 до 12 месяцев, 800 г. Digest<sup>®</sup> (Дайжест Экс) — комплекс жиров особой структуры для регулярного стула и комфортного пищеварения. DHA — докозагексаеновая кислота, ARA — арахидоновая кислота. Представительство Kabrita<sup>®</sup> в России. Товар зарегистрирован. Реклама.

# Лечащий Врач

Medical Journal

16+

**Научно-практический журнал «Лечащий Врач»** — профессиональное медицинское издание, в котором публикуются научно-практические статьи ведущих специалистов России и стран СНГ. Цель журнала как центра общения ученых из бывших советских республик: информировать профессиональное сообщество — практикующих врачей, медицинских работников, студентов медицинских ВУЗов и руководителей медицинских учреждений — о достижениях медицинской науки на территориях, входивших в состав бывшего СССР, способствовать формированию новых перспективных исследований, образованию и становлению научных работников и практикующих специалистов как в России, так и в странах СНГ.

Издается с 1998 года

**ТОМ 25 № 5-6 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 — 16.06.2022 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), lana@osp.ru

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

**МАРКЕТИНГ**

Полина Коротун, marketing@osp.ru

Отпечатано в ООО «РИММИНИ»

603104, г. Нижний Новгород, ул. 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 № 5-6 2022**

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

**EDITOR IN CHIEF** Elena Girutskaya, Lvrach@osp.ru

**COMMISSIONING EDITOR** Marina Chirkova

**SCIENTIFIC 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, Dobrolyubovpr-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 — 16.06.2022

**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), lana@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, Krasnozvezdnaja, 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

ТОМ 25 № 5-6 2022

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

Новости

News

Гинекология

Gynecology

8 Достижения, события, факты

8 Achievements, developments, facts

9 Современные представления о диагностике и лечении воспалительных заболеваний органов малого таза/ В. В. Скворцов, Е. М. Скворцова, Р. Ю. Бангаров, Н. Д. Матвеев

9 Modern concepts of inflammatory diseases of the pelvic organs/ V. V. Skvortsov, E. M. Skvortsova, R. Yu. Bangarov, N. D. Matveev

14 Дифференциальная диагностика новообразования придатков матки с использованием контраст-усиленного ультразвука (клиническое наблюдение)/ Н. Е. Сафонова, Н. М. Подзолкова, В. Б. Осадчев, К. В. Бабков, И. Е. Фадеев

14 Differential diagnosis of ovarian neoplasm using contrast-enhanced ultrasound (clinical case)/ N. E. Safonova, N. M. Podzolkova, V. B. Osadchev, K. V. Babkov, I. E. Fadeev

20 Течение заболевания, акушерские и перинатальные исходы у беременных с COVID-19 (обзор литературы)/ М. Д. Санаева, Ю. А. Дударева

20 Disease course, obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19 (literature review)/ M. D. Sanaeva, Yu. A. Dudareva

25 Влияние чрезмерного употребления алкоголя на течение и развитие дерматозов/ А. Ф. Гатина, Н. П. Теплюк

25 The influence of excessive alcohol consumption on the course and development of dermatoses/ A. F. Gatina, N. P. Teplyuk

30 Современное состояние проблемы розацеа/ К. Р. Аюпова, Л. А. Юсупова

30 The current state of the rosacea problem/ K. R. Ayupova, L. A. Yusupova

34 Ранние симптомы атопии как фактор реализации атопического марша на примере клинического случая/ Н. А. Ильенкова, Л. В. Степанова, Д. Ф. Сергиенко

34 Early symptoms of atopy — as a factor in the implementation of the atopic march on the example of a clinical case/ N. A. Ilenkova, L. V. Stepanova, D. F. Sergienko

39 Современные возможности поддержания pH кожи средствами дерматокосметического ухода/ Н. В. Зильберберг, А. И. Полищук

39 Modern solutions for maintaining of skin pH with dermatocosmetic care products/ N. V. Zilberberg, A. I. Polishchuk

Дерматовенерология

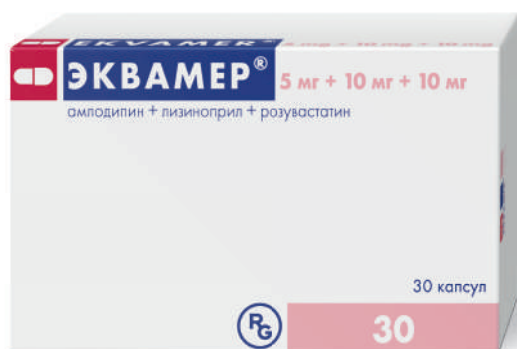
Dermatovenereology



АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

1 капсула 1 раз в день  
**УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,  
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

**Эквимер®** – фиксированная комбинация с розувастатином для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией<sup>1,2</sup>



 **5 + 10 + 10 мг №30**

 **5 + 10 + 20 мг №30**

 **10 + 20 + 10 мг №30**

 **10 + 20 + 20 мг №30**

## ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- ◆ Суточный контроль артериального давления и холестерина<sup>2-4</sup>
- ◆ Благоприятный профиль безопасности<sup>4</sup>
- ◆ Увеличение приверженности к терапии благодаря однократному приему<sup>5</sup>

АГ – артериальная гипертензия; ДЛП – дислипидемия; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; МС – метаболический синдром; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ОХС – общий холестерин

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>, дата доступа 23.05.2020

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Эквимер®, Рег. номер: ЛП-003094 от 22.01.2021

3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10-15

4. Карпов Ю.А. ПМЖ. 2015; 27: 1581-83

5. Mancia G.et.al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

На правах рекламы

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»

Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д.8  
Тел.: +7(495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Для медицинских и фармацевтических работников



**ГЕДЕОН РИХТЕР**

Педиатрия

Pediatry

- 46 Альтернативное введение молочных смесей на основе козьего молока: открытия и перспективы/** Н. А. Геппе, М. Д. Великорецкая, С. И. Шаталина, М. Б. Аксенова, А. А. Венерин, А. В. Полянская, С. Н. Чебышева
- 46 Alternative introduction of milk formulas based on goat milk: discoveries and prospects/** N. A. Geppe, M. D. Velikoretskaya, S. I. Shatalina, M. B. Aksenova, A. A. Venerin, A. V. Polyanskaya, S. N. Chebysheva
- 54 Анализ состояния здоровья детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения/** Н. П. Проватар, В. Н. Кузьмин, Е. И. Каширская, Н. Р. Пименова
- 54 Analysis of the health status of children born after in vitro fertilization/** N. P. Provatar, V. N. Kuzmin, E. I. Kashirskaya, N. R. Pimenova
- 57 Ходьба на носках у гетерозиготных носителей болезни Мак-Ардла/** Д. Помарино, А. А. Емелина, Й. Р. Трен, К. Ростазы
- 57 Toe-walking in heterozygous carriers of McArdle disease/** D. Pomarino, A. A. Emelina, J. R. Thren, K. Rostasy
- 60 Клинический случай экссудативного перикардита у ребенка после имплантации электрокардиостимулятора/** А. В. Серёжкина, А. А. Булка, И. Г. Хмелевская, Н. С. Разинькова, Т. А. Миненкова, О. Г. Беца, А. А. Сосновская
- 60 Clinical case of exudative pericarditis in a child after pacemaker implantation/** A. V. Serezhkina, A. A. Bulka, I. G. Khmelevskaya, N. S. Razinkova, T. A. Minenkova, O. G. Bets, A. A. Sosnovskaya

Нутрициология

Threpsology

- 64 Обучение персонала правилам кормления — обязательный аспект логопедической работы по преодолению постинсультной дисфагии/** О. Д. Ларина, Ю. Ю. Рудомётова, Т. В. Новикова
- 64 Teaching staff the rules of feeding is an obligatory aspect of speech therapy work to overcome post-stroke dysphagia/** O. D. Larina, Yu. Yu. Rudometova, T. V. Novikova
- 70 Дефицит железа и иммунитет: что нового в третьем десятилетии 21 века? Уникальные возможности ферроцерона/** К. А. Лыткина
- 70 Iron deficiency and immunity: what's new in the third decade of the 21st century? The unique capabilities of ferrociron/** K. A. Lytkina

Актуальная тема

Topical theme

- 77 Патогенез диареи у пациентов с COVID-19 и подходы к терапии/** Е. А. Лялюкова
- 77 Pathogenesis of diarrhea in patients with COVID-19 and approaches to therapy/** E. A. Lyalyukova
- 84 Классификация сахарного диабета: новый взгляд на проблему/** Л. А. Куденцова, Д. В. Давыдов, С. В. Чернавский, А. А. Стремоухов
- 84 Classification of diabetes: a new view on the problem/** L. A. Kudentsova, D. V. Davydov, S. V. Chernavsky, A. A. Stremoukhov
- 91 Пациентка с очень высоким сердечно-сосудистым риском и псевдорезистентной артериальной гипертензией: фокус на приверженность к лечению/** Ю. А. Лутохина
- 91 Patient with very high cardiovascular risk and pseudoresistant arterial hypertension: a focus on treatment adherence/** Yu. A. Lutokhina

Alma mater

- 96 Последипломное образование**
- 96 Postgraduate education**

# РОЛЬ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ЛЕЧЕНИИ ПРОЛЕЖНЕЙ

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПРОЛЕЖНЕЙ ЕРУАР/NPIAP/PPPIA (2019)<sup>1</sup>

### Пациенты с пролежнями

Обеспечить поступление в виде пероральной нутритивной поддержки/ зондового питания:

- Энергии 30-35 ккал/кг/сутки\*
- Белка 1,2-1,5 г/кг/сутки\*
- Дополнительное обогащение аргинином, цинком и антиоксидантами

### Пациенты с риском развития пролежней

- Обеспечить высокобелковое, высококалорийное питание
- При невозможности обеспечить нутритивные потребности с помощью обычного питания назначить дополнительно нутритивную поддержку

Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries:

Quick Reference Guide  
2019



## КЛЮЧЕВЫЕ НУТРИЕНТЫ ДЛЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН<sup>2-10</sup>

### Белок

- Уменьшение катаболизма
- Компенсация белковых потерь
- Синтез коллагена

### Аргинин

- Вазодилатация и улучшение микроциркуляции
- Синтез коллагена
- Увеличение натяжения раны
- Усиление иммунных реакций

### Микронутриенты

#### Цинк

Рост и пролиферация клеток, синтез белка

#### Витамин С

Синтез коллагена, связей между волокнами, ангиогенез

#### Витамин А

Целостность эпителия, синтез коллагена, иммунные реакции

#### Витамин Е Селен

Антиоксидантное действие

## СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ВЫСОКОБЕЛКОВОЕ ПИТАНИЕ, ОБОГАЩЕННОЕ АРГИНИНОМ, ЦИНКОМ И АНТИОКСИДАНТАМИ, ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И СОКРАЩАЕТ СРОКИ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОЛЕЖНЯМИ<sup>11</sup>



Полное заживление пролежней у большинства пациентов



Ускорение сроков заживления пролежней



Значительное снижение размеров пролежней



Сокращение сроков полного заживления пролежней

\*Для некоторых пациентов (с множественными пролежнями, пролежнями III-IV ст.) может быть рекомендовано поступление белка 1,5-2 г/кг/сутки

1. European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Injury Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries: Clinical Practice Guideline. The International Guideline 2019. 2. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries: Clinical Practice Guideline. The International Guideline. EPUAP/NPIAP/PPPIA (2019). 3. Cereda E, et al. A Nutritional Formula Enriched With Arginine, Zinc, and Antioxidants for the Healing of Pressure Ulcers. Ann Intern Med. 2015;162:167-74. 4. Meyer NA et al. Nutrient support of the healing wound. New horizons (Baltimore, Md). 1994;2(2):202-14. 5. Witte MB, et al. Arginine physiology and its implication for wound healing. Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2003;11(6):419-23. 6. Barbul A, et al. Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans. Surgery. 1990;108(2):331-6. 7. Liszewski RF. The effect of zinc on wound healing: a collective review. The Journal of the American Osteopathic Association. 1981;81(2):104-6. 8. Albina JE. Nutrition and Wound Healing. 1994;18(4):367-76. 9. Department of Health. Report on Health and Social Subjects 41. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. London: HMSO; 1991. 10. Okada A, et al. Trace element metabolism in parenteral and enteral nutrition. Nutrition. 1995;11(1 Suppl):106-13. 11. <https://about.enrollme.ru>.

## Редакционный совет

### 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 ФГАОУ 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 урологии и диетологии 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 НИИВБ 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 ФГАУ НМИЦ 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 ОП (Москва, Россия)  
**О. С. 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 ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (Москва, Россия)  
**А. А. Мамедов**, д. м. н., профессор кафедры стоматологии детского возраста ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)  
**Д. Ш. Мачарадзе**, д. м. н., профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

### ЗАРУБЕЖНЫЕ СТРАНЫ

**З. Ш. Ашуров**, д. м. н., профессор, директор РСНПМЦ наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ТМА, главный нарколог Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан (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. Минушкин**, 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 ФГАОУ 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 ФГАОУ ВО 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. Рудикова**, д. м. н., профессор кафедры АГиП ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России (Москва, Россия), научный консультант отделения ВРТ ГБУЗ МО МОПЦ (Балашиха, Россия)  
**В. М. Свиштушкин**, д. м. н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)  
**А. И. Синоплинников**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)  
**В. И. Скорцова**, 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 ФГАОУ 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. Солдатский** (Москва), д. м. н., профессор кафедры оториноларингологии ФГАОУ 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. Школьников**, 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 ФНКЦ 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. Фаткулина**, д. м. н., профессор, директор института наук здоровья Медицинского факультета Вильнюсского университета (Вильнюс, Литва)  
**В. Фейгина**, д. м. н., доцент кафедры педиатрии Ратгерского 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. Zheltikova**, Dr. of Sci (Biol), Head of the Laboratory of Environmental Biotechnology, Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov (Moscow, Russia)

**N. V. 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)

**O. S. 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 Neurology 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, Chief Narcologist of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (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. Svislushkin**, 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. Yushuk**, 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

# Возвращение легенды

Компания АО «Валента Фарм» объявляет о возвращении на рынок препарата Фенотропил®. До конца мая с собственного производства дистрибьюторам будет отгружено более 100 тысяч упаковок, по прогнозам компании, объем производства составит около полумиллиона упаковок до конца 2022 года. Объемы производства на базе научно-производственного центра в г. Щелково смогут полностью покрыть потребности медицинского сообще-

ства и потребителей, заинтересованных в использовании качественных и безопасных ноотропных препаратов. Фенотропил® (действующее вещество фонтурацетам — N-карбаомилметил-4-фенил-2-пирролидон) — хорошо изученный отечественный препарат с многолетней историей. В 1983 году в Институте медико-биологических проблем Российской академии наук была разработана молекула фонтурацетама для советских космонавтов. После успешного применения препарата в экстремальных условиях высоких нагрузок космического полета специалисты внедрили его и в клиническую практику для широкого круга пациентов. Действие препарата направлено на улучшение памяти, повышение концентрации и внимания, увеличение работоспособности и нормализацию психоэмоционального состояния. Эффективность и безопасность препарата изучены в более чем 50 клинических исследованиях (в том числе в исследованиях высокого уровня доказательности — двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых



клинических исследованиях) с более чем 5 тысячами участников.

Заслуженный врач РФ, д.м.н., почетный профессор РМИНУ им. Пирогова, руководитель университетской клиники неврологии Анатолий Иванович Федин: «Под моим руководством проходило первое исследование этого препарата, показавшее его эффективность. Не так много отечественных препаратов с оригинальным составом, и Фенотропил® один из них. Он обладает адаптогенным действием и в случае внештатной ситуации помогает пресечь тревогу и приступить к решению собраным и сконцентрированным. Его преимущество в выраженных когнитивных и противоастенических действиях. Его оценит как студент, который перед экзаменом для снятия напряжения и прояснения головы буквально за час может принять одну таблетку, так и врачи-неврологи, назначающие простой и эффективный курс своим пациентам.



## Слагаемые женского счастья

Всероссийский центр изучения общественного мнения (ВЦИОМ) представил результаты седьмого ежегодного исследования «Индекс женского здоровья «Гедеон Рихтер». В 2022 году у россиянок спрашивали об их репродуктивных планах и составляющих женского счастья. Опрос показал, что одного, двух и бо-

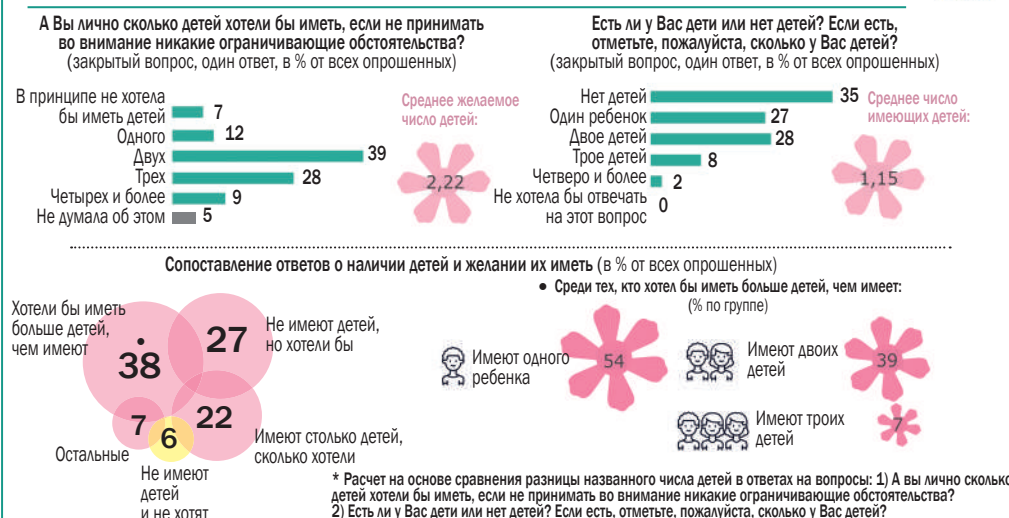
лее детей хотели бы воспитывать 88% респонденток, но при этом в ближайшие пять лет рождение ребенка планирует только 29% опрошенных. Нереализованное желание иметь детей более характерно среди опрошенной аудитории 18–24 лет: 74% хотели бы детей, но пока их не имеют. Среди женщин 25–34 лет

эта доля составляет 30%, а среди опрошенных 35–45 лет — 13%. Из сравнений ответов на вопросы о том, сколько у женщин детей и сколько они хотели бы иметь, видно, что многие хотели бы больше (65%). Чаще всего (39% опрошенных) участницы отмечали, что мечтают о двух детях. Еще 28% мечтают о троих, одного ребенка хотели бы 12% респонденток.

### ЦИФРОВАЯ КЛИНИКА ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Российское общество онкогематологов совместно с компанией «АстраЗенека» создала виртуальную клинику хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ). Она поможет врачам получить полную картину по маршрутизации пациентов с ХЛЛ, инструментам диагностики и мониторинга данного заболевания. Сервис разработан на основе клинических рекомендаций по ХЛЛ1,2. <https://cll-digital-clinic.ru/tomography>. Цифровая клиника состоит из интерактивных кабинетов гематолога в гематологическом центре и в поликлинике, лаборатории, кабинетов компьютерной томографии и телемедицины, отделения трансплантации, отдельного кабинета для наблюдения пациентов с ХЛЛ и COVID-19, а также домашнего наблюдения. Интерактивная платформа оснащена аудиогидом, проста. Разработана и мобильная версия.

### ХОТЕЛИ БЫ РОССИЯНКИ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ИМЕТЬ ДЕТЕЙ?



# Современные представления о диагностике и лечении воспалительных заболеваний органов малого таза

В. В. Скворцов<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

Е. М. Скворцова<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-8309-7244, kat.sqo@gmail.com

Р. Ю. Бангаров<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-5721-2480, rizvan.bangarov@yandex.ru

Н. Д. Матвеев<sup>1</sup>, nikita.mat.2012@mail.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

<sup>2</sup> Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», Обособленное подразделение в Волгограде; 400005, Россия, Волгоград, Проспект им. В. И. Ленина, 92

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123182, Россия, Москва, ул. Щукинская, 1

**Резюме.** Воспалительные заболевания органов малого таза — собирательное понятие, включающее в себя инфекционные воспалительные заболевания верхних отделов полового тракта женщин с вовлечением маточных (фаллопиевых труб), яичников и окружающих тканей. Частота воспалительных заболеваний органов малого таза в мире растет с каждым годом, особенно отчетливо заметно повышение заболеваемости в возрастных группах 18-24 года (в 1,4 раза) и 25-29 лет (в 1,8 раза) за последнее десятилетие, что может являться следствием раннего начала половой жизни. Спектр возбудителей, вызывающих воспаление женских половых органов, достаточно широкий и включает как бактерии, так и возбудителей, передающихся половым путем, что при наличии нескольких путей инфицирования увеличивает риск заболеваний органов малого таза. Доказано отрицательное действие иммунного ответа на внутриклеточный обмен и функции соответствующих органов и тканей. Вследствие этого снижается клинический эффект лечения, что обуславливает прогрессирование и рецидивы заболевания и делает необходимым поиск новых путей предупреждения и терапии. Значимость воспалительных заболеваний органов малого таза обусловлена прежде всего тем, что данная группа болезней приводит к нарушениям репродуктивной функции женщин, например, может вызывать развитие бесплодия, в частности трубного и/или перитонеального генеза, а также к органическим осложнениям, например, синдрому хронической тазовой боли. У 15-20% больных острый воспалительный процесс переходит в хронический с развитием спаечного процесса. Сальпингиты и сальпингоофориты могут приводить к спаечному пельвиоперитониту и, как возможное следствие, возникновению трубно-перитонеального фактора бесплодия. Например, у женщин с восходящей хламидийной инфекцией при воспалительных заболеваниях органов малого таза может развиваться синдром Фитца — Хью — Куртиса (перигепатит). В данной статье описываются современные представления о воспалительных заболеваниях органов малого таза, а также преимущество препарата левофлоксацин при лечении этой группы заболеваний.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания органов малого таза, диагностика, лечение, антибиотики, левофлоксацин.

**Для цитирования:** Скворцов В. В., Скворцова Е. М., Бангаров Р. Ю., Матвеев Н. Д. Современные представления о диагностике и лечении воспалительных заболеваний органов малого таза // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 9-13. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.001

## Modern concepts of inflammatory diseases of the pelvic organs

Vsevolod V. Skvortsov<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

Ekaterina M. Skvortsova<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-8309-7244, kat.sqo@gmail.com

Rizvan Yu. Bangarov<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-5721-2480, rizvan.bangarov@yandex.ru

Nikita D. Matveev<sup>1</sup>, ORCID: nikita.mat.2012@mail.ru

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

<sup>2</sup> Joint Stock Company «MEDSI Group of Companies», a Separate subdivision in Volgograd; 92 V. I. Lenin Avenue, Volgograd, 400005, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution Academician V. I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russia

**Abstract.** Pelvic inflammatory disease is a collective term that includes infectious inflammatory diseases of the upper genital tract of women with the involvement of the uterine (fallopian tubes), ovaries and surrounding tissues. The incidence of inflammatory diseases of the pelvic organs in the world is growing every year, with a particularly clear increase in the incidence in the age groups of 18-24 years (1,4 times) and 25-29 years (1,8 times) over the past decade, which can be a consequence of the early onset of sexual activity. The spectrum of pathogens that cause inflammation of the female genital organs is quite wide and includes both bacteria and sexually transmitted pathogens, which, if there are several ways of infection, increases the risk of pelvic organ disease. The negative effect of the immune response on intracellular metabolism and the functions of the corresponding organs and tissues has been proven. As a result, the clinical effect of treatment decreases and causes the progression and relapses of the disease, and it becomes necessary to search for new ways of prevention and treatment. The importance of inflammatory diseases of the pelvic organs is primarily due to the fact that this group of diseases leads to violations of the reproductive function of women, for example, it can cause the development of infertility in marriage, in particular, tubal and/or peritoneal factors; organic complications such as chronic pelvic pain syndrome. In 15-20% of patients, an acute inflammatory process turns into a chronic one with the development of an adhesive process. Salpingitis and salpingo-oophoritis can lead to the development of adhesive pelvioperitonitis and, as a possible consequence, to the appearance of tubal-peritoneal factor of infertility. For example, women with ascending chlamydial infection with pelvic inflammatory disease may develop Fitz – Hugh – Curtis syndrome (perihepatitis). This article describes the current understanding of PID, as well as the advantage of the drug levofloxacin in the treatment of this group of diseases.

**Keywords:** inflammatory diseases of the pelvic organs, diagnostics, treatment, antibiotics, levofloxacin.

**For citation:** Skvortsov V. V., Skvortsova E. M., Bangarov R. Yu., Matveev N. D. Modern concepts of inflammatory diseases of the pelvic organs // *Lechaschi Vrach.* 2022; 5-6 (25): 9-13. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.001

**В**оспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) — это группа самостоятельных воспалительных нозологических форм, в основе которых лежит инфекционно-воспалительный процесс в верхних отделах женских половых путей. Они могут проявляться в виде эндометрита, сальпингита, оофорита, параметрита, tuboовариального абсцесса и тазового перитонита, а также их разнообразных комбинаций. В возникновении заболевания играют роль различные микроорганизмы. Спектр возбудителей, вызывающих воспаление женских половых органов, достаточно широкий и включает как бактерии, которые обычно колонизируют половые органы (эндогенную флору), так и возбудителей, передающихся половым путем. Не утратили своего значения такие возбудители, как стрептококк, стафилококк, кишечная палочка, протей, гонококк и прочие. Доказана роль анаэробной инфекции. В большинстве случаев воспалительные процессы носят полимикробный, смешанный характер, из-за чего они теряют свою нозологическую специфичность [1, 2, 15].

## Классификация

*Женевская международная классификация болезней, травм и причин смерти* (Всемирная организация здравоохранения, 1980 г.) выделяет следующие нозологические формы ВЗОМТ:

- 614.0 Острый сальпингит и оофорит:
  - абсцесс: маточной трубы, яичника, tuboовариальный;
  - оофорит;
  - пиосальпинкс;
  - сальпингит;
  - воспаление придатков матки.

614.3 Острый параметрит и тазовая флегмона.

614.4 Хронический или неуточненный параметрит и тазовая флегмона.

614.5 Острый или неуточненный перитонит.

*Классификация, предложенная В. И. Краснопольским и соавторами*, выделяет следующие клинические формы ВЗОМТ:

- неосложненные: острый сальпингит, эндометрит и метро-эндометрит;

- осложненные: пиосальпинкс, пиовар, параметрит, tuboовариальный абсцесс, абсцесс прямокишечно-маточного пространства, пельвиоперитонит, перитонит, сепсис.

*По локализации:*

- односторонний;
- двусторонний.

*По клиническому течению:*

- острый — с выраженной клинической симптоматикой (менее 30 дней);
- хронический — с неустановленной давностью заболевания или длительностью более 30 дней [15].

## Патогенез

Значительная роль в патогенезе хронических ВЗОМТ принадлежит аутоиммунным процессам. Антитела, образовавшиеся в ответ на стимулирующее влияние антигенов собственных тканей, оказывают отрицательное действие на внутриклеточный обмен и функции соответствующих органов и тканей. Данный иммунопатологический процесс снижает клинический эффект лечения и обуславливает прогрессирование и рецидивы заболевания [3].

На современном этапе в патогенезе широкого спектра заболеваний, включая инфекционно-воспалительные, особая роль отводится изменению состояния свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты. Так, недостаточная генерация активных форм кислорода, представляющих микробцидный потенциал фагоцитов, может привести к хронизации воспалительного процесса, а избыточная их продукция при недостаточности антиоксидантной системы инициирует перекисное окисление липидов, способствует формированию синдрома эндогенной интоксикации и оказывает повреждающее влияние на окружающие ткани, изменяет проницаемость клеточных мембран [5].

Выделяют следующие пути инфицирования при ВЗОМТ: восходящий активный, восходящий пассивный, гематогенный, лимфогенный и контактный.

Восходящий активный путь инфицирования при ВЗОМТ может осуществляться посредством следующих механизмов:

- гонококки и хламидии чаще фиксируются на поверхности двигающихся сперматозоидов или трихомонад;
- патогены способны активно мигрировать через цервикальный канал в полость матки, трубы и брюшную полость.

Восходящий пассивный транспорт, возможно, связан с сокращениями матки и маточных труб под влиянием отрицательного давления при движениях диафрагмы.

Гематогенный, или нисходящий, путь диссеминации бактерий ведет из первичного экстрагенитального очага в маточные трубы и яичники (чаще характерен для туберкулеза половых органов).

Лимфогенный путь распространения инфекции связан с травмами эндометрия в результате гинекологических манипуляций и/или при наличии длительного нахождения внутриматочной спирали (ВМС) в полости матки.

Контактный путь распространения воспаления характеризуется непосредственным контактом с воспаленным органом брюшной полости, в частности при аппендиците (аппендикулярно-генитальный синдром), цистите и колите [1-3].

### Клиника

Важным диагностическим симптомом являются жалобы на болезненность в нижней части живота или таза у женщин, ведущих активную половую жизнь, хотя она может быть незначительной [16]. Другие симптомы могут включать в себя новые или аномальные выделения из влагалища, лихорадку или озноб, спазмы, дизурию и аномальное или посткоитальное кровотечение. У некоторых женщин также возможны боль в пояснице, тошнота и рвота.

К основным симптомам ВЗОМТ относятся:

- чаще билатеральная болезненность в нижних отделах живота;
- чувствительность в области придатков матки при бимануальном исследовании;
- возникновение боли при тракциях за шейку матки;
- повышение температуры тела до 38 °C [4,5].

Однако не стоит забывать о том, что ВЗОМТ могут быть бессимптомными и подтверждением их наличия будет являться гистологическое исследование. Боль в правом подреберье, которая усиливается при движении и дыхании, может быть вызвана воспалением и спаечным процессом капсулы печени, например при перигепатите (синдромом Фитц — Хью — Кертиса) [5, 7, 16].

Среди дополнительных диагностических критериев могут встречаться:

- большое количество лейкоцитов при микроскопии мазка;
- повышенная скорость оседания эритроцитов;
- повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ).

Лейкоцитоз не может точно указывать на наличие ВЗОМТ — положительная прогностическая ценность составляет лишь 17%. При этом отсутствие лейкоцитоза во влагалищном отделяемом свидетельствует об отсутствии ВЗОМТ с отрицательной прогностической ценностью (negative predictive value — NPV) до 95% [4, 6].

Стоит обратить внимание на выявление групп риска:

1. Наличие в анамнезе инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и предшествующих эпизодов ВЗОМТ.
2. Хирургические вмешательства на органах малого таза, особенно внутриматочные манипуляции.
3. Наличие в анамнезе осложненных беременностей и родов.
4. Длительное использование ВМС.
5. Пренебрежение барьерными методами контрацепции и частая смена половых партнеров [5, 6, 9].

### Диагностика

Помимо сбора анамнеза и клинического осмотра, а также бимануального исследования в диагностике ВЗОМТ применяются специфические методы — биопсию и гистологическое исследование эндометрия, ультразвуковое исследование органов малого таза, трансвагинальную сонографию, доплерографию сосудов малого таза, магнитно-резонансную томографию и лапароскопию. Активно обсуждается вопрос об использовании онкомаркера СА-125 в диагностике и мони-

Таблица

### Дифференциальная диагностика ВЗОМТ [16] / Differential diagnosis of inflammatory diseases of the pelvic organs [16]

| Диагноз                                            | Клиника                                                                                                                                                               | Специфические исследования                                                |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Аппендицит                                         | Перитонеальные синдромы, боль в области пупка или в правой подвздошной области, однократная рвота и жидкий стул                                                       | Ультрасонография                                                          |
| Внематочная беременность или разрыв маточной трубы | Артериальная гипотензия или анемия, отсутствие менструаций, положительный тест на беременность, односторонняя боль в области малого таза                              | Трансвагинальная ультрасонография                                         |
| Эндометриоз                                        | Дисхезия, дисменорея, диспареурия                                                                                                                                     | Лапароскопия, биопсия                                                     |
| Эндометрит                                         | Острый: лихорадка, боль в области малого таза, обильные выделения из влагалища<br>Хронический: дискомфорт в области таза, вагинальные кровянистые выделения, лейкорея | Биопсия эндометрия                                                        |
| Киста, разрыв или перекрут яичника                 | Острое начало, односторонняя боль                                                                                                                                     | Трансвагинальная ультрасонография                                         |
| Тубоовариальный абсцесс                            | Лихорадка, односторонняя тазовая боль, уплотнение придатка при бимануальном исследовании                                                                              | Трансвагинальная ультрасонография                                         |
| Мочекаменная болезнь                               | Дизурия, лихорадка, тошнота, рвота, гематурия, спазматическая боль в пояснице, малом тазу или животе                                                                  | Компьютерная томография, радиография, ультрасонография, общий анализ мочи |
| Инфекция мочевыводящих путей                       | Полиурия, дизурия, гематурия, срединная или билатеральная тазовая боль                                                                                                | Общий анализ мочи, посев на бактериальную культуру, микроскопия           |

торинге больных ВЗОМТ [6-8]. Использование дополнительных диагностических методов необходимо для определения точной локализации, оценки степени распространения и характера воспалительного процесса, прогнозирования и профилактики осложнений. Важным этапом диагностики является микробиологическое исследование и детекция ИППП в половом тракте [4, 5-9].

В качестве дифференциальной диагностики может использоваться микроскопия выделений: на препарате должно отмечаться соотношение минимум один лейкоцит на эпителиальную клетку, в противном случае требуются пересмотр диагноза и поиск другой причины боли в нижней части живота (см. таблицу) [7, 8-11, 16].

Некоторые иностранные источники рекомендуют использовать критерии Амсея для диагностики бактериального вагиноза:

- 1) гомогенные жидкие серовато-белые выделения из влагалища, которые равномерно покрывают стенки влагалища;
- 2) наличие  $\geq 20\%$  ключевых клеток на влажном солевом растворе;
- 3) уровень pH влагалища  $> 4,5$ ;
- 4) положительный результат теста с запахом амина [8, 10, 17].

## Лечение

Для лечения ВЗОМТ используются антимикробная, противовоспалительная, инфузионно-трансфузионная, антикоагулянтная, десенсибилизирующая и другие виды терапии [15].

Важным компонентом медикаментозной терапии является использование антибиотиков. Одной из особенностей лечения ВЗОМТ является назначение спектра препаратов, обеспечивающих ликвидацию всего диапазона возможных возбудителей, например гонококков, хламидий, генитальной микоплазмы, грамотрицательной кишечной микрофлоры, грамположительных аэробов, анаэробов и др. При отсутствии эффекта в течение 48-72 часов и/или развитии у пациентки нежелательных побочных лекарственных реакций ставится вопрос о смене препаратов. Курс лечения в среднем составляет 10-14 дней.

Для ВЗОМТ легкой и средней степени тяжести рекомендуется использовать:

- макролиды (азитромицин);
- хинолон;
- нитроимидазол;
- клиндамицин плюс аминогликозид [12, 13, 15-18].

В данном случае пациентки могут проводить лечение амбулаторно или стационарно, возможно использование пероральных форм антибиотиков.

При тяжелом ВЗОМТ:

- макролиды (азитромицин);
- хинолон;
- нитроимидазол;
- клиндамицин плюс аминогликозид [9, 14, 18].

При тяжелом клиническом течении заболевания терапию проводят исключительно в условиях стационара, предпочтительно используя парентеральные формы лекарственных средств. В течение 24 часов после клинического улучшения разрешается переход на пероральные формы.

На фоне применения антибактериальной терапии возрастает риск инвазивных микозов, однако рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется, так как шанс их возникновения не высок.

С учетом тяжести состояния используют инфузионную терапию (растворы, восстанавливающие водно-электролитный баланс, препараты крови, антикоагулянты, антигистаминные препараты системного действия). В качестве симптоматической терапии применяют антианемические препараты, витамины и др. [10, 15-17, 19].

Отсутствие эффекта от консервативной терапии и наличие гнойных образований являются показаниями к проведению оперативных вмешательств. Их объем, доступ и кратность зависят от степени распространения процесса, наличия сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, тяжести состояния пациентки, а также от условий и возможностей проведения вмешательства. Основным принципом: удаление очага деструкции с максимальным сохранением органов женщин репродуктивного возраста.

Свою эффективность в терапии показал левофлоксацин. Препарат практически в равной степени активен в отношении грамположительной и грамотрицательной аэробной флоры, а также атипичных возбудителей. Левофлоксацин имеет высокую бактерицидную активность и в сочетании с повышенными значениями максимальных концентраций, хорошей способностью проникновения в ткани и показателями AUC обеспечивает максимальный терапевтический эффект.

Среди других препаратов группы фторхинолонов левофлоксацин обладает наилучшей переносимостью с низким уровнем побочных эффектов.

Учитывая все положительные стороны, левофлоксацин может применяться в лечении инфекций большинства локализаций (синуситы, инфекции мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, малого таза, кишечника, интраабдоминальные и тяжелые системные инфекции, ИППП и др.).

Формирование резистентности к левофлоксацину возможно, однако она развивается медленно и не является перекрестной с другими антибактериальными средствами [17-19].

Исходя из вышеперечисленного, препарат левофлоксацин, выпускаемый в дозировках 250, 500 и 750 мг и принимаемый по 1 таблетке в день, является оптимальным лекарственным средством для лечения ВЗОМТ. Также появилась форма выпуска — раствор для инфузий по 500 мг/100 мл. Данная форма препарата назначается пациентам, не имеющим возможности принимать препараты внутрь из-за общего тяжелого состояния, сопровождающегося тошнотой и рвотой. Назначается в дозе 500 мг внутривенно или внутримышечно 1 раз/сут. После клинического улучшения состояния пациент может быть переведен на пероральный прием препаратов. Антибактериальная терапия левофлоксацином должна продолжаться в среднем 10-14 суток. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Безбах И. В. Применение структурно-резонансной терапии в восстановительном лечении больных хроническим сальпингоофортом // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2006; 3: 26-28. [Bezbaikh I. V. The use of structural resonance therapy in the rehabilitation treatment of patients with chronic salpingo-oophoritis // Zhurnal Rossiyskogo obshchestva akusherov-ginekologov. 2006; 3: 26-28.]
2. Медведев Б. И. и др. Воспалительные заболевания матки и придатков. Челябинск, 2001. 278 с.

- [Medvedev B. I. i dr. Inflammatory diseases of the uterus and appendages. Chelyabinsk, 2001. 278.]
3. Стрижаков А. Н. и др. Генитальные инфекции. М.: Изд. дом «Династия», 2003. 134 с.  
[Strizhakov A. N. i dr. Genital infections. M.: Izd. dom «Dinastiya», 2003. P. 134.]
  4. Краснополяский В. И. и др. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: патогенез, диагностика и лечебная тактика // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007; 1 (7): 63-68.  
[Krasnopol'skiy V. I. i dr. Purulent-septic complications in obstetrics and gynecology: pathogenesis, diagnosis and treatment tactics // Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2007; 1 (7): 63-68.]
  5. ДеЧерни А. Х., Натан Л. Акушерство и гинекология: уч. пособие. М.: МЕД-пресс-информ, 2009. С. 216-217.  
[DeCherni A. Kh., Natan L. Obstetrics and gynecology: textbook. M.: MED-press-inform, 2009. p. 216-217.]
  6. Саулева Т. Современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику и лечение бактериального вагиноза как заболевания, передаваемого половым путем // Вісник морької медицини. 2000; 3: 28-32.  
[Sauleva T. Modern views on the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of bacterial vaginosis as a sexually transmitted disease // Bichnik mor'koi meditsini. 2000; 3: 28-32.]
  7. Davis R., Bryson H. M., Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy // Drugs. 1994; 47: 677-700.
  8. Cooper I., Isbell D. J., Kruszynski J. A. et al. Comparative in vitro activity of L-ofloxacin and FK037 to other agents against 10,040 fresh clinical isolates // Int J Antimicrob Agents. 1996; 6: 201-211.
  9. DeAbate C. A., Russel M., McElvaine P. et al. Safety and efficacy of levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis // Respir Care. 1997; 42: 206-213.
  10. Levison M. E., Bush L. M. Peritonitis and other intra-abdominal infections. 1995.
  11. Guay D. R. P. Implications of quinolones pharmacokinetic drug interactions // Hosp Pharm. 1997; 32: 677-690.
  12. Fish D. N. Fluoroquinolones adverse effects and drug interactions // Pharmacotherapy. 2002; 21 (10pt2); 2535-2572.
  13. Lipsky B. A., Baker C. A. Fluoroquinolones toxicity prophyl; a review focusing on newer agents // Clin Infect Dis. 1999; 28: 352-364.
  14. Мукизм-Ода Т. М., Ходжамуродова Д. А. Воспалительные заболевания органов малого таза и длительное использование внутриматочной контрацепции (клинический случай) // Медицинский алфавит. 2019. Т. 2. № 14 (389). С. 47-51. DOI 10.33667/2078-5631-2019-2-14(389)-47-51.  
[Mukimz-Oda T. M., Khodzhamurodova D. A. Inflammatory diseases of the pelvic organs and prolonged use of intrauterine contraception (clinical case) // Meditsinskiy alfavit. 2019. T. 2. № 14 (389). S. 47-51. DOI 10.33667/2078-5631-2019-2-14(389)-47-51.]
  15. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации Воспалительные болезни женских тазовых органов. 2021 г. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical recommendations. Inflammatory diseases of the female pelvic organs. 2021.]
  16. Curry A., Williams T., Penny M. L. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention // Am Fam Physician. 2019; 100 (6): 357-364. PMID: 31524362.
  17. Ravel J., Moreno I., Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease // Am J Obstet Gynecol. 2021; 224 (3): 251-257. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.019. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33091407.
  18. Savaris R. F., Fuhrich D. G., Maissiat J., Duarte R. V., Ross J. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease // Cochrane Database Syst Rev. 2020; 8 (8): CD010285. DOI: 10.1002/14651858.CD010285.pub3. PMID: 32820536; PMCID: PMC8094882.
  19. Доброхотова Ю. Э., Филатова Л. А., Гришин И. И. Результаты применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // РМЖ. 2018; 2-1 (26): 19-22.  
[Dobrokhotova Yu. E., Filatova L. A., Grishin I. I. The results of the use of bovyhialuronidase azoximer in the complex therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs // RMJ. 2018; 2-1 (26): 19-22.]

#### Сведения об авторах:

**Скворцов Всеволод Владимирович**, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; vskvortsov1@ya.ru

**Скворцова Екатерина Михайловна**, врач общей практики Акционерного общества «Группа компаний «МЕДСИ», Обособленное подразделение в Волгограде; 400005, Россия, Волгоград, Проспект им. В. И. Ленина, 92; kat.sqo@gmail.com

**Бангаров Ризван Юннадиевич**, клинический ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182, Россия, Москва, ул. Щукинская, 1; rizvan.bangarov@yandex.ru

**Матвеев Никита Дмитриевич**, студент 4-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; nikita.mat.2012@mail.ru

#### Information about the authors:

**Vsevolod V. Skvortsov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vskvortsov1@ya.ru

**Ekatерина M. Skvortsova**, general practitioner, Joint Stock Company «MEDSI Group of Companies», a Separate subdivision in Volgograd; 92 V. I. Lenin Avenue, Volgograd, 400005, Russia; kat.sqo@gmail.com

**Rizvan Yu. Bangarov**, clinical resident at Federal State Budgetary Institution Academician V. I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russia; rizvan.bangarov@yandex.ru

**Nikita D. Matveev**, 4th year student of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; nikita.mat.2012@mail.ru

Поступила/Received 08.12.2021

Принята в печать/Accepted 25.03.2022

## Дифференциальная диагностика новообразования придатков матки с использованием контраст-усиленного ультразвука (клиническое наблюдение)

Н. Е. Сафонова<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0002-9949-9192, rediska2406@yandex.ru

Н. М. Подзолкова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9183-7030, podzolkova@gmail.com

В. Б. Осадчев<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0001-5351-0854, vosadchev@mail.ru

К. В. Бабков<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0001-6260-2734, kirill.babkov@mail.ru

И. Е. Фадеев<sup>1, 3</sup>, ORCID: 0000-0002-0881-0740, iefadeev@mail.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы; 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, 11

**Резюме.** Диагностика новообразований придатков матки является одной из самых сложных задач в практической гинекологии. В области придатков матки могут располагаться как истинные опухоли, так и опухолевидные образования, а также образования, исходящие из других органов брюшной полости и малого таза. Трудности своевременной диагностики опухолей яичников заключаются в отсутствии клинически выраженных предопухолевых состояний и усугубляются их сложным патогенезом. Ввиду высокого риска злокачественного перерождения опухолей яичников и невозможности диагностировать предраковое состояние проблема раннего выявления новообразования яичника представляется наиболее актуальной. На сегодняшний день отнесение опухоли к категории злокачественной и определение ее стадии возможно только после оперативного вмешательства с последующим гистологическим исследованием удаленных тканей. Дальнейшая тактика ведения больной основывается на результатах гистологического исследования. Описание данного клинического случая может помочь расширить возможности и знания практикующих врачей в подходе к дифференциальной диагностике новообразований придатков. Пациентка Н., 33 лет, в апреле 2020 года обратилась в гинекологическое отделение ГБУЗ ГКБ им. Д. Д. Плетнёва по направлению из женской консультации с диагнозом: киста левого яичника, болевой синдром. Предметом интереса данного клинического случая является проведение дифференциальной диагностики новообразования яичника. Принимая во внимание результаты предварительного обследования, в плане дифференциальной диагностики можно думать о злокачественном новообразовании яичника, рецидиве дермоидной кисты яичника, фиброме яичника, миоме матки с субсерозным ростом узла. Поэтому важной задачей является создание оптимальных алгоритмов диагностики и маршрутизации пациенток при подозрении на опухоль придатков. Современная диагностика опухолей яичников не может основываться на одном методе исследования, а требует целого комплекса диагностических мероприятий, определяющих тактику ведения пациенток в каждом конкретном случае.

**Ключевые слова:** яичник, новообразования придатков матки, диагностика, алгоритм, предраковое состояние, гистологическое исследование.

**Для цитирования:** Сафонова Н. Е., Подзолкова Н. М., Осадчев В. Б., Бабков К. В., Фадеев И. Е. Дифференциальная диагностика новообразования придатков матки с использованием контраст-усиленного ультразвука (клиническое наблюдение) // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 14-19. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.002

# Differential diagnosis of ovarian neoplasm using contrast-enhanced ultrasound (clinical case)

Nataliya E. Safonova<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0002-9949-9192, rediska2406@yandex.ru

Nataliya M. Podzolkova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9183-7030, podzolkova@gmail.com

Vasily B. Osadchev<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0001-5351-0854, vosadchev@mail.ru

Kirill V. Babkov<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0001-6260-2734, kirill.babkov@mail.ru

Igor E. Fadeev<sup>1, 3</sup>, ORCID: 0000-0002-0881-0740, iefadeev@mail.ru

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 b. 1 Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russia

<sup>2</sup> D. D. Pletnev City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department; 32 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

<sup>3</sup> I. V. Davidovsky City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department; 11 Yauzskaya str., Moscow, 109240, Russia

**Abstract.** Diagnosis of ovarian neoplasms is one of the most difficult tasks in practical gynecology. In the area of the uterine appendages, both true tumors and tumor-like formations, as well as formations emanating from other organs of the abdominal cavity and small pelvis, can be located. Difficulties in the timely diagnosis of ovarian tumors lie in the absence of clinically expressed precancerous conditions and are aggravated by their complex pathogenesis. Due to the high risk of malignant rebirth of ovarian tumors and the inability to diagnose a precancerous condition, the problem of early detection of ovarian neoplasm seems to be the most relevant. Today, it is possible to classify a tumor as malignant and determine its stage only after surgical operation with subsequent histological examination of removed tissues. Further patient treatment are based on the results of a histological examination. The description of this clinical case may help to enhance the capabilities and knowledge of practitioners in their approach to differential diagnosis of ovarian tumors. Patient N., 33 years old in April 2020, turned to the hospital named after D.D. Pletnev in the direction from the women's consultation with a diagnosis: left ovarian cyst, pain syndrome. The subject of interest of this clinical case is the differential diagnosis of ovarian neoplasm. Taking into account the results of the preliminary examination, we can think about a malignant ovarian neoplasm, relapse of the ovarian dermoid cyst, ovarian fibroma, uterine myoma with subserosal localization of node. That's why an important task is to create optimal algorithms for diagnosing and routing patients in case of suspicion of an adnexal tumor. Modern diagnostics of ovarian tumors cannot be based on one research method, but requires a whole range of diagnostic measures that determine the tactics of introducing patients in each specific case.

**Keywords:** ovary, ovarian neoplasms, diagnosis, algorithm, precancerous condition, histological examination.

**For citation:** Safonova N. E., Podzolkova N. M., Osadchev V. B., Babkov K. V., Fadeev I. E. Differential diagnosis of ovarian neoplasm using contrast-enhanced ultrasound (clinical case) // *Lechaschi Vrach.* 2022; 5-6 (25): 14-19. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.002

**Д**иагностика новообразований придатков матки остается одной из самых сложных в практической гинекологии [1]. Ввиду высокого риска злокачественного перерождения опухолей яичников и невозможности диагностировать предраковое состояние, проблема раннего выявления новообразования яичника представляется наиболее актуальной [2]. Учитывая отсутствие выраженных клинических проявлений, в большинстве случаев пациентки откладывают посещение врача на неопределенный срок [3]. Диагностика образований придатков основывается на данных анамнеза, физикального и инструментального обследований. Физикальное исследование остается наиболее распространенным методом ранней диагностики [4]. При гинекологическом исследовании определяется наличие опухоли, ее локализация, величина, консистенция, подвижность, чувствительность, характер поверхности и взаимоотношение с органами малого таза. Проведение ректовагинального исследования позволяет исключить прорастание опухоли в смежные органы. В области придатков матки могут располагаться как истинные опухоли, так и опухолевидные образования, а также образования, исходящие из других органов брюшной полости и малого таза.

Трудности своевременной диагностики опухолей яичников заключаются в отсутствии клинически выраженных предопухолевых состояний и усугубляются их сложным патогенезом [5]. Несмотря на наличие таких высокотехнологичных методов диагностики, как компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ), имеют место ошибки в установлении правильного диагноза. Ученые доказали, что это связано

со многими факторами, в том числе человеческим [5]. Памятуя блестящее высказывание Е. М. Тареева: «Частые болезни встречаются часто, а редкие — редко», врач после исключения жизнеугрожающих и неотложных состояний акцентирует внимание на наиболее часто встречающихся заболеваниях. Редко встречающаяся патология способна сбить с толку не только молодых специалистов, которые не всегда сталкиваются с ней, но и опытных наставников.

На сегодняшний день отнесение опухоли к категории злокачественной и определение ее стадии возможны только после оперативного вмешательства с последующим гистологическим исследованием удаленных тканей. Дальнейшая тактика ведения больной основывается на результатах гистологического исследования.

Описание данного клинического случая способно помочь расширить возможности и знания практикующих врачей в подходе к дифференциальной диагностике новообразований придатков.

## Клинический случай

Пациентка Н., 33 лет, в апреле 2020 г. обратилась в гинекологическое отделение ГБУЗ ГКБ им. Д. Д. Плетнёва по направлению из женской консультации с диагнозом: «Киста левого яичника, болевой синдром».

Из анамнеза: наследственность не отягощена. Хронических заболеваний не выявлено. Аллергический анамнез не отягощен.

Менструальная функция: менархе с 13 лет. Менструации регулярные, обильные, болезненные. Менструальный цикл по 7 дней через 27-28 дней. Последняя менструация — 23.03.2020 г.

Половая функция: замужем. Брак первый. Начало половой жизни с 18 лет. Боли, дискомфорта, контактных выделений не было.

Репродуктивная функция: беременностей не было. Контрацепция — прерванный половой акт.

Из перенесенных гинекологических заболеваний у пациентки — коагуляция эктопии шейки матки. В 2011 г. произведена лапароскопическая резекция левого яичника по поводу дермоидной кисты, диагноз подтвержден гистологически.

Общий осмотр: телосложение правильное, нормостенического типа. Рост — 177 см. Вес — 73 кг. ИМТ — 23,3 кг/м<sup>2</sup>.

Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, умеренной влажности. АД — 120/70 мм рт. ст. Пульс — 72 уд./мин.

Из анамнеза данного заболевания известно, что пациентка регулярно посещает гинеколога, раз в год проходит профилактический осмотр, планирует беременность. С февраля 2020 г. отмечает жалобы на периодическую тянущую боль внизу живота, усиливающуюся накануне и во время менструации. При гинекологическом осмотре — оволение по женскому типу, наружные половые органы развиты правильно. Шейка матки конической формы, слизистая бледно-розовая, наружный зев точечный. При бимануальном влагалищном исследовании в малом тазу тело матки не увеличено, плотное, безболезненное, подвижное. Правые придатки не увеличены, область их безболезненная. В области левых придатков определяется чувствительное, плотное, ограниченно подвижное образование размером до 5-6 см. Инфильтрации параметрия нет. Своды глубокие, безболезненные. Выделения из половых путей слизистые, светлые.

Результаты клинико-лабораторного обследования, включающего общий и биохимический анализы крови, гемостазиограмму, общий анализ мочи, находились в пределах нормы. Концентрация β-цепи хорионического гонадотропина человека (β-чХГ) в сыворотке крови составила < 1 МЕ/мл.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза матка *anteversio*, *-flexio*, с четкими, ровными контурами, размерами 52,2 × 45 × 57,4 мм. Стенки не утолщены, структура миометрия однородная. Полость матки не деформирована. М-эхо — 14,5 мм, соответствует 2-й фазе менструального цикла. В проекции левых придатков определяется округлое гипоэхогенное образование размерами 52 × 50 × 50 мм с четкими контурами,

с кровотоком по периферии и в центральных зонах, индекс резистентности IR = 0,58, максимальная скорость кровотока (Vmax) — 10 см/с. К образованию прилежит овоидное образование 21 × 15 × 17 мм, объем — V = 2,85 мл. Правый яичник визуализируется, размерами 34 × 29,5 × 31 мм, V = 16 мл, определяются единичные фолликулы до 5 мм. Свободной жидкости в малом тазу до 30-50 мл (рис. 1).

По данным гастро- и колоноскопии — патологии не выявлено.

Анализ крови на онкомаркеры СА 125 — 51,20 Ед/мл (< 35), СА 199 — 11,90 Ед/мл (< 35). НЕ4 — 45,81 пмоль/л (пременопауза < 70 пмоль/л, постменопауза < 140 пмоль/л).

Предметом интереса данного клинического случая является проведение дифференциальной диагностики новообразования яичника (НЯ). Принимая во внимание результаты предварительного обследования, в плане дифференциальной диагностики можно думать о злокачественном новообразовании (ЗНО) яичника, рецидиве дермоидной кисты яичника, фиброме яичника, миоме матки с субсерозным ростом узла.

С целью исключения ЗНО яичника пациентке выполнено дообследование с применением УЗИ с внутривенным контрастным усилением (КУУЗИ). После пункции кубитальной вены введен катетер, через который вводился контрастный препарат Соновью, разведенный в 10 мл физиологического раствора натрия хлорида (0,9%). В течение 102 секунд после внутривенного болюсного введения контрастного препарата в дозе 2,0 мл (в артериальную фазу) определяется стойкое контрастное усиление новообразования. Определен тип васкуляризации — существенная смешанная периферическая и центральная васкуляризация. По отношению к окружающим тканям вымывание замедленно до 2,5 минут (150 сек). Также при введении контрастного препарата отмечается контрастирование «ножки» образования, позволяющее предположить, что оно связано с маткой и является субсерозным миоматозным узлом на тонком основании (рис. 2).

Учитывая отсутствие убедительных клинико-инструментальных данных за злокачественную природу новообразования, преимущественно основываясь на данных КУУЗИ, было принято решение о выполнении лапароскопии в условиях гинекологического отделения. Лапароскопию выполняли по традиционной методике. При ревизии органов брюшной полости и малого таза обнаружили, что печень, сальник, видимые петли кишечника без видимой патологии. Спаечного процесса нет. В латеральных карманах —

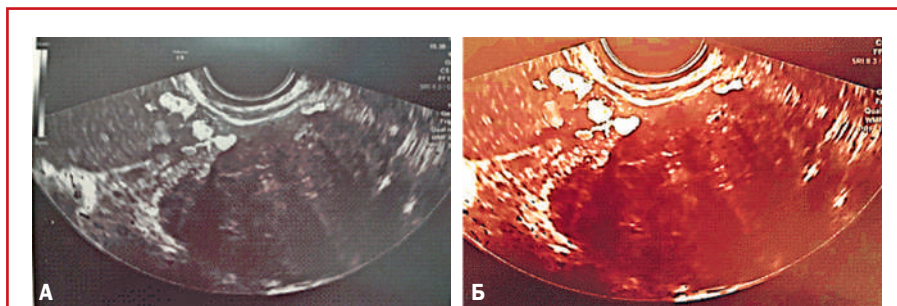


Рис. 1. А — образование в области левых придатков, Б — образование в области придатков в режиме контрастного усиления [данные получены авторами] / A — formation in the area of the left appendages, B — formation in the area of the appendages in the mode of contrast enhancement [data obtained by the authors]



Рис. 2. УЗИ новообразования. Стрелкой отмечена ножка образования [данные получены авторами] / Ultrasound of the neoplasm. The arrow marks the leg of the neoplasm [data obtained by the authors]



Рис. 3. Правый яичник [данные получены авторами] / Right ovary [data obtained by the authors]

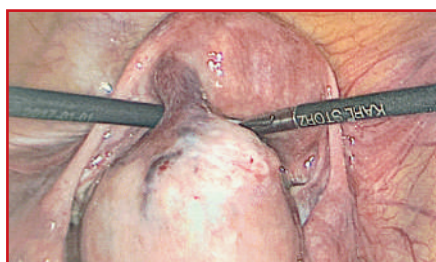


Рис. 4. Лапароскопическая картина (субсерозная миома матки с тонким основанием) [данные получены авторами] / Laparoscopic picture (subserous uterine myoma with a thin base) [data obtained by the authors]

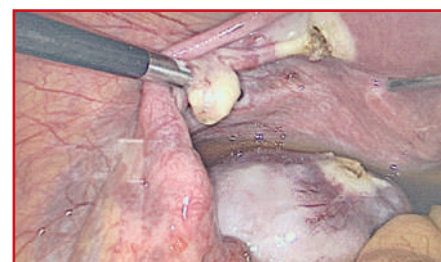


Рис. 5. Лапароскопическая картина (левый яичник, уменьшенный в размерах) [данные получены авторами] / Laparoscopic picture (left ovary, reduced in size) [data obtained by the authors]

без видимой патологии. Матка в размерах не увеличена, серозная оболочка бледно-розового цвета, гладкая, блестящая. В позадматочном пространстве — серозный выпот до 50 мл. Маточные трубы — без видимой патологии. Правый яичник подпаян к заднему листу широкой связки, после мобилизации в размерах несколько увеличен, содержит желтое тело диаметром 20 мм. Образование, определяющееся в области левых придатков, представляет собой миоматозный узел с субсерозным ростом, диаметром до 6 см, на тонком основании, расположенный в области левой собственной связки яичника (рис. 3). Питающая ножка и сам узел содержат сосуды диаметром до 0,5 см. Это объясняет выраженный кровоток в образовании по данным УЗИ с внутривенным контрастированием. При осмотре левого яичника — уменьшен в размерах до 1,5 см (последствие ранее перенесенной операции), фолликулярный аппарат выражен слабо. Ножка основания миоматозного узла скоагулирована биполярным электродом, узел отсечен, отправлен на гистологическое исследование (рис. 4).

По данным гистологического исследования — миома матки с низкой пролиферативной активностью.

Исследование экссудативной жидкости малого таза (цитологическое исследование) — атипических клеток не обнаружено.

Послеоперационный период протекал без осложнений, проводилась антибактериальная, инфузионная, симптоматическая терапия. В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана на 4-е сутки после операции под наблюдение гинеколога. Были даны рекомендации о контрацепции в течение 6 месяцев после оперативного лечения, ведению последующей беременности с ранних сроков под наблюдением акушера-гинеколога ввиду высокого риска акушерских осложнений.

### Обсуждение

В настоящее время при выявлении опухоли яичника исследуют уровень онкомаркеров, таких как СА 125, СА 199, НЕ4. СА 125 наиболее чувствителен при раке яичников. Тем не менее уровень СА 125 может быть повышен при ряде относительно доброкачественных гинекологических заболеваний, таких как миома матки, эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза [6–8]. Некоторые исследователи показали, что у пациенток с диффузной формой аденомиоза или по крайней мере при наличии одного крупного миоматозного узла (диаметром  $\geq 5$  см)

отмечалось превышение нормальных значений уровня СА 125. При миоме матки уровень СА 125 зависит от размера опухоли и наличия аденомиоза. Превышение нормальных значений онкомаркера СА 125 может быть связано непосредственно с большим размером миоматозного узла и раздражением брюшины [6, 17]. Также авторами показано значение определения онкомаркера СА 125 в дифференциальной диагностике миомы и саркомы матки, при которой достоверно повышается уровень СА 125 [9, 10].

УЗИ рекомендуется в качестве первоначального исследования для клинически заподозренной опухоли яичника. Если образование по данным УЗИ имеет характерные черты злокачественного или доброкачественного, то применение МРТ излишне. МРТ полезна при подозрении на злокачественность объемного образования или неоднозначности его трактовки по данным УЗИ [11].

Проблема топической диагностики и взаимоотношения органов в настоящее время решается с помощью применения КТ и МРТ [19].

В связи с тем что УЗИ остается доступным и высокоинформативным методом диагностики новообразований придатков, многие исследования сегодня направлены на повышение чувствительности и специфичности именно этого метода. К таким методам относятся УЗИ в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК), 3D-сонография, энергетический доплер, а также внутривенное контрастное усиление [12].

Исследование с контрастным усилением повышает диагностическую точность УЗИ при изучении сосудистого компонента, в частности для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей, преимущественно обладающих более развитой и аномальной сосудистой сетью [20, 21]. Проблемой КУУЗИ является объективность полученных результатов, так как оно относится к визуализирующим методикам, подобно энергетическому доплеру [13, 18].

Также одним из современных и изучаемых методов является создание математических моделей (LR2, Simple Rules, ADNEX) с помощью УЗИ Международной группой по стандартизации анализа диагностики опухолей яичников «The International Ovarian Tumor Analysis» (IOTA) [14]. Условия функционирования прогностических моделей поддерживаются стандартизированной терминологией УЗИ образования яичника, определяемой группой IOTA [14, 15]. Использование прогностической модели, разработанной группой IOTA, соответствует субъективным

оценкам опытных исследователей и должно быть принято в качестве основного критерия для характеристики как доброкачественных, так и злокачественных образований [14, 16].

Зачастую только проведение диагностической лапароскопии на сегодняшний день позволяет установить правильный диагноз.

Важной задачей является создание оптимальных алгоритмов диагностики и маршрутизации пациенток при подозрении на опухоль придатков.

## Заключение

Современная диагностика опухолей яичников не может основываться на одном методе исследования, а требует целого комплекса диагностических мероприятий, определяющих тактику введения пациенток в каждом конкретном случае [13–15]. Наиболее актуальна эта проблема у женщин репродуктивного возраста, так как любая операция на яичниках приводит к снижению репродуктивной функции. ■

**СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (именно в этом журнале). **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**PATIENT'S CONSENT.** The patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form (in this journal).

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

- Ortiz-Muñoz B., Aznar-Oroval E., García García A., Covisa Peris A., Perez Ballesteros P., Sanchez Yepes M., Garcia Lozano T., Illueca Ballester C., García García E. HE4, CA 125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer // *Tumour Biol.* 2014; 35 (7): 7249–7258. Epub 2014 Apr 27. DOI: 10.1007/s13277-014-1945-6.
- Mahesh S. Imaging and differential diagnosis of ovarian cancer. *Semin Ultrasound CT MR.* 2019; 40 (4): 302–318. DOI: 10.1053/j.sult.2019.04.002. Epub 2019 Apr 25.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of adnexal masses // *Obstet Gynecol.* 2007; 110 (1): 201.
- Orr B., Edwards R. P. Diagnosis and treatment of ovarian cancer // *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018; 32 (6): 943–964. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.07.010.
- The role of the obstetrician – gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer in women at average risk. Committee Opinion No. 716. American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet Gynecol.* 2017; 130: e146–149. ISSN 1074-861X.
- Babacan A., Kizilaslan C., Gun I., Muhcu M., Mungen E., Atay V. CA125 and other tumor markers in uterine leiomyomas and their association with lesion characteristics. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7:1078–83 // eCollection. 2014. PMID: 24955185. PMCID: PMC4057864.
- Sheth S. S., Ray S. S. Severe adenomyosis and CA 125 // *J Obstet Gynaecol.* 2014; 34 (1): 79–81. PMID: 24359057. DOI: 10.3109/01443615.2013.832178.
- Cho F. N., Liu C. B., Li J. Y., Chen S. N., Yu K. J. Dramatic changes of CA125 levels in a pregnant woman with a degenerated subserosal myoma // *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012; 51: 117–118.
- Glorie N., Baert T., Van Den Bosch T., Coosemans A. N. CA 125 Circulating protein biomarkers to differentiate uterine sarcomas from leiomyomas // *Anticancer Res.* 2019; 39 (8): 3981–3989. PMID: 31366479. DOI: 10.21873/anticancer.13553.
- Juang C. M., Yen M. S., Horng H. C., Twu N. F., Yu H. C., Hsu W. L. Potential role of preoperative serum CA 125 for the differential diagnosis between uterine leiomyoma and uterine leiomyosarcoma // *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006; 27 (4): 370–4. PMID: 17009628.
- Pietro V. F., Giancarlo A. S. et al. MRI of ovarian masses: classification and differential diagnosis insights imaging // *Insights Imaging.* 2016; 7 (1): 21–41. Published online 2015 Dec 16.
- Sehgal N. Efficacy of color doppler ultrasonography in differentiation of ovarian masses // *J Midlife Health.* 2019; 10 (1): 22–28. DOI: 10.4103/jmh.JMH\_23\_18.
- Liu Z., Yang F., Zhang Y., Yu H., Zhu H., Yang R., Fan L. Conventional, doppler and contrast-Enhanced ultrasonography in differential diagnosis of ovarian masses // *Saudi Med J.* 2017; 38 (6): 592–597. DOI: 10.15537/smj.2017.6.19790.
- Kaijser J., Bourne T., Valentin L., Sayasneh A., Van Holsbeke C., Vergote I., Testa A. C., Franchi D., Van Calster B., Timmerman D. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41 (1): 9–20. DOI: 10.1002/uog.12323.
- Garg S., Kaur A., Mohi J. K., Sibia P. K., Kaur N. Evaluation of IOTA Simple Ultrasound Rules to distinguish benign and malignant ovarian tumours // *J Clin Diagn Res.* 2017; 11 (8): TC06–TC09. DOI: 10.7860/JCDR/2017/26790.10353. Epub 2017 Aug 1.
- Valentin L., Ameye L., Savelli L., Fruscio R., Leone F. P., Czekierdowski A., Lissoni A. A., Fischerova D., Guerriero S., Van Holsbeke C., Van Huffel S., Timmerman D. Adnexal masses difficult to classify as benign or malignant using subjective assessment of gray-scale and Doppler ultrasound findings: logistic regression models do not help // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38 (4): 456–465. DOI: 10.1002/uog.9030. Epub 2011 Sep 13.
- Baker M. F., McCarthy J., Spellacy W. N., Cardosi R. P. Serum CA 125 levels in women with uterine leiomyomata and are view of the literature // *J Gynecol Surg.* 2007; 23: 19–22.
- Stoelinga B., Dooper Anniek M. C., Juffermans Lynda J. M., Postema Arnoud W., Wijkstra H., Brölmann Hans A. M., Huirne Judith A. F. Use of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Assessment of Uterine Fibroids: A Feasibility Study // *Ultrasound Med Biol.* 2018; 44 (8): 1901–1909. Epub 2018 May 4. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.03.030.
- Солопова А. Е., Макацария А. Д., Сдвижков А. М., Терновой С. К. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике образований яичника. Возможности количественной мультипараметрической оценки // *Акушерство и Гинекология.* 2017; 2. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.2.80-5>. [Solopova A. Ye., Makatsariya A. D., Sdvizhkov A. M., Ternovoy S. K. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of ovarian formations. Possibilities of quantitative multiparametric assessment // *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2017; 2. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.2.80-5>.]
- Thakrar D. B., Sultan M. J. The Role of contrast-enhanced ultrasound in managing vascular pathologies // *J Med Imaging Radiat Sci.* 2019; 50 (4): 590–595. DOI: 10.1016/j.jmir.2019.08.010. Epub 2019 Nov 6.

21. Kaspar M., Partovi S., Aschwanden M., Imfeld S., Baldi T., Uthoff H., Staub D. Assessment of microcirculation by contrast-enhanced ultrasound: a new approach in vascular medicine // Swiss Med Wkly. 2015; 145: w14047. DOI: 10.4414/sm.w.2015.14047. eCollection 2015. PMID: 25588141.

#### Сведения об авторах:

**Сафонова Наталья Евгеньевна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1 стр. 1; врач акушер-гинеколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы, 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32; rediska2406@yandex.ru

**Подзолкова Наталия Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1 стр. 1; podzolkova@gmail.com

**Осадчев Василий Борисович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1 стр. 1; заведующий гинекологическим отделением, врач акушер-гинеколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы, 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32; vosadchev@mail.ru

**Бабков Кирилл Владимирович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1 стр. 1; врач акушер-гинеколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы, 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32; kirill.babkov@mail.ru

**Фадеев Игорь Евгеньевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1 стр. 1; врач акушер-гинеколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы, 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32; iefadeev@mail.ru

Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1 стр. 1; врач акушер-гинеколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы; 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, 11; iefadeev@mail.ru

#### Information about the authors:

**Nataliya E. Safonova**, PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 b. 1 Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russia; obstetrician gynecologist at the State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow D. D. Pletnev City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department; 32 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia; rediska2406@yandex.ru

**Nataliya M. Podzolkova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 b. 1 Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russia; podzolkova@gmail.com

**Vasily B. Osadchev**, MD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 b. 1 Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russia; Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, obstetrician gynecologist at the State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow D. D. Pletnev City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department; 32 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia; vosadchev@mail.ru

**Kirill V. Babkov**, MD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 b. 1 Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russia; obstetrician gynecologist at the State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow D. D. Pletnev City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department; 32 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia; kirill.babkov@mail.ru

**Igor E. Fadeev**, MD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 b. 1 Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russia; obstetrician gynecologist at the State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow I. V. Davidovsky City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department; 11 Yauzskaya str., Moscow, 109240, Russia; iefadeev@mail.ru

Поступила/Received 18.03.2021

Принята в печать/Accepted 22.03.2021

# Течение заболевания, акушерские и перинатальные исходы у беременных с COVID-19 (обзор литературы)

М. Д. Санаева<sup>1</sup>, [marsanaeva@yandex.ru](mailto:marsanaeva@yandex.ru)

Ю. А. Дударева<sup>2</sup>, [ORCID: 0000-0002-9233-7545](https://orcid.org/0000-0002-9233-7545), [iuliadudareva@yandex.ru](mailto:iuliadudareva@yandex.ru)

<sup>1</sup> Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения Алтайский краевой клинический перинатальный центр; 656045, Россия, Барнаул, ул. Фомина, 154

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 656038, Россия, Барнаул, просп. Ленина, 40

**Резюме.** В конце 2019 г. появилось новое острое респираторное заболевание, вызванное коронавирусом *SARS-CoV-2*, впервые выявленное в городе Ухань провинции Хубэй в Китае. Из-за своей высокой контагиозности инфекция быстро распространилась на все континенты и была объявлена Всемирной организацией здравоохранения пандемией 11 марта 2020 г. Для написания обзорной статьи были изучены материалы из представленных баз данных на цифровых ресурсах PubMed и Google Scholar, с использованием ключевых слов, соответствующих медицинскому тематическому заголовку MeSH, «беременность» и «COVID-19», «коронавирус» или «*SARS-CoV-2*». Физиологические изменения, связанные с беременностью, повышают восприимчивость матери к инфекциям в целом, поэтому на фоне беременности течение заболевания может иметь свои особенности. Наиболее важными вопросами в данном случае являются влияние новой коронавирусной инфекции на плод, подходы к родоразрешению. Согласно полученным данным, неблагоприятные исходы включали ранние и поздние самопроизвольные выкидыши, рождение маловесных для гестационного возраста новорожденных и недоношенность. Кесарево сечение являлось основным способом родоразрешения во всех случаях преждевременных родов на фоне новой коронавирусной инфекции, при этом мертворождаемость и неонатальная смертность по сравнению с общей популяцией по нашим данным не увеличивается. В целом хочется надеяться, что со временем научное сообщество получит необходимую информацию об особенностях течения беременности, возможных осложнениях и подходах к родоразрешению у беременных с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести. Мы научимся прогнозировать осложнения, что является прекрасной мотивацией для дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** беременность, COVID-19, коронавирус, *SARS-CoV-2*.

**Для цитирования:** Санаева М. Д., Дударева Ю. А. Течение заболевания, акушерские и перинатальные исходы у беременных с COVID-19 (обзор литературы) // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 20-24. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.003

## Disease course, obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19 (literature review)

Mariya D. Sanaeva<sup>1</sup>, [marsanaeva@yandex.ru](mailto:marsanaeva@yandex.ru)

Yuliya A. Dudareva<sup>2</sup>, [ORCID: 0000-0002-9233-7545](https://orcid.org/0000-0002-9233-7545), [iuliadudareva@yandex.ru](mailto:iuliadudareva@yandex.ru)

<sup>1</sup> Regional State Budgetary Healthcare Institution Altai Regional Clinical Perinatal Center; 154 Fomina str., Barnaul, 656045, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 40 ave. Lenin, Barnaul, 656038, Russia

**Abstract.** At the end of 2019, a new acute respiratory disease, caused by the *SARS-CoV-2* coronavirus, emerged for the first time in Wuhan, Hubei province, China. Due to its high contagiousness, the infection quickly spread to all continents and was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. To write a review article, materials from the submitted databases were studied: PubMed and Google Scholar, using keywords corresponding to the medical thematic heading (MeSH), «pregnancy» and «COVID-19», «coronavirus» or «*SARS-CoV-2*». Physiological changes associated with pregnancy increase the mother's susceptibility to infections in general, therefore, during pregnancy, the course of the disease may have its own characteristics. The most important issues in this case are the impact of the new coronavirus infection on the fetus, approaches to delivery. The findings reported that adverse outcomes included early and late spontaneous miscarriages, low birth weight infants for gestational age, and prematurity. Caesarean section was the main method of delivery in all cases of premature births against the background of a new coronavirus infection, while stillbirth and neonatal mortality compared with the general population, according to the above study results, do not increase. In general, I would like to hope that over time, the scientific community will receive the necessary information on the features of the course of pregnancy, possible com-

plications and approaches to delivery in pregnant women with a new coronavirus infection, depending on the severity, we will learn to predict complications, which is an excellent prospect for further study.

**Keywords:** pregnancy, COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2.

**For citation:** Sanaeva M. D., Dudareva Yu. A. Disease course, obstetric, obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19 (literature review) // *Lechaschi Vrach. 2022; 5-6 (25): 20-24. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.003*

**В** конце 2019 г. появилось новое острое респираторное заболевание, возникшее в городе Ухань провинции Хубэй в Китае. Четыре нетипичных случая пневмонии были замечены 26 декабря 2019 г. в Объединенном госпитале китайской и западной медицины Хубэй, о чем на следующий день было сообщено в местный центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) [1]. Из-за своей высокой контагиозности инфекция быстро распространилась на все континенты и была объявлена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемией 11 марта 2020 г. [2]. Этиологический фактор был идентифицирован как коронавирус, относящийся к РНК-вирусам рода бетакоронавирусов, и назван тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса-2 (*SARS-CoV-2*).

С большой вероятностью болезнь является зоонозом: ее источником, предположительно, был оптовый рынок морепродуктов Хуанань, где продаются несколько видов животных, мертвых и живых. Ранее коронавирусный зооноз, впоследствии известный как тяжелый острый респираторный синдром (SARS), вспыхнул в 2002 г., выплеснулся с гуандунских рынков в Китае и был локализован в июле 2003 г. [2]. Также вызванный коронавирусом ближневосточный респираторный синдром (MERS) появился в 2012 г. в Саудовской Аравии, и его вспышка продолжается по сей день. Типичным резервуаром коронавирусов являются популяции летучих мышей, от которых возбудитель может передаваться через промежуточное звено, такое как верблюды-дромадеры (MERS) или пальмовые циветы (SARS), к человеку, достигая способности передачи от человека к человеку. *SARS-CoV-2*, по-видимому, разделяет рецептор хозяина, который является ангиотензинпревращающим ферментом-2 (АПФ2) с *SARS-CoV*, поскольку у них совпадает почти 82% нуклеотидных последовательностей [2]. В отличие от атипичной пневмонии и MERS, несмотря на относительно низкий общий уровень летальности (CFR), рассчитанный на уровне 2,3%, *SARS-CoV-2* является очень заразным и вызывает гораздо больше смертей, представленных в абсолютных цифрах. Основной путь передачи инфекции — воздушно-капельный [2].

## Методы исследования

Были изучены статьи в PubMed и Google Scholar, используя ключевые слова, соответствующие медицинскому тематическому заголовку MeSH, «беременность» и «COVID-19», «коронавирус» или «*SARS-CoV-2*». Эти исследования были приведены из базы данных до 30 сентября 2020 г. PubMed дал 1066 статей, а Google Scholar — 400. Проводилась оценка тематических отчетов, ретроспективных и проспективных исследований, систематических обзоров и метаанализов. Поиск литературы был ограничен исследованиями, опубликованными на английском и русском языках. Предпочтение отдавалось систематическим обзорам и метаанализам англоязычных изданий. За ними последовательно следовали рандомизированные контролируемые исследования, проспективные исследования, ретроспективные исследования, отчеты

о делах и другие научные обзоры, когда альтернативные данные были недоступны. Для включения в настоящий описательный обзор было отобрано в общей сложности 35 ресурсов.

## Патофизиология респираторных заболеваний и других коронавирусов при беременности

Физиологические изменения, связанные с беременностью, повышают восприимчивость матери к инфекциям в целом. Беременность — это состояние относительной иммуносупрессии, обусловленное изменением состояния иммунной системы организма с целью предотвращения отторжения плода [3]. Повышение уровня эстриола также снижает уровень CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток, подавляет выработку воспалительных цитокинов и способствует высвобождению противовоспалительных цитокинов [3]. Эти иммунологические сдвиги и физиологические изменения предрасполагают беременных к более тяжелому и затяжному течению заболеваний, связанных с респираторными инфекциями, в том числе и при коронавирусных инфекциях [3, 4]. Учитывая относительную новизну вируса *SARS-CoV-2*, данные о его специфическом патофизиологическом воздействии на беременность ограничены. Однако недавние коронавирусные инфекции, вызванные *MERS-CoV*, и атипичная пневмония — *CoV-1* в 2003 и 2012 гг. соответственно могут предоставить ценную информацию [5, 6].

Вирусы *MERS-CoV* и *SARS-CoV-1*, по-видимому, вызывают более тяжелое заболевание у беременных пациенток по сравнению с *SARS-CoV-2* [6]. Метаанализ 2020 г. показал, что уровень смертности приближается к 25-30% у беременных с тяжелой формой *SARS-CoV-1* и *MERS-CoV*, тогда как текущие оценки смертности от *SARS-CoV-2* у беременных женщин составляют менее 2% [6]. При изучении вспышек *SARS-CoV-1* и *MERS-CoV* чаще отмечалась значительная заболеваемость и смертность среди пациенток во втором и третьем триместрах беременности [5]. Неблагоприятные исходы включали выкидыш, рождение маловесных для гестационного возраста новорожденных и недоношенность [5]. Гипертермия, кашель и общая слабость были наиболее распространенными симптомами как при *SARS-CoV-1*, так и при *MERS-CoV* [6]. Наиболее частыми лабораторными нарушениями были лимфоцитопения, повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и лейкопения.

Согласно результату метаанализа, у беременных женщин, госпитализированных по поводу инфекции *SARS-CoV-1*, *MERS-CoV* или *SARS-CoV-2*, выявлены рентгенологические признаки пневмонии в 90% случаев либо на обычном рентгене, либо на компьютерной томографии даже при бессимптомном течении [6]. Вышеуказанный метаанализ показал увеличение частоты преждевременных родов, кесарева сечения, поступления в отделение интенсивной терапии новорожденных и преэклампсии у женщин с диагнозом любой из трех коронавирусных инфекций по сравнению с общей популяцией [6]. Документированных случаев вертикальной передачи *SARS-CoV-1* или *MERS-CoV* не было зарегистрировано [5, 6].

## Особенности течения заболевания COVID-19 при беременности

Тестирование у небеременных чаще всего происходит, когда они проявляют симптомы или были в контакте с зараженными людьми, в то время как беременные часто тестируются на COVID-19, когда обращаются за медицинской помощью по беременности или причинам, не связанным со вспышкой COVID-19 [5, 6]. Проведенный систематический обзор 28 исследований, включавших 11 432 пациенток, показал, что одна из 10 беременных или родильниц, поступивших в больницу, дала положительный результат на COVID-19 [7]. Из них 75% были бессимптомными носительницами, и одна из 20 бессимптомных беременных дала положительный результат на COVID-19 [7]. Как и в общей популяции, преобладающими симптомами COVID-19 у беременных были гипертермия, кашель, одышка и лимфопения [7]. По сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста беременные или недавно беременные женщины с COVID-19 реже сообщали о миалгиях [7]. Французское когортное исследование показало, что наличие желудочно-кишечных симптомов было связано с более тяжелым течением заболевания [8]. Клинические симптомы инфекции, как правило, не различались в зависимости от гестационного срока [9].

Данные о течении COVID-19 у беременных женщин неоднозначны. Международные данные свидетельствуют о сходном течении заболевания у беременных и небеременных женщин. Большинство исследований показывают, что критическое течение заболевания редко наблюдается у беременных пациенток, но несколько увеличивается по сравнению с возрастной популяцией [10–14]. В одном исследовании сообщалось, что примерно 90% беременных с диагнозом COVID-19 выздоравливали без необходимости досрочного родоразрешения [7].

Недавнее исследование показало повышенный риск тяжелых заболеваний и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у беременных по сравнению с небеременными женщинами с поправкой на возраст, расу и сопутствующие заболевания [15]. Кроме того, COVID-19 ассоциирован с развитием кардиомиопатии у 7–33% населения в целом [16, 17]. Данные о кардиомиопатии COVID-19 во время беременности ограничены, так данное осложнение проявилось всего у двух беременных пациенток [18]. Из-за отсутствия данных неясно, повышен ли риск развития связанной с COVID-19 кардиомиопатии у беременных по сравнению с общей популяцией. Дифференциальный диагноз симптомов COVID-19 при беременности сложен и включает преэклампсию, кардиомиопатию, плевральный или перикардиальный выпот, гестационный ринит, физиологическую одышку и проявления других вирусно-бактериальных пневмоний. Многие состояния, связанные с повышением температуры тела, кашлем или одышкой, могут спровоцировать досрочное завершение беременности, в том числе привести к преэклампсии и тромбозам легочной артерии [7].

Частота госпитализации в интенсивную терапию возрастает с увеличением срока беременности, причем в одном исследовании сообщалось, что более 90% беременных пациенток нуждаются в интенсивной терапии в третьем триместре [11]. Данные свидетельствуют о том, что 40% беременных, умерших от COVID-19, имели ожирение, диабет или возраст матери был 40 и более лет [7, 11, 12, 15]. Осложнения тяжелого течения заболевания включают необходимость инвазивной ИВЛ или экстракорпоральной мембранной оксигенации, преждевременные роды и связанную с COVID

кардиомиопатию [15]. Поздний возраст матери, высокий индекс массы тела, ранее существовавшая артериальная гипертензия и сахарный диабет (СД) были связаны с тяжелым течением COVID-19, а наличие экстрагенитальных заболеваний было неблагоприятным прогностическим маркером для ИВЛ [7, 9–11]. Эти показатели были тесно взаимосвязаны с риском *near-miss* или неонатальной смерти [11]. Другие исследования также демонстрируют тяжелые исходы у беременных с COVID-19. В то время как расчетные показатели смертности беременных с COVID-19 составляют 0,6–2%, что сопоставимо с общей популяцией, на долю пациенток с критическим заболеванием приходится подавляющее большинство смертей, вторичных по отношению к COVID-19 [7, 11].

## Особенности результатов лабораторно-функциональных методов обследования у беременных с COVID-19

У беременных с COVID-19 могут выявляться как лейкоцитоз, так и лейкопения. В небольшом клиническом исследовании отмечалось, что лейкоцитоз, лимфопения, сдвиг лейкоцитарной формулы вправо и нормальная температура тела чаще встречаются у беременных по сравнению с небеременными женщинами с COVID-19 [9]. В противоположность предыдущим данным более поздние исследования выявили, что лейкопения является наиболее распространенной лабораторной аномалией у этих пациенток (66,1%) [6]. Другие общие лабораторные нормы, описанные в литературе, включают в себя повышенный уровень С-реактивного белка, D-димера и лактатдегидрогеназы [9, 11].

Комбинация повышенных уровней D-димера и интерлейкина-6 также была связана с более тяжелым течением заболевания и обнаружена у 60% тяжелых и 80% критических тяжелых беременных с COVID-19 соответственно [11]. К сожалению, данные о базовых уровнях этих лабораторных показателей во время беременности ограничены, что затрудняет сравнение.

Наиболее распространенными проявлениями пневмонии у беременных были изменения по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких по типу «матового стекла» и двусторонние инфильтраты [6, 7, 9, 11]. Метаанализ 42 исследований, включавших 247 беременных пациенток с COVID-19, показал, что фокально-лучевые или бессимптомные глоссальные помутнения являются наиболее распространенными, в то время как все пациентки с тяжелым течением заболевания имели диффузные двусторонние глоссальные помутнения с субплевральным вовлечением и плевральным выпотом при визуализации [5, 6]. Это исследование выявило аномальную визуализацию у 89% пациенток, у 8,7% из которых признаки заболевания обнаружены во время МСКТ [11]. Эти сходные исследования, включающие пациенток с *SARS-CoV-1* и *MERS-CoV*, показали, что аномальные результаты визуализации были распространены у бессимптомных беременных пациенток [5, 6]. Учитывая высокую частоту положительного тестирования, важно не допустить преждевременного родоразрешения у женщин с положительным результатом на COVID-19, но без клинической симптоматики [19]. Беременным диагноз должен ставиться на основании анамнеза, клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, в том числе МСКТ.

## Осложнения и исходы беременности на фоне COVID-19

В одно из крупных когортных исследований вошли 242 COVID-19-положительные беременные и 248 новорожденных от данных матерей, наблюдавшиеся в течение третьего триместра беременности и одного месяца после родов [11]. Результаты этого исследования показали более высокую частоту кесарева сечения и преждевременных родов у госпитализированных с симптомами COVID-19 [11]. Было отмечено, что преждевременные роды произошли примерно у трети беременных с COVID-19, из них 40,0% были сверхранными и ранними (с 24,0 до 33,6 недели беременности) и 60,0% — поздними преждевременными родами (с 34,0 до 36,6 недели беременности) [11].

Подобные результаты получены в другом исследовании, в которое включены 179 детей, рожденных от ковид-положительных матерей, и 84 ребенка, рожденных от ковид-отрицательных матерей, было подтверждено повышение риска преждевременных родов, необходимости в интенсивной терапии новорожденных [2, 4, 8-12, 14, 18, 20-23]. Пока не совсем ясно, является ли более высокий уровень недоношенности следствием необходимости родоразрешения вторичным из-за осложнений, связанных с COVID-19 у матери, или же следствием воздействия заболевания на беременность. Частота кесарева сечения чрезвычайно высока у пациенток с COVID-19 в США — метаанализ показал частоту почти 85% [22, 23]. Примечательно, что единственным документально подтвержденным показанием к кесареву сечению, примерно в половине этих случаев, был только факт наличия COVID-19 у матери. Частота преждевременных родов и операций кесарева сечения увеличиваются у пациенток с COVID-19 независимо от тяжести заболевания [11], что, возможно, говорит о том, что досрочное родоразрешение, да еще оперативным путем, может быть ятрогенным по своей природе.

Самопроизвольный выкидыш чаще встречается у пациенток, заболевших в первом триместре, по сравнению со вторым триместром, с частотой 16,1% и более 3,5% соответственно [24-27]. Несколько чаще во время беременности у пациенток с новой коронавирусной инфекцией выявляется задержка роста плода, плацентарная недостаточность с морфологически подтвержденными изменениями в плаценте в виде маточно-плацентарной сосудистой мальперфузии, межжелудочкового воспаления и тромбоза межжелудочковых сосудов плода [10].

Полученные данные подтверждают результаты следующих работ, сообщающих о гистопатологических исследованиях 14 плацент пациенток с клинически легкой формой COVID-19, которые обнаружили окклюзионное отложение фибрина и неокклюзионные тромбы с гипоперфузией плаценты во всех образцах [11, 28]. Половина из этих случаев закончилась преждевременными родами. Также сообщалось об отслойке плаценты, выкидыше во втором триместре беременности и рождении маловесного для гестационного возраста ребенка (по одному случаю) [21-23, 29].

Частота спонтанных преждевременных родов не увеличивается по сравнению с общей популяцией, и кесарево сечение являлось основным способом родоразрешения во всех случаях преждевременных родов [7]. Соответственно, большинство осложнений у новорожденных, родившихся от матерей с диагностированным COVID-19, это результат недоношенности, а не инфекции COVID-19. Младенцы с матерями, у которых заболевание выявлялось ближе к

родам, с большей вероятностью имели тяжелое течение, чем те, чьи матери дали положительный результат за две или более недель до родов [10]. В недавнем когортном исследовании почти десятая часть новорожденных от матерей с положительным COVID-19 была обследована на антитела в первый месяц жизни [21]. Мертворождаемость и неонатальная смертность не увеличиваются по сравнению с общей популяцией [10]. Ни один из них не дал положительного результата на COVID-19 [30-33]. Полученные результаты согласуются с выводами другого исследования, в котором не было зарегистрировано случаев пневмонии или заболеваний нижних дыхательных путей у новорожденных в возрасте до 6-8 недель, рожденных от COVID-позитивных матерей [31, 33]. Было сообщено о нескольких случаях легких симптомов у новорожденных с диагнозом COVID-19 при рождении или вскоре после него [30-33]. Наиболее распространенными проявлениями COVID-19 у новорожденных являются лихорадка, пневмония, цианоз, респираторный дистресс [10]. У большинства этих детей проявлялись симптомы средней степени тяжести, а исход был благоприятным. Установлено, что большинство осложнений были связаны с недоношенностью и сепсисом, а не с SARS-CoV-2 [11, 21]. Доказательства передачи SARS-CoV-19 через грудное молоко ограничены, и нынешние руководящие принципы рекомендуют продолжать грудное вскармливание матерям, положительным на COVID-19 [11, 21].

## Заключение

COVID-19 — потенциально смертельная инфекция, но данные о ее течении у беременных сегодня ограничены. Неоднородность полученных сведений вероятнее всего объясняется разнообразием изучаемых популяций людей, методов обследования и, как следствие, полученных результатов. Существующие разные подходы к лечению беременных с COVID-19 затрудняют анализ течения инфекции, развития специфических и неспецифических осложнений во время беременности, подходов к родоразрешению. Беременные пациентки с легкой формой инфекции и отсутствием сопутствующих заболеваний, акушерских осложнений должны родоразрешаться естественным образом в положенные сроки и могут быть благополучно выписаны домой. Женщины в третьем триместре беременности, особенно с ожирением, СД, хронической артериальной гипертензией, имеют самый высокий риск критического течения заболевания, осложненного течения беременности, в таких условиях коллегиально обсуждается тактика досрочного родоразрешения. Безусловно, эта тема интересна, освещена в литературе недостаточно, имеет перспективы для дальнейшего изучения. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Wang C., Horby P. W., Hayden F. G., Gao G. F. A novel coronavirus outbreak of global health concern // *Lancet*. 2020; 395 (10223): 470-473. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9).
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19; 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020> (Accessed September 29, 2020).
3. Mathad J. S., Gupta A. Pulmonary infections in pregnancy // *Semin Respir Crit Care Med*. 2017; 38 (2): 174-184. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602375>.

4. Perlman S. Another decade, another coronavirus // *N Engl J Med.* 2020; 382 (8): 760-762. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126>.
5. Galang R. R., Chang K., Strid P., et al. Severe coronavirus infections in pregnancy: a systematic review // *Obstet Gynecol.* 2020; 136 (2): 262-272. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004011>.
6. Diriba K., Awulachew E., Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical Fig. 1. Algorithm for the disposition of pregnant patients with COVID-19. M. N. Boushra, A. Koyfman and B. Long American Journal of Emergency Medicine xxx (2020) xxx 5 maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Med Res.* 2020; 25 (1): 39. <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00439-w>.
7. Allotey J., Stallings E., Bonet M., et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2020; 370. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>.
8. Cohen J., Vignaux O., Jacquemard F. Covid-19 in pregnant women: general data from a French national survey // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 251 (1): 267-268. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.002>.
9. Liu D., Li L., Wu X., et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis // *Am J Roentgenol.* 2020; 215 (1): 127-132. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23072>.
10. Gabriel Marín, Miguel A., Mar Reyne Vergeli, Sonia Caserio Carbonero, Sole Laia, Tamara Carrizosa Molina, et al. Maternal, perinatal, and neonatal outcomes with COVID-19: a multicenter study of 242 pregnancies and their 248 infant newborns during their first month of life // *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2020. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002902> Still in print.
11. Turan O., Hakim A., Dashraath P., Jeslyn W. J. L., Wright A., Abdul-Kadir R. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review // *Int J Gynecol Obstet.* 2020; 151 (1). <https://doi.org/10.1002/ijgo.13329>.
12. Hirschberg A., Kern-Goldberger A. R., Levine L. D., et al. Care of critically ill pregnant patients with coronavirus disease 2019: a case series // *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223 (2): 286-290. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.029>.
13. San-Juan R., Barbero P., Fernández-Ruiz M., et al. Incidence and clinical profiles of COVID-19 pneumonia in pregnant women: a single-Centre cohort study from Spain // *E Clinical Medicine.* 2020; 23: 100407. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100407>.
14. Schwartz D. A. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes // *Arch Pathol Lab Med.* 2020; 144 (7): 799-805. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>.
15. Ellington S., Strid P., Tong V. T., et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–June 7, 2020 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (25): 769-775. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6925a1>.
16. Clerkin K. J., Fried J. A., Raikhelkar J., et al. COVID-19 and cardiovascular disease // *Circulation.* 2020; 141 (20): 1648-1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>.
17. Thompson J. L., Nguyen L. M., Noble K. N., Aronoff D. M. COVID-19-related disease severity in pregnancy // *Am J Reprod Immunol.* September. 2020. <https://doi.org/10.1111/aji.13339>.
18. Juusela A., Nazir M., Gimovsky M. Two cases of coronavirus 2019-related cardiomyopathy in pregnancy // *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020; 2 (2): 100113. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100113>.
19. Kim G. U., Kim M. J., Ra S. H., et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19 // *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26 (7). <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.040> 948.e1–948.e3.
20. Ferrazzi E., Frigerio L., Savasi V., et al. Mode of delivery and clinical findings in COVID19 infected pregnant women in northern Italy // *SSRN Electron J.* April 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3562464>.
21. Flaherman V. J., Afshar Y., Boscardin J., et al. Infant outcomes following maternal infection with SARS-CoV-2: first report from the PRIORITY study // *Clin Infect Dis.* September 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1411>.
22. Fenizia C., Biasin M., Cetin I., et al. Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy // *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 5128. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18933-4>.
23. Carosso A., Cosma S., Serafini P., Benedetto C., Mahmood T. How to reduce the potential risk of vertical transmission of SARS-CoV-2 during vaginal delivery? // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 250: 246249. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.04.065>.
24. Baergen R. N., Heller D. S. Placental pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings // *Pediatr Dev Pathol.* 2020; 23 (3): 177-180. <https://doi.org/10.1177/1093526620925569>.
25. Chen S., Huang B., Luo D. J., et al. Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases // *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of Pathology.* 2020; 49 (0). <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138 E005>.
26. Kuhrt K., McMicking J., Nanda S., Nelson-Piercy C., Shennan A. Placental abruption in a twin pregnancy at 32 weeks' gestation complicated by coronavirus disease 2019 without vertical transmission to the babies // *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020; 2 (3): 100135. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100135>.
27. Baud D., Greub G., Favre G., et al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection // *JAMA.* 2020; 323 (21): 2198-2200. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7233>.
28. Knight Dphil M., Bunch K., Vousden N., et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study // *BMJ.* 2020; 369: m2107. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2107>.
29. What's new | COVID-19 Treatment Guidelines; 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/> (Accessed October 18, 2020).
30. Chen H., Guo J., Wang C., et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records // *Lancet.* 2020; 395 (10226): 809-815. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
31. Wei M., Yuan J., Liu Y., Fu T., Yu X., Zhang ZJ. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China // *JAMA.* 2020; 323 (13): 1313-1314. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2131>.
32. Zhu H., Wang L., Fang C., et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia // *Transl Pediatr.* 2020; 9 (1): 51-60. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>.
33. Zeng L., Xia S., Yuan W., et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Pediatr.* 2020; 174 (7): 722-725. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>.

#### Сведения об авторах:

**Санаева Мария Дмитриевна**, врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения Алтайский краевой клинический перинатальный центр; 656045, Россия, Барнаул, ул. Фомина, 154; [marsanaeva@yandex.ru](mailto:marsanaeva@yandex.ru)

**Дударева Юлия Алексеевна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 656038, Россия, Барнаул, просп. Ленина, 40; [iuliadudareva@yandex.ru](mailto:iuliadudareva@yandex.ru).

#### Information about the authors:

**Sanaeva Mariia Dmitrievna**, obstetrician-gynecologist, doctor of ultrasound diagnostics at the Regional State Budgetary Healthcare Institution Altai Regional Clinical Perinatal Center; 154 Fomina str., Barnaul, 656045, Russia; [marsanaeva@yandex.ru](mailto:marsanaeva@yandex.ru)

**Dudareva Yulia Alekseevna**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 40 ave. Lenin, Barnaul, 656038, Russia; [iuliadudareva@yandex.ru](mailto:iuliadudareva@yandex.ru)

Поступила/Received 01.04.2021

Принята в печать/Accepted 04.04.2021

# Влияние чрезмерного употребления алкоголя на течение и развитие дерматозов

А. Ф. Гатина, [alina.ulska@gmail.com](mailto:alina.ulska@gmail.com)

Н. П. Теплюк, ORCID: 0000-0002-5800-4800, Scopus ID: 9839218300, [teplyukn@gmail.com](mailto:teplyukn@gmail.com)

Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

**Резюме.** Спектр дерматозов, ассоциированных с синдромом алкогольной зависимости, достаточно обширен. Этанол и другие компоненты алкогольных напитков воздействуют на структуру кожи и сосудов, нарушают иммунную функцию, увеличивают риск обострения имеющихся кожных заболеваний, а также делают кожу уязвимой для инфекций. В публикации исследуется токсический эффект этанола, а именно его влияние на появление новых и прогрессирование уже имеющихся заболеваний кожного покрова. Для этого в обзоре приводятся результаты как зарубежных, так и отечественных клинических исследований по изучению развития и обострения дерматозов вследствие чрезмерного употребления алкогольсодержащих напитков. Отмечается, что в качестве одной из основных причин возникновения наиболее часто встречающихся кожных заболеваний и патологических состояний с кожными проявлениями может считаться пристрастие пациентов к алкоголю. Подчеркивается обширность спектра подобных заболеваний и подробно рассматриваются следующие из них: розацеа, злокачественные новообразования, порфирия, псориаз, крапивница, споротрихоз. Помимо того, в статье дается краткое описание воздействия этанола на организм человека, в частности, на кожу, сосуды и иммунную систему, а также установлены механизмы его действия на тяжесть протекания перечисленных дерматологических заболеваний и патологий с кожными проявлениями. Приводятся данные о том, что при конкретных кожных патологиях чрезмерное употребление алкоголя приводит к ухудшению реакции на проводимое лечение. Для некоторых заболеваний также отмечается, как вид алкогольного напитка влияет на состояние кожных покровов пациента. Вместе с тем подробно рассматривается процесс метаболизма спирта, вследствие которого нарушается функция кожного барьера. Сделан вывод относительно того, как осведомленность о дерматозах и их связи со злоупотреблением алкоголем может повлиять на выявление заболевания на ранних стадиях и его терапию, а также на лечение алкогольной зависимости. При этом подчеркивается, что данных современных научных исследований по выбранной тематике недостаточно, что делает ее актуальной для дальнейшего и более детального изучения.

**Ключевые слова:** псориаз, розацеа, злокачественные новообразования, порфирии, крапивница, споротрихоз, алкоголизм.

**Для цитирования:** Гатина А. Ф., Теплюк Н. П. Влияние чрезмерного употребления алкоголя на течение и развитие дерматозов // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 25-29. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.004

## The influence of excessive alcohol consumption on the course and development of dermatoses

Alina F. Gatina, [alina.ulska@gmail.com](mailto:alina.ulska@gmail.com)

Nataliya P. Teplyuk, ORCID: 0000-0002-5800-4800, Scopus ID: 9839218300, [teplyukn@gmail.com](mailto:teplyukn@gmail.com)

N. V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

**Abstract.** The spectrum of dermatoses associated with alcohol dependence syndrome is quite extensive. Ethanol and other components of alcoholic beverages affect the structure of the skin and blood vessels, impair immune function, increase the risk of exacerbation of existing skin diseases, and also make the skin vulnerable to infectious diseases. The review analyses the toxic effect of ethanol, in particular its effect on the appearance and progression of skin diseases. For this purpose, the review provides the results of both foreign and domestic clinical studies on the development and exacerbation of dermatoses due to excessive consumption of alcoholic beverages. It is noted that the addiction of patients to alcohol may be considered as one of the main causes of the most common skin diseases and pathological conditions with skin manifestations. The vastness of the spectrum of such diseases is emphasized and the following diseases — rosacea, malignant neoplasms, porphyria, psoriasis, urticaria, sporotrichosis are considered in detail. In addition, the article provides a brief description of the effects of ethanol on the human body, in particular, on the skin, blood vessels and the immune system, and also establishes the mechanisms of its action on the severity of the course of the listed dermatological diseases or pathologies with skin manifestations. The data are given that with specific skin pathologies, excessive alcohol consumption leads to a worsening of the reaction to the treat-

ment. For some diseases, it is also noted how the type of alcoholic beverage affects the condition of the patient's skin. At the same time, the process of alcohol metabolism is considered in detail, as a result of which the function of the skin barrier is disrupted. The conclusion is made as to how awareness of dermatoses and their connection with alcohol abuse can affect the detection of the disease in the early stages and its therapy, as well as the treatment of alcohol dependence. At the same time, it is emphasized that the data of modern scientific research on the chosen topic is insufficient, which makes it relevant for further and more detailed study.

**Keywords:** psoriasis, rosacea, malignant neoplasms, porphyrias, urticaria, sporotrichosis, alcoholism.

**For citation:** Gatina A. F., Teplyuk N. P. The influence of excessive alcohol consumption on the course and development of dermatoses // *Lechaschi Vrach. 2022; 5-6 (25): 25-29. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.004*

**З**ависимость от алкоголя по-прежнему является одной из важнейших социально значимых проблем. Чрезмерное употребление алкоголя относится к ведущим причинам, способствующим возникновению различных заболеваний и преждевременной смерти. Доля смертей, связанных с синдромом алкогольной зависимости, во всем мире составляет от 3,5% до 5% общей летальности населения, а в Российской Федерации эти показатели значительно выше — до 29% мужских и до 17% женских смертей в нашей стране так или иначе обусловлены употреблением алкоголя [2].

Внешние признаки чрезмерного употребления алкоголя могут быть самыми ранними клиническими проявлениями, которые можно использовать для скрининга опасного и вредного потребления алкоголя, для выявления расстройства на ранних стадиях развития [1].

Спектр дерматозов, ассоциированных с синдромом алкогольной зависимости, достаточно обширный. Этанол и другие компоненты алкогольных напитков воздействуют на структуру кожи и сосудов, нарушают иммунную функцию, увеличивают риск обострения имеющихся кожных заболеваний, а также делают кожу уязвимой к инфекционным заболеваниям.

Злоупотребление алкоголем может проявляться желтухой, кожным зудом, гиперпигментацией и крапивницей, сосудистыми изменениями (розацеа, телеангиэктазии, ангиомы, ринофима). Злоупотребление алкогольными напитками может также предрасполагать к развитию карциномы кожи и ее плоскоклеточного рака [1, 3].

Благодаря большим успехам в понимании физиологических и патологических механизмов влияния этанола на здоровье и состояние кожных покровов появляется возможность распознавать стигмы чрезмерного употребления алкоголя на более ранних этапах и проводить терапию эффективнее.

Так, например, по данным зарубежного исследования, которое включало

355 пациентов, госпитализированных для лечения алкогольной зависимости, у 151 были выявлены патологии кожи: себорейный дерматит (36 человек), розацеа (20), псориаз (12), крапивница (11), атопический дерматит (9), дисгидротическая экзема (8), интертригинозная экзема (7), лейкоплакия (6) [22].

Изучив данные научных источников, мы выделили основные дерматозы, фактором развития и обострения которых может послужить чрезмерное употребление алкоголя.

## Розацеа

Розацеа — распространенное хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся расширением сосудов лица, неоваскуляризацией, эритемой и телеангиэктазиями, ринофимой [27].

Биомеханизм развития стойкой эритемы не до конца изучен, однако ведущая роль принадлежит факторам, влияющим на вазорегуляторный контроль [3, 4]. Так, на течение и частоту обострений заболевания влияют различные причины — воздействие ультрафиолетового излучения, употребление алкогольных напитков и острой пищи, перепады температур, горячие напитки, такие как кофе и чай [24, 29].

Одной из причин стигматизации пациентов является сильная связь между употреблением алкоголя и розацеа.

По данным метаанализа медицинских осмотров 4945 женщин была выявлена взаимосвязь между употреблением более 30 г алкоголя в сутки и повышенным риском возникновения розацеа. Также было отмечено, что белое вино и ликеры связаны с более частым возникновением данного дерматоза [25, 26].

В другом масштабном исследовании приняли участие 115 респондентов, регулярно употребляющих алкоголь-содержащие напитки (11 г в сутки), и 125 респондентов, не делающих этого. В результате 51 пациент из первой группы имел клинические проявления розацеа и синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, что также является фактором риска

развития розацеа. При этом тяжесть алкоголизма и тип напитка не имели решающего значения [23].

В исследованиях Wienholtz и Christensen регулярное употребление алкоголя (4 напитка в неделю) среди пациентов с розацеа наблюдалось в 79,3% случаев [28].

Ринофима как заключительная, инфильтративно-продуктивная стадия розацеа также чаще встречается у респондентов, регулярно употребляющих алкоголь.

В статье Second и Severac представлено 52 случая клинических проявлений ринофимы и разобрана связь ее возникновения с употреблением алкоголя (14 единиц напитка в неделю). Риск возникновения ринофимы был выше у чрезмерно пьющих: отношение шансов (ОШ) — 17,33. Применение модели Пуассона выявило значительную корреляцию между употреблением алкоголя и тяжестью ринофимы [34].

Данные других исследований также подтверждают взаимосвязь употребления алкоголя и риска возникновения или обострения розацеа [30, 31]. Однако данные некоторых других исследований свидетельствуют об обратном, что говорит о необходимости дальнейшего более детального изучения данной проблемы [32, 33].

## Злокачественные новообразования

Злоупотребление алкоголем уже давно ассоциируется с увеличением риска возникновения рака поджелудочной железы, плоскоклеточной карциномы полости рта, злокачественных новообразований кожи, а также гепатоцеллюлярных опухолей. Точный механизм неясен, но, вероятно, он является многофакторным из-за иммуносупрессивного действия алкоголя, дефицита питательных веществ, связанных с пагубным пристрастием к спиртному, и синергетического эффекта с курением сигарет.

В целом метаболизм спирта играет важную роль в канцерогенезе. Этанол метаболизируется алкогольдегидроге-

назой до ацетальдегида, канцерогена, который может ингибировать систему репарации ДНК [35].

Метаболизм этанола также приводит к образованию активных форм кислорода, которые повреждают ДНК и вносят вклад в образование мутаций. Другие предложенные механизмы включают фотосенсибилизирующий эффект метаболитов алкоголя, который может усиливать клеточное повреждение и иммунодепрессивные эффекты спирта [36].

В проведенном исследовании женщины, которые пили 20 г и более алкоголя в день, имели в 2,5 раза больший риск развития меланомы, чем не принимавшие алкоголь регулярно [35].

Данные крупного метаанализа 307 научных статей подтвердили взаимосвязь между потреблением этанола и повышенным риском возникновения базальноклеточной карциномы и плоскоклеточного рака кожи [37]. Однако данные некоторых других исследований эту связь опровергают [38, 39].

## Порфирии

Поздняя кожная порфирия (ПКП) проявляется развитием на коже буллезных высыпаний, пигментацией на тыльной стороне ладоней, повышенной ранимостью кожи при травмах, гипертрихозом и изменением окраски мочи [7, 8]. ПКП вызвана снижением активности фермента уропорфириногендекарбоксилазы в пути биосинтеза гема.

Среди факторов, провоцирующих развитие порфирий, выделяют употребление этилового спирта, кокаина, экстази [40, 42, 45]. Механизм воздействия данных веществ на синтез гема до конца неясен. Однако существует несколько теорий, объясняющих возможные причины влияния:

- 1) индукция активности АЛК-синтазы;
- 2) алкогользависимое подавление синтеза промежуточных ферментов цепи (феррохелатаза, АЛК-дегидрогеназа);
- 3) повышение потребности клеток печени в геме под воздействием этанола;
- 4) прямой порфириногенный эффект алкоголя и метаболитов (ацетальдегид, ацетат) [40, 44, 45].

Согласно данным исследований, употребление алкоголя в больших количествах (> 40 г/день) считается важным фактором риска развития заболевания и регистрируется примерно в 60-90% случаев [43].

В исследовании Jalil и Grady принимали участие 143 пациента с под-

твержденной поздней порфирией кожи, и у 87% испытуемых ключевым фактором, влияющим на развитие заболевания, стал этанол (курение – 81%), вирус хронического гепатита С (ВГС), инфекция (69%) и мутации *HFE* (53%; 6% *C282Y/C282Y* и 8% *C282Y/H63D*) [47].

Целью исследования, проведенного в Бразилии, было изучение связи ПКП с мутациями *C282Y* и *H63D* в гене и выявление провоцирующих факторов (гепатит С, ВИЧ, алкоголизм и эстроген). В результате выяснилось, что ПКП преобладала у мужчин, а злоупотребление алкоголем было основным провоцирующим фактором. Гепатит С присутствовал у 41,7% испытуемых. Все ВИЧ-положительные пациенты (15,3%) в анамнезе злоупотребляли алкоголем [46].

## Псориаз

Псориаз – распространенное воспалительное аутоиммунное заболевание кожи, поражающее примерно 2% населения [5]. Имеются веские доказательства того, что алкоголь является триггером данного кожного заболевания и усугубляет тяжесть течения дерматоза.

Согласно исследованиям, ежедневное потребление алкоголя (более 80 г) приводит к более тяжелому псориазу и ухудшению реакции на проводимое

лечение (эффективность терапии меньше, токсичность выше) [11].

Некоторые авторы подчеркивают, что пациенты с псориазом, злоупотребляющие алкоголем, имеют более специфическую клиническую картину высыпаний (отчетливое распределение бляшек на акральной части туловища, бляшки чаще плоские, ярко окрашены, гиперкератоз более выражен) [9, 20].

За последние годы было накоплено достаточно много данных о возможной связи между алкоголем и псориазом. Выяснилось, что фактор некроза опухоли (TNF) альфа, ключевой цитокин в патогенезе псориаза, играет также решающую роль в возникновении алкогольного гепатита [41]. Хотя до сих пор остается неясным, представляет ли злоупотребление алкоголем истинный фактор риска или это просто эпифеномен данного кожного заболевания.

Также было выяснено, что псориаз более тесно связан со злоупотреблением алкоголем без признаков зависимости, а не с явным алкоголизмом [41].

Попытки количественно оценить связь регулярного употребления алкоголя с псориазом показали, что отношение шансов развития (ОШР) псориаза у мужчин, потребляющих 80 г алкоголя в день, составило 2,2 (ОШР = 2,2) [10].

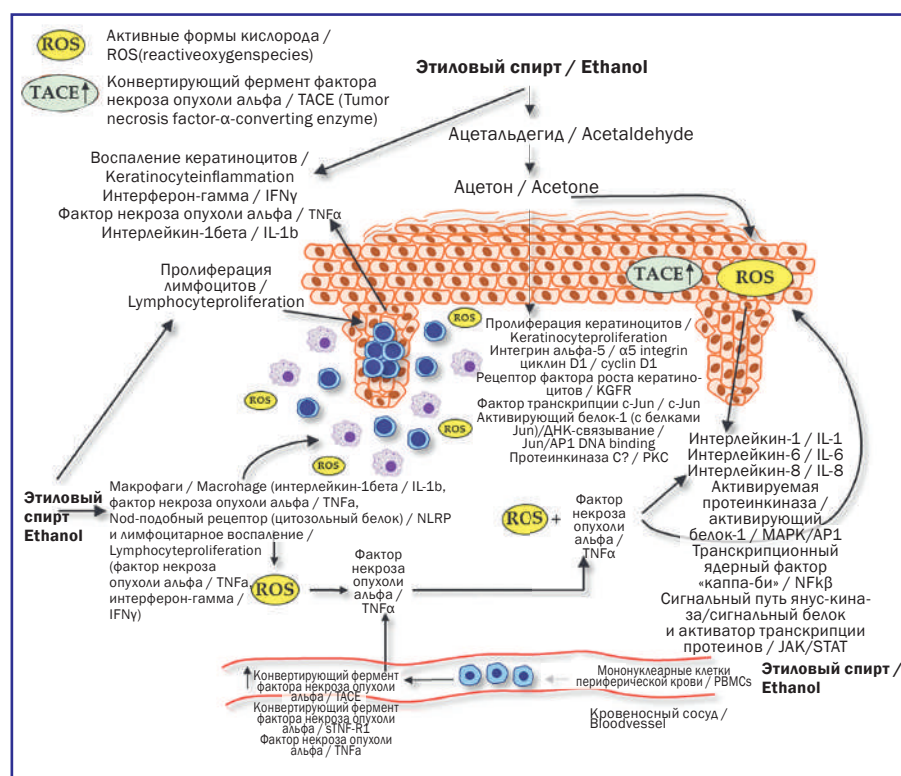


Рис. Обзор потенциальной роли этанола и его метаболитов на клеточном уровне в патомеханизме псориаза [15] / Review of the potential role of ethanol and its metabolites at the cellular level in the pathomechanism of psoriasis [15]

Кроме того, подробный обзор Хиггинса относительно курения и употребления алкоголя показал, что ОШР для алкоголя как независимого фактора риска при псориазе составил 8,01 [10].

Этанол и другие компоненты быстро всасываются и попадают в кровоток, распределяясь по всему организму, выделяясь в том числе через кожу, повреждая тем самым эпидермальный барьер, увеличивая растворимость и проницаемость экзогенных агентов. Согласно исследованиям, эта нарушенная функция кожного барьера и способствует увеличению абсорбции антигенов и инициации кератиноцитов с активацией гиперпролиферации и высвобождением цитокинов. Все это приводит к воспалению, характерному для псориаза, дополнительно влияя на его тяжесть [12, 13, 16].

Обзор потенциальной роли этанола и его метаболитов на клеточном уровне в патомеханизме псориаза представлен на рисунке.

Кроме того, существуют доказательства того, что тяжелые формы псориаза могут привести к увеличению потребления алкоголя [17]. В результате тщательного изучения данных отчетов за прошедшие 40 лет установлено, что регулярное употребление алкоголя, наряду с некоторыми другими поведенческими факторами, имеет тесную связь с возникновением псориаза [18].

Психосоциальный стресс как один из важнейших внешних факторов, влияющих на возникновение и течение псориаза, также связан с регулярным употреблением алкогольных напитков [19].

## Крапивница

Крапивница является неспецифическим дерматозом, возникающим после употребления алкоголя, но тем не менее в научной литературе описано множество случаев ее развития в ответ на употребление этанола. Некоторые случаи крапивницы связаны с аллергической сенсibilизацией к дополнительным компонентами напитков (папаин, уксусная кислота, метабисульфит, виноград, яйца, молоко). Однако есть немало данных о первичных реакциях на сам этанол [6, 14, 15].

В исследовании влияния спиртов на развитие аллергических реакций была доказана взаимосвязь между применением наружно и перорально некоторых спиртов и возникновением аллергических реакций. Также была выявle-

на перекрестная взаимосвязь этанола и бензилового спирта [21].

## Споротрихоз

Споротрихоз — это подострый или хронический подкожный микоз, вызываемый диморфными грибами рода *Sporothrix* [49].

Как правило, споротрихоз поражает иммунокомпетентных хозяев, но чаще может возникать у пациентов с ослабленным иммунитетом (в том числе ВИЧ-инфицированных), а также у больных сахарным диабетом, синдромом алкогольной зависимости, пациентов с онкологическими заболеваниями [48].

По данным одного исследования, примерно у 80% испытуемых с данным заболеванием была выявлена алкогольная зависимость в анамнезе [2].

## Заключение

Злоупотребление алкоголем и наркотиками связано с широким спектром кожных проявлений, а также с возможным обострением и тяжелым течением уже имеющихся у пациента дерматологических заболеваний. Осведомленность об этих дерматозах и их связи со злоупотреблением алкоголем позволит выявлять и проводить терапию данной зависимости у пациентов на более ранних сроках, с учетом возможного токсического действия некоторых лекарств и других нюансов терапии. Все это позволит существенно улучшить качество жизни пациентов с алкогольной зависимостью и снизить уровень смертности. Однако современных научных исследований по данной тематике недостаточно, что делает тему актуальной для дальнейшего, более детального изучения. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Vogt A., Landthaler M., Vogt T. Haut und Alkohol. Skin and alcohol. Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2005; 3 (10): 788-809. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2005.05537.x.
2. Barros N. de M., Pessoa A. de S., Brotas A. M. Systemic sporotrichosis in an alcoholic patient // Anais Brasileiros de Dermatologia. 2020. DOI: 10.1016/j.abd.2019.08.029.
3. Liu S. W., Lien M. H., Fenske N. A. The effects of alcohol and drug abuse on the skin // Clinics in Dermatology. 2010; 28 (4): 391-399. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2010.03.024.
4. Umulis D. M., Gurmen N. M., Singh P., et al.

A physiologically based model for ethanol and acetaldehyde metabolism in human beings // Alcohol. 2005; 35: 3-12.

5. Nestle F. O., Kaplan D. H., Barker J. Psoriasis // N Engl J Med. 2009; 361: 496-509.
6. Nakagawa Y., Sumikawa Y., Nakamura T., Itami S., Katayama I., Aoki T. Urticarial Reaction Caused by Ethanol // Allergy International. 2006; 55 (4): 411-414.
7. Shieh S., Cohen J. L., Lim H. W. Management of porphyria cutanea tarda in the setting of chronic renal failure: a case report and review // J Am Acad Dermatol. 2000; 42: 645-652.
8. Farber E., Nall L. Psoriasis and alcoholism // Cutis. 1994; 53: 21-27.
9. Cassano N., Vestita M., Apruzzi D., Vena G. A. Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti-psoriasis drugs // International Journal of Dermatology. 2011; 50 (11): 1323-1331. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05100.x.
10. Farkas A., Kemény L. Alcohol, Liver, Systemic Inflammation and Skin: A Focus on Patients with Psoriasis // Skin Pharmacology and Physiology. 2013; 26 (3): 119-126. DOI: 10.1159/000348865.
11. Segre J. A. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders // J Clin Invest. 2006; 116: 1150-1158.
12. Young C. N., Koepke J. I., Terlecky L. J., Borkin M. S., Boyd S. L., Terlecky S. R. Reactive oxygen species in tumor necrosis factor- $\alpha$ -activated primary human keratinocytes: implications for psoriasis and inflammatory skin disease // J Invest Dermatol. 2008; 128: 2606-2614.
13. Añibarro B., Seoane F. J. Ethanol-induced urticaria caused by sensitization to acetic acid // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2018; 120 (3): 337-338. DOI: 10.1016/j.anai.2017.12.020.
14. Tsutsumi R., Yoshida Y., Yamamoto O. Fixed alcohol eruption // Contact Dermatitis. 2016; 75 (2): 126-128. DOI: 10.1111/cod.12586.
15. Szentkereszty-Kovács Z., Gáspár K., Szegedi A., Kemény L., Kovács D., Törőcsik D. Alcohol in Psoriasis — From Bench to Bedside // International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22 (9): 4987. DOI: 10.3390/ijms22094987.
16. Hayes J., Koo J. Psoriasis: Depression, anxiety, smoking, and drinking habits // Dermatol. Ther. 2010; 23: 174-180.
17. Elmets C. A., Korman N. J., Prater E. F., Wong E. B., Rupani R. N., Kivilevitch D., Armstrong A. W., Connor C., Cordoro K. M., Davis D. M. R., et al. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures // J. Am. Acad. Dermatol. 2021; 84: 432-470.
18. Hunter H. J., Griffiths C. E., Kleyn C. E. Does psychosocial stress play a role in the exacerbation of psoriasis? // Br. J. Dermatol. 2013; 169: 965-974.

19. Pietrzak A., Jastrzębska I., Chodorowska G., Maciejewski R., Mosiewicz J., Krupski W., Hercogova J. Psoriasis and unreported excessive alcohol intake — a simple screening approach // Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology. 2011; 25 (11): 1261-1268. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04101.x.
20. Chularojanamontri L., Tuchinda P., Pongparit K., Pinkaew S., Nuchkull P., Kulthanan K. Contact urticaria caused by alcohol // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2016; 117 (6): 721-723. DOI: 10.1016/j.anai.2016.09.434.
21. Shellow W. V. R. The Skin in Alcoholism // International Journal of Dermatology. 1983; 22 (9): 506-510. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1983.tb02188.x.
22. Drago F., Ciccarese G., Herzum A., Rebora A., Parodi A. Rosacea and alcohol intake // Journal of the American Academy of Dermatology. 2018; 78 (1): e25. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.08.063.
23. Wollina U. Is Rosacea a Systemic Disease // Clinics in Dermatology. 2019. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2019.07.032.
24. Li S., Cho E., Drucker A. M., et al. Alcohol intake and risk of rosacea in US women // J Am Acad Dermatol. 2017; 76: 1061-1067.
25. Egeberg A., Fowler Jr. J. F., Gislason G. H., et al. Nationwide assessment of cause-specific mortality in patients with rosacea: a cohort study in Denmark // Am J Clin Dermatol. 2016; 17: 673-679.
26. Alinia H., Tuchia S. M., Patel N. U., Patel N., Awosika O., Bahrami N., Feldman S. R. Rosacea Triggers // Dermatologic Clinics. 2018; 36 (2): 123-126. DOI: 10.1016/j.det.2017.11.007.
27. Wienholtz N. K. F., Christensen C. E., Haugaard J. H., Zhang D. G., Ashina M., Thyssen J. P., Egeberg A. Cohort profile: COpenhagenROsaceaCOhort (COROCO) and COpenhagenMIgraineCOhort (COMICO) // BMJ Open. 2020; 10 (8): e039445. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-039445.
28. Weiss E., Katta R. Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea // Dermatol Pract Concept. 2017; 7: 31-37.
29. Spoenclin J., Voegel J. J., Jick S. S., et al. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K // Br J Dermatol. 2012; 167: 598-605.
30. Aldrich N., Gerstenblith M., Fu P., et al. Genetic vs environmental factors that correlate with rosacea: a cohort-based survey of twins // JAMA Dermatol. 2015; 151: 1213-1219.
31. Alinia H., Tuchia S. M., Patel N. U., et al. Rosacea triggers: alcohol and smoking // Dermatol Clin. 2018; 36: 123-126.
32. Curnier A., Choudhary S. Rhinophyma: dispelling the myths // Plast Reconstr Surg. 2004; 114: 351-354.
33. Second J., Severac F., Paix A., Cribier B. Rhinophyma is associated with alcohol intake // Journal of the American Academy of Dermatology. 2019. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.12.046.
34. Seitz H. K., Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis // Nat Rev Cancer. 2007; 7: 599-612.
35. Saladi R. N., Nektalova T., Fox J. L. Induction of skin carcinogenicity by alcohol and ultraviolet light // Clin Exp Dermatol. 2010; 35: 7-11.
36. Yen H., Dhana A., Okhovat J.-P., Qureshi A., Keum N., Cho E. Alcohol intake and risk of non-melanoma skin cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis // British Journal of Dermatology. 2017; 177 (3): 696-707. DOI: 10.1111/bjd.15647.
37. Zhang Y., Ferrucci L. M., Cartmel B., Molinaro A. M., Leffell D. J., Bale A. E., Mayne S. T. Alcohol intake and early-onset basal cell carcinoma in a case-control study // British Journal of Dermatology. 2014; 171 (6): 1451-1457. DOI: 10.1111/bjd.13291.
38. Jensen A., Birch-Johansen F., Olesen A. B., Christensen J., Tjønneland A., Kjær S. K. Intake of Alcohol May Modify the Risk for Non-Melanoma Skin Cancer: Results of a Large Danish Prospective Cohort Study // Journal of Investigative Dermatology. 2012; 132 (12): 2718-2726. DOI: 10.1038/jid.2012.198.
39. Teplyuk N. P., Vertieva E. Yu., Ignatyev D. V., Dzhevakhishvili I. S. Porphyria cutaneatarda concomitant with chronic hepatitis C // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei). 2016; 19 (1): 17-20. (In Russian). DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-1-17-20.
40. Pashinyan A. G., Dontsova E. V. Overview of modern studies of comorbidity in psoriasis // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei). 2018; 21 (1): 45-47.
41. Nemtsov A. V. Alkogol'naya istoriya Rossii: noveishii period [Alcoholic history of Russia: the latest period. Moscow: Knizhnyidom «LIBROKOM», 2009.
42. Cuny J. F. Porphyries cutaneae // Ann Dermatol Venereol. 2019; 146: 143-159.
43. Singal A. K. Porphyria cutanea tarda: Recent update // Molecular Genetics and Metabolism. 2019. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.01.004.
44. Ohtake T., Saito H., Hosoki Y., Inoue M., Miyoshi S., Suzuki Y., et al. Hepcidin is down-regulated in alcohol loading // Alcohol. Clin. Exp. 2007; Res. 31, 1 Suppl., S2-S8.
45. To-Figueras J. Association between hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda // Molecular Genetics and Metabolism. 2019. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.05.003.
46. Vieira F. M. J., Nakhle M. C., Abrantes-Lemos C. P., Cancado E. L. R., Reis V. M. S. dos. Precipitating factors of porphyria cutanea tarda in Brazil with emphasis on hemochromatosis gene (HFE) mutations. Study of 60 patients // Anais Brasileiros de Dermatologia. 2013; 88 (4): 530-540.
47. Jalil S., Grady J. J., Lee C., Anderson K. E. Associations Among Behavior-Related Susceptibility Factors in Porphyria Cutanea Tarda // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2010; 8 (3): 297-302.
48. Queiroz-Telles F., Buccheri R., Benard G. Sporotrichosis In Immunocompromised Hosts // Journal of Fungi. 2019; 5 (1): 8.
49. De Lima Barros M. B., de Oliveira Schubach A., Galhardo M. C. G., Schubach T. M. P., Reis R. S. dos, Valle A. C. F. Sporotrichosis with widespread cutaneous lesions: report of 24 cases related to transmission by domestic cats in Rio de Janeiro, Brazil // International Journal of Dermatology. 200; 42 (9): 677-681.

## Сведения об авторах:

**Гатина Алина Флеровна**, аспирантка кафедры кожных и венерических болезней Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; alina.ulsk@gmail.com

**Теплюк Наталия Павловна**, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; teplyukn@gmail.com

## Information about the authors:

**Alina F. Gatina**, PhD student of the Department of skin and venereal diseases at the N. V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; alina.ulsk@gmail.com

**Nataliya P. Teplyuk**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of skin and venereal diseases at the N. V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; teplyukn@gmail.com

Поступила/Received 21.02.2022  
Принята в печать/Accepted 25.03.2022

## Современное состояние проблемы розацеа

К. Р. Аюпова, *skinderma@rambler.ru*

Л. А. Юсупова, ORCID: 0000-0001-8937-2158, eLibrary SPIN: 5743-6872, *yuluizadoc@hotmail.com*

Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Толстого, 4 А

**Резюме.** Розацеа — хроническое воспалительное заболевание с распространенностью от 0,5% до 18%. Розацеа чаще встречается у лиц северного и западноевропейского происхождения, реже в других этнических группах. По некоторым данным, около 4% пациентов с розацеа имеют африканское, латиноамериканское или азиатское происхождение. Женщин встречается в среднем на треть больше, чем мужчин. Розацеа обычно возникает у пациентов в возрасте 30–50 лет, однако может встречаться у детей с семейным анамнезом розацеа, сохраняясь и прогрессируя во взрослом возрасте. Розацеа протекает хронически, может развиваться в разных формах — от эритемы и телеангиэктазии до ринофимы, а также вызывать поражение глаз. Классификация розацеа включает четыре подтипа и вариант гранулематозной розацеа. Неблагоприятными триггерными факторами розацеа являются эндокринологические, фармакологические, иммунологические, инфекционные, климатические, термические и алиментарные. Кожа с проявлениями розацеа наиболее чувствительна к перепадам температуры, особенно к жаре. Клинические триггерные факторы, которые способствуют вспышкам розацеа или прогрессированию заболевания, связаны с усиленным стрессом эндоплазматического ретикулума, что указывает на врожденный дефект у пациентов, предрасположенных к розацеа, к повышенному стрессу эндоплазматического ретикулума и патологиям, связанных с ним. В патогенезе розацеа участвуют многочисленные факторы, такие как нарушение барьерной функции эпидермиса, воспаление, опосредованное кателицидиновым антимикробным пептидом, нарушения сосудистой реактивности, усиление врожденного иммунитета, нейрогенное воспаление, ангиогенез, фиброз и гиперколонизация клещами демодекса. Розацеа требует междисциплинарного подхода, состоящего из адекватных общих мер, местной и/или системной терапии, физиотерапевтических методов для целенаправленного лечения различных симптомов. Выбор метода лечения зависит в первую очередь от тяжести заболевания и варьирует от избегания факторов, способных спровоцировать обострение заболевания, до применения хирургического вмешательства с целью коррекции гипертрофированных мягких тканей носа (ринофимы). Предотвращение факторов, провоцирующих розацеа, и надлежащий уход за кожей (солнцезащитные кремы и увлажняющие средства) являются важными этапами лечения и профилактики пациентов розацеа.

**Ключевые слова:** розацеа, этиопатогенез, неблагоприятные факторы риска, клиника, терапия.

**Для цитирования:** Аюпова К. Р., Юсупова Л. А. Современное состояние проблемы розацеа // *Лечащий Врач*. 2022; 5-6 (25): 30-33. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.005

## The current state of the rosacea problem

Kamila V. Ayupova, *skinderma@rambler.ru*

Luiza A. Yusupova, ORCID: 0000-0001-8937-2158, eLibrary SPIN: 5743-6872, *yuluizadoc@hotmail.com*

Kazan State Medical Academy — branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 A Tolstoy str., Kazan, 420012, Russia

**Abstract.** Rosacea is a chronic inflammatory disease with a prevalence of 0.5% to 18%. Rosacea is more common in people of northern and Western European origin, less common in other ethnic groups. According to some data, about 4% of rosacea patients are of African, Latin American or Asian origin. Women are found on average a third more than men. Rosacea usually manifests in patients aged 30–50 years. However, it can occur in childhood with a family history of rosacea, persist and progress into adulthood. Rosacea is chronic, can develop from erythema, telangiectasia to rhinophyma, and also cause eye damage. The classification of rosacea includes four subtypes and a variant of granulomatous rosacea. Adverse trigger factors of rosacea are endocrinological, pharmacological, immunological, infectious, climatic, thermal and alimentary factors. Skin with rosacea is most sensitive to temperature changes, especially to heat. Clinical trigger factors that contribute to rosacea outbreaks or disease progression are associated with increased stress of the endoplasmic reticulum, which indicates a birth defect predisposed rosacea patients to increased stress of the endoplasmic reticulum and pathologies associated with it. Numerous factors are involved in the pathogenesis of rosacea, such as impaired barrier function of the epidermis, inflammation mediated by cathelicidin antimicrobial peptide, vascular reactivity disorders, increased innate immunity, neurogenic inflammation,

angiogenesis, fibrosis and hypercolonization of demodex mites. Rosacea requires an interdisciplinary approach consisting of adequate general measures, local and/or systemic therapy, physical methods for the targeted treatment of various symptoms. The choice of treatment method depends primarily on the severity of the disease and varies from avoiding factors that can provoke an exacerbation of the disease to the use of surgical intervention to correct hypertrophied soft tissues of the nose (rhinophymes). Prevention of factors provoking rosacea and proper skin care such as sunscreens and moisturizers are important steps in the treatment and prevention of rosacea patients.

**Keywords:** rosacea, etiopathogenesis, adverse risk factors, clinic, therapy.

**For citation:** Ayupova K. R., Yusupova L. A. The current state of the rosacea problem // *Lechaschi Vrach*. 2022; 5-6 (25): 30-33.

**DOI:** 10.51793/OS.2022.25.6.005

**Р**озацеа является наиболее распространенным хроническим воспалительным дерматозом, развивающимся под влиянием генетических и средовых факторов, характеризующимся выраженным поражением центральной части лица с преходящей или персистирующей эритемой, воспалительными папулами, пустулами, телеангиэктазиями и гиперплазией соединительной ткани [1, 2]. Распространенность заболеваемости во всем мире достигает 18%, особенно в популяциях с преобладающим кельтским типом, как, например, в Ирландии [3]. Женщины и мужчины страдают в равной степени. В то же время имеются данные о том, что женщины страдают этим заболеванием чаще, чем мужчины, однако у последних в большей степени наблюдаются фиматозные изменения, особенно ринофима [4, 5]. В более молодом возрасте часто первыми признаками заболевания являются гиперемия и эритема, а телеангиэктазии в качестве начальных очагов розацеа наблюдаются в более старшем возрасте [6]. У ряда пациентов розацеа усиливается инвазией демодекса, эрадикация которого облегчает симптомы розацеа, вероятно, предотвращая образование провоспалительных цитокинов [7]. Нередко может осложняться вторичной инфекцией. Пиодермия считается самым часто встречаемым дерматозом среди всех кожных болезней [8]. При центрально-лицевой локализации розацеа часто встречающимся тяжелые психосоциальные симптомы, включая снижение самооценки и проблемы в общении. Недавние эпидемиологические исследования подтверждают эти клинические наблюдения и свидетельствуют о значительном психологическом бремени и снижении качества жизни пациентов с розацеа [9, 10].

Факторы, участвующие в патофизиологии розацеа, включают повышенную активность сальных желез на лице, а также нарушения нервной и сосудистой реакции на раздражители. Многочисленные триггеры (ультрафиолетовые лучи, жара, острая пища и алкоголь) инициируют или усугубляют клинические проявления розацеа [7]. Светлокожие люди кельтского или североевропейского происхождения генетически предрасположены к розацеа. У пациентов с генетической предрасположенностью имеется рецептор, опосредующий неоваскулярную регуляцию. При воздействии триггеров происходит высвобождение нейропептидов, что приводит к рекрутированию провоспалительных клеток в кожу с развитием гиперемии и отека [7].

Розацеа может быть инициирована или усугублена различными эндогенными и экзогенными триггерными факторами, включая жару, сильный холод, ультрафиолетовое

облучение. Развивается гелиодермический статус, который включает все варианты изменений кожи, связанных с инсоляцией (клинические, гистологические и функциональные проявления хронического облучения кожи) [4, 11]. Нередко к неблагоприятным факторам относится сухость кожи, сопровождающаяся гиперчувствительностью и повышенной раздражительностью к воздействию экзогенных факторов [12]. В целом на индивидуальные клинические проявления розацеа влияют особая триггерная констелляция и восприимчивость пациента.

Классификация розацеа учитывает важность каждого проявления заболевания и позволяет дифференцировать основные и вторичные симптомы. Фиматозные изменения и стойкая центрально-лицевая эритема признаны единственными диагностическими признаками розацеа, тогда как покраснение, телеангиэктазии и воспалительные папулы/пустулы считаются основными симптомами и только в сочетании заставляют предполагать диагноз розацеа. Жгучая боль, отек и сухость определяются как вторичные признаки розацеа. Кожа при этой патологии характеризуется дисрегуляцией воспалительных, сосудистых, лимфатических, железистых и фиброзных процессов, что отражает многофакторный патогенез кожного заболевания [4]. Сухость кожи визуализируется у женщин, сопровождающаяся повышенной чувствительностью к внешним воздействиям, постоянным присутствием нестойкой эритемы и других проявлений розацеа [13].

Адаптивная иммунная система наряду с врожденной может играть центральную роль в патофизиологии розацеа. В инфильтрате циркулируют CD4+ лимфоциты, преобладают Т-хелперы 1-го и 17-го типа [14].

Генетические признаки, лежащие в основе розацеа, выражаются в семейном анамнезе. Несколько общегеномных ассоциативных исследований предлагают генетические локусы риска развития розацеа. В одной из этих работ, включавшей лиц европейского происхождения, выявлены однонуклеотидные полиморфизмы в генах бутирофилиноподобного 2 (BTNL2) и человеческого лейкоцитарного антигена (DRA). Оба гена связаны с основным комплексом гистосовместимости приобретенного иммунитета, что указывает на центральную роль дисрегуляций иммунной системы в патогенезе розацеа. В другом исследовании обнаружен нулевой мутационный полиморфизм в гене глутатион S-трансферазы (GST), который кодирует фермент, участвующий в клеточном окислительном стрессе. В клиническом исследовании пациента с гранулематозной розацеа зафиксирован полиморфизм в гене белка 2, содер-

жащего домен олигомеризации, связывающий нуклеотиды (NOD2), который функционирует как белок рекрутирования каспазы (CARD15) и связан с функцией рецепторов врожденного иммунитета, таких как толл-подобные рецепторы 2 (TLR2), и последующими воспалительными процессами. Недавнее популяционное исследование показало, что розацеа имеет общие генетические локусы риска с различными аутоиммунными заболеваниями (рассеянный склероз, сахарный диабет 1 типа, целиакия и ревматоидный артрит). Это наблюдение подчеркивает важность тщательной оценки риска для отдельного пациента с розацеа, подверженного опасности развития аутоиммунного расстройства [4, 15].

Розацеа диагностируется на основании соответствующего анамнеза и физического обследования, а также наличия симптомов со стороны центральной части лица (нестойкая эритема лица, телеангиэктазии или папулы/пустулы) [16].

Розацеа следует дифференцировать от вульгарных акне у взрослых, себорейного, контактного и фотодерматита. Следует также отличать ее от эксфолиативного дерматита, при котором эритематозная кожа повсеместно утолщена. Эритродермия может возникать спонтанно или развиваться в течение нескольких месяцев. Быстрое развитие эксфолиативного дерматита в качестве более вероятной причины может требовать более активной лекарственной терапии [17]. Менее распространенные заболевания, с которыми нужно проводить дифференциальную диагностику, включают системную красную волчанку, атопический дерматит, фолликулит, бромодермию и мастоцитоз.

Последующее соблюдение рекомендаций по адекватному не раздражающему уходу за кожей может в значительной степени предотвратить обострение розацеа и улучшить качество жизни пациента. Рекомендации по уходу за кожей состоят главным образом в избегании триггерных факторов (включая управление стрессом), использовании солнцезащитного крема (с фактором защиты от солнца 30+), применении увлажняющих средств для сухой кожи и сушащих — для жирной, а также нежном очищении всего лица. Пациентам следует избегать вяжущих и тонирующих средств, сенсорных стимуляторов и потенциально раздражающих ингредиентов [5, 18].

Поскольку симптомы розацеа развиваются из различных патофизиологических причин, терапевтический режим в большинстве случаев будет состоять из комбинаций топических препаратов с системной или физиотерапией или из того и другого [19, 20].

При эритематозной розацеа некоторые виды лазерной терапии могут быть использованы, но их следует избегать у пациентов, чувствительных к боли. Применение бета-блокаторов, таких как карведилол или модуляторы адренергических рецепторов (например, бримонидин), может облегчить симптомы. При наличии боли может быть полезна анальгетическая терапия.

Существует лишь несколько вариантов лечения телеангиэктазии, среди которых наиболее часто используются физическая лазерная терапия и внутрисосудистые инъекции Этоксисклерола (0,5-1%).

Пациенты с папулами легкой и средней степени тяжести получают местное лечение ивермектином (1%), метронидазолом (1%), азелаиновой кислотой (15%) или сульфацетамидом натрия. Терапия с использованием местного эритромицина (2%), изотретиноина, клиндамицина, перметрина, доксициклина, миноциклина и перорального эритромицина также показала хорошие результаты. Комбинированная терапия часто помогает продлить периоды без симптомов. В тяжелых или рефрактерных к терапии случаях может проводиться системное лечение метронидазолом, кларитромицином и азитромицином. При обнаружении демодекса перметрин или крем ивермектина и пероральный ивермектин могут улучшить терапевтический результат [21].

Фиматозная розацеа, как правило, трудно поддается лечению. Наилучшие результаты достигаются при его раннем начале. Пероральный изотретиноин может быть эффективен в уменьшении объема носа на ранних стадиях заболевания; однако после прекращения приема препарата вероятен рецидив, а муцинозные и фиброзные изменения не реагируют на прием ретиноидов. Хирургические методы, включая лазерную или световую терапию (импульсный красящий лазер, интенсивный импульсный свет, лазер на углекислом газе), электрохирургию, дермабразию, тангенциальное иссечение, электрокальпель, петлевую коагуляцию, эффективны в коррекции или минимизации физиологических изменений и могут повысить качество жизни пациентов. Криотерапия оказывает противовоспалительное, сосудосуживающее, антидемодекозное действие и показана пациентам независимо от стадии заболевания [22, 23].

Более 50% пациентов с кожной розацеа имеют глазные симптомы, которые могут включать слезотечение, ощущение инородного тела, зуд, светобоязнь и помутнение зрения. Офтальмологическая консультация рекомендуется в связи с возможными осложнениями: язвы роговицы, склерит, эписклерит, ирит, персистирующий гордеолум (ячмень) и халязион. С легкими симптомами можно справиться с помощью искусственных слез, теплых компрессов и очищения ресниц детским шампунем. Длительное потребление омега-3 жирных кислот может нормализовать дисфункцию мейбомиевой железы. Местные офтальмологические капли циклоспорины демонстрируют статистически значимое улучшение общих признаков и симптомов по сравнению с искусственными слезами. Местные метронидазол и эритромицин могут быть полезны для купирования симптомов со стороны век. Пациентам можно рекомендовать системную терапию с использованием тетрациклинов или азитромицина [5, 24].

Таким образом, розацеа является распространенным хроническим заболеванием кожи лица. Достижения последних лет меняют понимание розацеа как с точки зрения патофизиологии, так и с точки зрения клинического подхода к терапии, позволяя применять новые препараты, которые улучшают результаты лечения пациентов и снижают заболеваемость. Комбинированная терапия может обеспечить удовлетворительные результаты при лечении пациентов с розацеа, а систематические профилактиче-

ские мероприятия позволяют достичь стойкой ремиссии и улучшить качество жизни больных. ■

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

1. Blount B. U., Pelletier A. L. Rosacea: A common but often overlooked condition // *Am Fam Physician*. 2002; 66 (3): 435-440.
2. Powell F. C. Clinical practice. Rosacea // *N Engl J Med*. 2005; 352 (8): 793-803.
3. Tan J., Berg M. Rosacea: the current state of epidemiology // *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69 (6 Suppl 1): 27-35. 10.1016/j.jaad.2013.04.043.
4. Buddenkotte J., Steinhoff M. Recent advances in the understanding and management of rosacea // *F1000Res*. 2018; 7: F1000 Rev-1885. DOI: 10.12688/f1000research.16537.
5. Oge' L. K., Muncie H. B., Phillips-Savoy A. R. Rosacea: Diagnosis and treatment // *Am Fam Physician*. 2015; 92 (3): 187-196.
6. Powell F. C. Clinical practice // *Rosacea*. 2005; 352 (8): 793-803. 10.1056/NEJMc042829.
7. Casas C., Paul C., Lahfa M. Quantitative assessment of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its connection with the activation of innate skin immunity // *Exp Dermatol*. 2012; 21 (12): 906-910. 10.1111/exd.12030.
8. Yusupova L. A. Level sL-selectin in blood serum of patients with schizophrenia comorbidity pyoderma // *European Journal of Natural History*. 2013; 3: 19-20. <https://world-science.ru/en/article/view?id=33122>.
9. Egeberg A., Hansen P. R., Gislason G. H. Rosacea patients have an increased risk of depression and anxiety disorders: A Danish nationwide cohort study // *Dermatology*. 2016; 232 (2): 208-213. 10.1159/000444082.
10. Bewley A., Fowler J., Schöfer H. Erythema rosacea worsens the quality of life associated with health: Results of a meta-analysis // *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016; 6 (2): 237-247. 10.1007/s13555-016-0106-9.
11. Юсупова Л. А. Современный взгляд на проблему старения кожи // *Лечащий Врач*. 2017; 6: 75. <https://www.lvrach.ru/2017/06/15436750>. [Yusupova L. A. A modern view on the problem of skin aging // *The Lechaschi Vrach Journal*. 2017; 6: 75. <https://www.lvrach.ru/2017/06/15436750>.]
12. Buhl T., Sulk M., Nowak P. The molecular and morphological characteristics of the inflammatory infiltrate in Rosacea Reveal the activation of the Th1/Th17 pathways // *J Invest Dermatol*. 2015; 135 (9): 2198-2208. 10.1038/jid.2015.141.
13. Юсупова Л. А., Мингазетдинова Н. И. Современное состояние проблемы сухой кожи // *Лечащий Врач*. 2014; 5: 41. <https://www.lvrach.ru/2014/05/15435953>. [Yusupova L. A., Mingazetdinova N. I. The current state of the problem of dry skin // *The Lechaschi Vrach Journal* 2014; 5: 41. <https://www.lvrach.ru/2014/05/15435953>.]
14. Kelhällä H. L., Palatsi R., Fyhrquist N. The IL-17/Th17 pathway is activated in acne // *PLoS One*. 2014; 9 (8): e105238. 10.1371/journal.pone.0105238.
15. Chang A. L. S., Raber I., Xu J. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide associative research // *J Invest Dermatol*. 2015; 135 (6): 1548-1555. 10.1038/jid.2015.53.
16. Wilkin J., Dahl M., Detmar M. Standard classification of rosacea: Report of the expert committee of the National Rosacea Society on the classification and staging of rosacea // *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46 (4): 584-587.
17. Юсупова Л. А. Современное состояние проблемы эксфолиативного дерматита // *Лечащий Врач*. 2019; 11: 6-8. <https://www.lvrach.ru/2019/11/15437424>.
18. Del Rosso J. Q. The role of skin care and maintaining proper barrier function in the treatment of rosacea // *Cosmetic Dermatol*. 2007; 20 (8): 485-490.
19. Schaller M., Almeida L. M., Bewley A. Updating Rosacea Treatment: Recommendations of the Global ROSacea Consensus Expert Group (ROSCO) // *Br J Dermatol*. 2017; 176 (2): 465-471.
20. Reinholz M., Ruzicka T., Steinhoff M. The pathogenesis and clinical picture of rosacea as the key to symptom-oriented therapy // *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016; 14 (6): 4-15. 10.1111/ddg.13139.
21. Schaller M., Schöfer H., Homey B. Current state: Systemic treatment of rosacea // *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016; 14 (6): 29-37. 10.1111/ddg.13141.
22. Tanghe E., Del Rosso J. Q., Thiboutot D. Consensus recommendations of the American Society of Acne and Rosacea for the treatment of rosacea, part 4: report on the state of physical modalities and devices // *Kutis*. 2014; 93 (2): 71-76.
23. Del Rosso J. Q., Thiboutot D., Gallo R. Consensus recommendations of the American Society of Acne and Rosacea for the treatment of rosacea, part 3: report on the state of systemic therapy // *Kutis*. 2014; 93 (1): 18-28.
24. Olts M., Chek J. Rosacea and its ocular manifestations // *Optometry*. 2011; 82 (2): 92-103.

## Сведения об авторах:

**Аюпова Камила Равиловна**, соискатель кафедры дерматовенерологии и косметологии Казанской государственной медицинской академии — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Толстого, 4 А; [skinderma@rambler.ru](mailto:skinderma@rambler.ru)

**Юсупова Луиза Афгатовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии Казанской государственной медицинской академии — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Толстого, 4 А; [yulizadoc@hotmail.com](mailto:yulizadoc@hotmail.com)

## Information about the authors:

**Kamila V. Ayupova**, PhD student of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology at the Kazan State Medical Academy — branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 A Tolstoi str., Kazan, 420012, Russia; [skinderma@rambler.ru](mailto:skinderma@rambler.ru)

**Luiza A. Yusupova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology at the Kazan State Medical Academy — branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 A Tolstoi str., Kazan, 420012, Russia; [yulizadoc@hotmail.com](mailto:yulizadoc@hotmail.com)

Поступила/Received 06.03.2022

Принята в печать/Accepted 25.03.2022

## Ранние симптомы атопии как фактор реализации атопического марша на примере клинического случая

Н. А. Ильенкова<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0001-8058-7806, [ilenkova1@mail.ru](mailto:ilenkova1@mail.ru)

Л. В. Степанова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-3241-7655, [stepanovaludmila1@mail.ru](mailto:stepanovaludmila1@mail.ru)

Д. Ф. Сергиенко<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-0875-6780, [gazken@rambler.ru](mailto:gazken@rambler.ru)

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области; Россия, 115093, Москва, ул. Б. Серпуховская, 62

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

**Резюме.** Понимание гипотезы атопического марша является важным для анализа клинических проявлений аллергических заболеваний, поскольку определяет прогноз, а именно, будут ли дети с ранними симптомами атопии следовать традиционному алгоритму атопического марша. В настоящее время имеются существенные доказательства его наличия, но его распространенность может быть преувеличена. Легитимность атопического марша как модели формирования атопических заболеваний в настоящее время обсуждается. Атопический дерматит достигает пика в раннем детском возрасте, открывая дверь для последующего развития атопического марша. Практически значимым является установление факторов риска, определяющих старт атопического марша: раннее начало атопического дерматита, тяжесть, персистенция заболевания, наличие мутации FLG, полисенситизация, атопия со стороны родителей. Ценным является анализ проспективных исследований пациентов с атопическим маршем от младенчества до зрелого возраста, что позволит разработать конкретные программы по своевременному предупреждению реализации тяжелых аллергических заболеваний. В статье представлен случай из педиатрической практики с ранними симптомами атопии и реализацией атопического марша у подростка 15 лет. Клинический случай демонстрирует ранние симптомы и последовательное развитие атопических заболеваний от пищевой аллергии и атопического дерматита до бронхиальной астмы, аллергического ринита с присоединением аллергического конъюнктивита с прогрессирующей тяжестью заболеваний на фоне поливалентной сенситизации и наследственной отягощенности по аллергической патологии. Таким образом, клинический пример у пациента 15 лет демонстрирует реальность атопического марша. На примере клинического случая было выявлено несколько важных факторов, повышающих риск развития других аллергических заболеваний: это раннее начало симптомов атопии — пищевой аллергии, далее последовательное развитие атопического дерматита, бронхиальной астмы и аллергического ринита на фоне формирующейся поливалентной сенситизации к аллергенам и наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям. Данный пример показал, что атопический марш может реализоваться из-за сенситизации через ранний нарушенный барьер атопического дерматита, из-за общих, возможно, генетических и экологических, факторов.

**Ключевые слова:** атопия, аллергические заболевания, атопический марш, атопический дерматит, атопическая бронхиальная астма, аллергический ринит, дети.

**Для цитирования:** Ильенкова Н. А., Степанова Л. В., Сергиенко Д. Ф. Ранние симптомы атопии как фактор реализации атопического марша на примере клинического случая // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 34-38. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.006

## Early symptoms of atopy — as a factor in the implementation of the atopic march on the example of a clinical case

Natalya A. Ilenkova<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0001-8058-7806, [ilenkova1@mail.ru](mailto:ilenkova1@mail.ru)

Lyudmila V. Stepanova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-3241-7655, [stepanovaludmila1@mail.ru](mailto:stepanovaludmila1@mail.ru)

Diana F. Sergienko<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-0875-6780, [gazken@rambler.ru](mailto:gazken@rambler.ru)

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region; 62 B. Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russia

<sup>3</sup> 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

**Abstract.** Understanding the atopic march hypothesis is important for the clinical manifestation of allergic diseases, since it determines the prognosis of whether people with early symptoms of atopy will follow the traditional atopic march. Currently, there is substantial evidence of the presence of the atopic march, but its prevalence may be exaggerated. The legitimacy of the atopic march as a model for the formation of atopic diseases is currently being discussed. Atopic dermatitis reaches its peak in early childhood, opening the door for the subsequent development of the atopic march. It is practically significant to establish risk factors that determine the start of the atopic march: early onset of atopic dermatitis, severity, persistence of the disease, presence of FLG mutation, polysensitization, atopy on the part of parents. The analysis of prospective studies of patients with atopic march from infancy to adulthood is valuable, which will allow us to develop specific programs for the timely prevention of the implementation of severe allergic diseases. The article presents a case from pediatric practice with early symptoms of atopy and the implementation of the atopic march in a 15-year-old patient. The clinical case demonstrates early symptoms and consistent development of atopic diseases: food allergy, atopic dermatitis, bronchial asthma, allergic rhinitis with the addition of allergic conjunctivitis, progressive severity of diseases, against the background of polyvalent sensitization and hereditary burden of allergic diseases. Thus, the clinical example of a 15-year-old patient demonstrates that the atopic march is a reality. On the example of a clinical case, several important factors were identified that increase the risk of developing other allergic diseases: earlier, the onset of symptoms of atopy — food allergy, then the consistent development of diseases of atopic dermatitis, bronchial asthma, allergic rhinitis, against the background of emerging polyvalent sensitization to allergens and hereditary burden of allergic diseases. This example showed that the atopic march can be realized due to sensitization through an early broken barrier of atopic dermatitis, due to common possibly genetic and environmental factors.

**Keywords:** atopy, allergic diseases, atopic march, atopic dermatitis, atopic bronchial asthma, allergic rhinitis, children.

**For citation:** Ilenkova N. A., Stepanova L. V., Sergienko D. F. Early symptoms of atopy — as a factor in the implementation of the atopic march on the example of a clinical case // *Lechaschi Vrach.* 2022; 5-6 (25): 34-38. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.006

В последние десятилетия распространенность аллергических заболеваний (АЗ) во всем мире значительно возросла, что является серьезной медицинской и социальной проблемой как у взрослых, так и у детей [1-3]. При этом отмечается рост atopических заболеваний (АтЗ) у детей, в последующем во многом определяющий уровень atopической патологии в старшем возрасте [3-5]. Решающее значение для прогрессирования заболевания имеет возраст пациента, тяжесть заболевания, семейный анамнез, фенотип, генетические особенности. Поэтому так ценны проспективные исследования от младенчества до зрелого возраста. Понятие «атопический марш» (АтМ), подтверждает эволюционный характер течения аллергии. Дебютировав в детском возрасте, эта патология может сопровождать человека в течение всей жизни [6, 7]. В редакционной статье 2018 г. W. Busse утверждал, что, хотя АтМ существует, число пациентов, следующих по классическому пути — от atopического дерматита (АтД) к аллергическому риниту (АР) и бронхиальной астме (БА), — в значительной степени завышено [8]. Понимание логики АтМ создает основу для прогнозирования того, будут ли дети с ранними симптомами atopии следовать традиционному АтМ, что позволяет врачу соответственно и своевременно предпринимать меры по возможному предупреждению реализации тяжелых АЗ [7].

Под АтМ понимают естественное последовательное течение АтЗ, характеризующееся возрастными особенностями расширения спектра сенсibilизации и развития клинических симптомов. В большинстве случаев первыми клиническими проявлениями IgE-опосредованной гиперчувствительности являются симптомы АтД в раннем возрасте с последующей сенсibilизацией к аэроаллергенам и развитием других АЗ (БА, АР) в более старшем возрасте [4-10]. Доказана прямая

корреляция пищевой аллергии (ПА) у детей и риска формирования респираторной аллергии [5]. В типичных случаях АтД у детей раннего возраста ассоциирован с ПА и обнаруживается в 80-85% случаев, причем в последние годы отмечается тенденция к более тяжелому клиническому течению заболевания с изменением его патоморфоза.

Ключевым звеном патогенеза АтД является нарушение кожного барьера (КБ). Важнейшим фактором, обеспечивающим целостность КБ, является белок филаггрин, кодируемый геном FLG. Существует взаимосвязь между наличием мутаций в гене FLG и развитием АтМ. У детей со среднетяжелым или тяжелым АтД и мутацией гена FLG статистически чаще отмечается тенденция к увеличению частоты встречаемости сенсibilизации к респираторным аллергенам [4, 5, 11, 12]. Степень тяжести АтД можно рассматривать как фактор риска atopической бронхиальной астмы (АБА). По данным ряда исследований, при тяжелом АтД риск развития БА составляет до 70% [7, 9, 13]. Реализация и несвоевременное купирование аллергического воспаления в коже повышает риск ПА, АР, БА и других иммуноопосредованных заболеваний [14, 15]. Вот почему так важно, чтобы лечение детей с АтД было направлено не только на предотвращение обострений самого кожного процесса, но и предупреждение тяжести АтД и формирования других форм аллергической патологии [3-5, 16, 17].

В настоящее время выделены эндотипы, повышающие риск развития ТН2-обусловленных заболеваний после начала АтД:

- раннее начало АтД;
- тяжесть заболевания;
- персистенция заболевания;
- наличие мутации FLG;
- полисенсibilизация;
- atopия со стороны родителей [13].

Большую роль, определяющую степень тяжести АтЗ, играют своевременная диагностика, рациональная терапия, регулярное наблюдение за пациентами и приверженность лечению [17–20].

Приводим историю болезни 15-летнего больного с реализацией АтМ.

## Клинический случай

На прием к аллергологу-иммунологу Университетской клиники Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ пришел мальчик 15 лет.

Основные жалобы на приеме были на зуд, сухость и чувство стянутости кожи, тяжесть в грудной клетке, свистящее дыхание, заложенность носа.

Из анамнеза болезни следует, что указанные симптомы отмечались у мальчика с детства. Для купирования кожного зуда периодически употреблял внутрь таблетки хлоропирамина гидрохлорида (Супрастин, 25 мг) с непродолжительным эффектом. С целью облегчения дыхания использовал дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) сальбутамол, 100 мкг, до 4–5 ингаляций в день. Для купирования заложенности носа применял сосудосуживающие капли ксилометазолин, 0,1%, до 3–4 раз в день.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик родился от второй беременности, протекавшей с гестозом во второй половине. Роды самостоятельные, в срок. Оценка по шкале Апгар при рождении — 8/9 баллов. Масса тела при рождении — 3500 г, длина тела — 52 см. Выписан из родильного дома на пятые сутки. Получал грудное молоко до 3 месяцев жизни, затем переведен на искусственное вскармливание с применением смесей Малютка, Нистожен.

Впервые кожные проявления возникли в 4 месяца в виде гиперемии щек и беспокойства ребенка, связанного с зудом кожи, после введения молочной каши. С этого момента родители стали отмечать четкую взаимосвязь между пищевыми продуктами (молочной кашей) и кожными проявлениями. В 5 месяцев диагностирована аллергия к белкам коровьего молока (L27.2 — Дерматит, вызванный съеденной пищей). В последующем регистрировались папуловезикулезные высыпания, экссудации с образованием корок на коже лица и волосистой части головы. В 6 месяцев выставлен диагноз «атопический дерматит».

Первый эпизод бронхиальной обструкции (БОС) на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) зафиксирован в 2 года, в дальнейшем БОС при ОРВИ повторялась до 3–4 раз в год. С 4 лет стало отмечаться свистящее дыхание при физической нагрузке. В 4,5 года выставлен диагноз «бронхиальная астма, atopическая». С 4-летнего возраста также регистрируются эпизоды длительной заложенности носа, храп во сне, в 5 лет диагностирован АР. В 6 лет возникли симптомы аллергического риноконъюнктивита (АРК) в весеннее время. При проведении скарификационных кожных проб с аллергенами обнаружена сенсибилизация к аллергенам пыльцы березы и деревьев — диагностирован поллиноз (АРК).

При оценке семейного анамнеза установлено, что старший брат пациента наблюдается с АРК, у мамы диагностирована БА, периодически отмечаются проявления экземы. Дедушка мальчика страдает хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), а у бабушки регистрируются симптомы экземы.

Ребенок проживает в стесненных бытовых условиях — в однокомнатной квартире с мамой и старшим братом. Семья стеснена в средствах, мама много работает.

При анализе течения atopических болезней у мальчика установлено, что он соблюдал гипоаллергенную диету до 7 лет, затем начались частые погрешности в питании. В лечении эпизодически применялись детские кремы для увлажнения кожи, топические глюкокортикостероиды (ТГКС): метилпреднизолона ацепонат, флуоцинолона ацетонид и антигистаминные препараты (хлоропирамина гидрохлорид, цетиризин). На фоне терапии полной ремиссии не достигалось. Для оценки клинических проявлений АтД применялся индекс SCORAD, который составил в 6 месяцев — 28,3, в 3 года — 58,6, в 7 лет — 60,4, в 9 лет — 78,1, в 12 лет — 80,2 и в 15 лет — 81,9, соответственно, тяжелую степень АтД определяли уже с 3 лет вплоть до 15-летнего возраста.

Динамика ПА представлена причинными пищевыми продуктами, так, в 4 месяца регистрировалась аллергия на молочные продукты, в 2 года — на яйца, в 3 года — на курятину, в 5 лет — на ореховую продукцию и в 8 лет — на яблоки и груши, что отражает перекрестную сенсибилизацию к пищевым и пыльцевым аллергенам орешника, березы и плодовых деревьев.

Симптомы АБА оценивались с помощью критерия «частота обострений БА»:

- менее двух раз в неделю;
- более двух раз в неделю, но не ежедневно;
- ежедневно;
- несколько раз в день.

Анализ установил, что при диагностике БА в 4,5 года симптомы регистрировались несколько раз в день; с 6 до 7 лет — более двух раз в неделю, но не ежедневно; в 9 лет — ежедневно и с 12 лет — несколько раз в день. Оценка объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) проводилась с 7 лет с показателями: 75,3% от нормы — в 7 лет, 78,6% — в 9 лет, 65,7% — в 12 лет и 56,8% — в 15 лет. В качестве базисной терапии (БТ) пациент до 6 лет получал ДАИ флутиказона пропионат — 100 мкг/сутки, с 7 до 12 лет — ДАИ сальметерол/флутиказон — 50/100 мкг/сутки, с 12 лет БТ проводится нерегулярно с помощью ДАИ сальметерол/флутиказон — 50/500 мкг/сутки.

Обострения АР с 5 лет фиксировались круглогодично в виде эпизодов заложенности носа длительностью более 1 месяца. В качестве терапии эпизодически использовались интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) — мометазона фураат (50–100 мкг/сутки).

Симптомы АРК регистрировались с 6 лет с апреля по июнь ежегодно с разной интенсивностью. Оценка atopии проводилась методом определения уровня общего IgE в крови пациента, установлены высокие значения данного показателя с тенденцией к увеличению. Так, в 3 года уровень IgE составлял 860 МЕ/мл, в 5 лет — 1800, в 7 лет — 2100, в 9 лет — 2045, в 12 лет — 3400 и в 15 лет — 3200.

На момент осмотра в клинике состояние ребенка расценивалось как средней степени тяжести. Обращали на себя внимание тотальная сухость кожных покровов, выраженный кожный рисунок, множественные экскориации и трещины кожи, объемные элементы эритемы, папулы, очаги лихенизации на поверхности туловища, в области локтевых, коленных, голеностопных и лучезапястных суставов. Рот у мальчика приоткрыт, носовое дыхание затруднено. В зеве определялась зернистость задней стенки глотки, увеличение небных миндалин 1-й степени. По задней стенке глотки стекала густая слизь. Периферические лимфоузлы не увеличены.

При перкуссии грудной клетки над всеми областями легких определялся легочный звук с коробочным оттенком. При аускультации над всеми полями легких выслушивалось ослабленное дыхание, выдох был затруднен, на выдохе

отмечались сухие свистящие хрипы. Частота дыхательных движений (ЧДД) составляла 20 в 1 минуту, сатурация кислорода в крови — 95%. Тоны сердца были ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 86 в минуту, артериальное давление (АД) — 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени и селезенки в норме. Симптом 12-го ребра отрицательный. Мочился свободно, безболезненно. Стул был регулярный — один раз в день.

Ребенку был выставлен диагноз: «Бронхиальная астма atopическая, персистирующая, тяжелой степени, неконтролируемая. Аллергический ринит, персистирующий, средней степени тяжести. Атопический дерматит, подростковая фаза, диффузный, тяжелой степени тяжести».

Рекомендации:

- гипоаллергенный быт;
- ведение пищевого дневника;
- ограничение потребления облигатных (молоко, яйца, курица, пшеница, орехи, соя, рыба) и перекрестных пищевых аллергенов (яблоки, груши, орехи, морковь, вишня, черешня, абрикосы, персики);
- использование увлажняющих и смягчающих средств (эмоленов) — наружно не менее 3–4 раз в день по мере необходимости и после водных процедур;
- через 15 минут после применения эмоленга наносить крем метилпреднизолона ацепонат, 0,1%, 1 раз в день тонким слоем на кожные элементы до исчезновения симптомов обострения АтД;
- дезлоратадин (5 мг) или левоцетризин (5 мг) внутрь 1 раз в день;
- туалет носа — спрей или душ солевого раствора регулярно не менее 2 раз в день;
- в нос — спрей мометазона фураат (50 мкг) — по 2 дозы в каждую ноздрю 1 раз в сутки в течение 3 месяцев;
- в качестве БТ АБА — будесонид + формотерол 320/9 мкг через дозированный порошковый ингалятор по 1 дозе 2 раза в сутки ежедневно.

С пациентом проведена беседа о необходимости регулярного применения БТ и отработана техника ингаляции. Рекомендовано обследование — молекулярная алергодиагностика Immuno CAP, алергочип ISAC (выявление спектра сенсibilизации позволит оптимизировать диету и быт).

На контрольном приеме через 4 месяца установлено, что эмоленги применялись ежедневно (не всегда 3–4 раза, но не менее 2 раз в день). На фоне лечения сухость и зуд кожи, ограниченность пациента снизились. За данный период дважды возникала потребность в применении ТГКС. Индекс SCORAD составил 64,6, снизившись по сравнению с предыдущим измерением на 17,5 баллов, но при этом данный показатель оставался в диапазоне тяжелой степени тяжести АтД.

Базисную противовоспалительную терапию АБА мальчик принимал регулярно, хотя редкие эпизоды пропуска приема препарата все же отмечались. При оценке уровня контроля определено значение частичного контроля над симптомами БА. Показатель ОФВ<sub>1</sub> составил 74,6% с увеличением на 17,8% от предыдущего значения. Симптомы АР на фоне ИнГКС купированы, но после окончания лечения вновь регистрировалась заложенность носа.

## Обсуждение

Классический вариант АтМ — последовательное формирование АтЗ с развитием клинических симптомов АтД и в дальнейшем респираторной аллергии у пациентов [4, 5, 9, 10]. Значимость АтМ как модели формирования АтЗ

в настоящее время обсуждается [6–8]. Чаще всего АтД стар-тует в раннем возрасте и ассоциирован с ПА, причем отмечена тенденция к изменению его патоморфоза, что обуславливает более тяжелое течение болезни [4, 5, 11, 12]. Так, в приведенном клиническом случае первые симптомы атопии появились в 4 месяца жизни ребенка в виде ПА — гиперемия щек и беспокойство ребенка, связанное с зудом кожи, после введения молочной каши, с расширением спектра причинно-значимых продуктов (в 2 года — яйца, в 3 года — курятина, в 5 лет — орехи и в 8 лет — яблоки и груши). Далее уже с 6-месячного возраста у пациента регистрировались симптомы АтД: папуловезикулезные высыпания, экссудация с образованием корок на коже лица и волосистой части головы. Несмотря на то, что для лечения пациента применялись увлажняющие детские кремы, ТГКС и антигистаминные препараты, полной ремиссии АтД не было достигнуто. При этом значения индекса SCORAD наглядно показывают, что уже с 3 лет и на протяжении всего последующего наблюдения (до 15 лет) АтД у ребенка имел тяжелую степень тяжести без снижения интенсивности проявлений.

В последнее время имеются убедительные доказательства прямой корреляции тяжести АтД и частоты формирования сенсibilизации к респираторным аллергенам, при этом в основе повреждения эпидермального барьера лежит мутация гена *FLG*, нарушающая работу белка филагрина [4, 5, 11, 12]. Основной причиной такой взаимосвязи является повышенное проникновение чужеродных белков с протеазной активностью через кожу вследствие дефектов эпидермального барьера. В данном случае указанные белки выступают не только в роли специфических аллергенов, но и непосредственно повреждают эпидермальный барьер, индуцируют развитие иммунопатологического процесса. К белкам, обладающим протеазной активностью, относится большинство бытовых аллергенов (аллергены домашней пыли, аллергены клещей домашней пыли и т. д.). Влияние этой группы аллергенов способствует нарушению эпителиального барьера и приводит к увеличению поступления аллергенов в эпидермис, а в дальнейшем способствует продукции хемокинов CCL2, CCL5 и CXCL10, а также миграции антигенпрезентирующих клеток и провоспалительных цитокинов (ГМ-КСФ, ИЛ-6 и ИЛ-8) в эпителий дыхательных путей, обеспечивая тем самым развитие АтД в раннем возрасте и в дальнейшем АтМ [4, 5].

Описанный нами случай показывает, что эпизоды БОС у данного пациента фиксировались уже с 2-летнего возраста до 3–4 раз в год на фоне прогрессирующего течения АтД. С 4 лет у ребенка наблюдается свистящее дыхание при физической нагрузке. В 4,5 года, на фоне уже тяжелого течения АтД, выставлен диагноз «бронхиальная астма, atopическая». Для лечения АБА применялись ИнГКС с дальнейшим увеличением доз до высоких и подключением бронхолитиков длительного действия. Однако, несмотря на использование противовоспалительной терапии, увеличение объема БТ, проведение разъяснительной беседы с пациентом с целью повышения приверженности лечению, в течении АБА у мальчика значительной положительной динамики не отмечалось. Это демонстрирует высокая частота симптомов АБА у пациента, сохранявшаяся в диапазоне от «более 2 раз в неделю» до «ежедневно». Кроме того, нестабильное течение АБА подтверждают показатели ОФВ<sub>1</sub>, которые определялись с 7 лет и составили в этом возрасте 75,3%, в 9 лет — 78,6%, в 12 лет — 65,7%, в 15 лет — 56,8% и 74,6% от нормы. Течение АБА расценивалось как тяжелой степени тяжести. К 6 годам жизни присоединились симптомы АРК с сенсibilизацией к аллергенам пыльцы растений.

Практически значимым на сегодняшний день является установление факторов риска, определяющих старт АтМ после начала АтД, — «раннее начало АтД», «тяжесть», «персистенция заболевания», «наличие мутации *FLG*», «полисенситизация», «атопия со стороны родителей» [13]. У ребенка в данном клиническом примере уже с рождения имелся значительный фактор риска — отягощенная наследственность (у матери пациента — БА и экзема, у старшего брата — АРК и у бабушки — экзема). При этом у пациента установлен высокий уровень атопии с тенденцией к его увеличению. Так, в 3 года значение JgE в крови составляло 860 МЕ/мл, в 5 лет — 1800, в 7 лет — 2100, в 9 лет — 2045, в 12 лет — 3400 и в 15 лет — 3200. Впоследствии появились и другие факторы: «раннее начало АтД», «тяжелое течение АтД», «персистенция заболевания — постоянно рецидивирующие симптомы АтД», «полисенситизация — установленные пищевая и пылевая сенситизация».

## Выводы

Клинический случай пациента 15 лет демонстрирует реальность АтМ. На этом примере выявлено несколько важных факторов, повышающих риск развития других АЗ: ранее начало симптомов атопии — пищевой аллергии, далее последовательное развитие АтД, БА, аллергического ринита на фоне формирующейся поливалентной сенситизации к аллергенам и наследственной отягощенности по АЗ. Данный пример показывает, что АтМ может реализоваться из-за сенситизации через ранний нарушенный барьер АтД, из-за общих, возможно, генетических и экологических, факторов. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Леонтьева Н. М., Демко И. В., Собко Е. А. и др. Бронхиальная астма легкой степени: проблемы диагностики и возможности функциональных методов исследования // Сибирское медицинское обозрение. 2020; (1): 5-13. [Leont'eva N. M., Demko I. V., Sobko E. A. et al. Mild bronchial asthma: diagnostic problems and possibilities of functional research methods // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2020; (1): 5-13. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20333/25001362020-1-5-13>.
2. Иванова Н. М., Цыбиков Н. Н., Сормолотова И. И. и др. Шапероны как связующее звено между атопическим дерматитом и аллергическим ринитом // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019; 14 (2): 349-351. [Ivanova N. M., Tsybikov N. N., Sormolotova I. I. et al. Chaperones as a link between atopic dermatitis and allergic rhinitis // Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2019; 14 (2): 349-351. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14085>.
3. Шарова Н. М. Атопический марш. Возможности лечения атопического дерматита у детей раннего возраста // Медицинский совет. 2017; (19): 205-207. [Sharova N. M. Atopic march. Possibilities of treatment of atopic dermatitis in young children // Medicinskij sovet. 2017; (19): 205-207. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-205-207>.
4. Варламов Е. Е., Пампура А. Н., Асманов А. И. Значение эпидермального барьера и сенситизации к бытовым аллергенам на развитие атопического марша в обосновании первичной профилактики // Бюллетень сибирской медицины. 2018; 17 (2): 114-120. [Varlamov E. E., Pampura A. N., Asmanov A. I. The importance of the epidermal barrier and sensitization to household allergens on the development of atopic march in the justification of primary prevention // Byulleten' sibirskoj mediciny. 2018; 17 (2): 114-120. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-2-114-120>.
5. Tsuge M., Ikeda M., Matsumoto N. et al. Current Insights into Atopic March // Children (Basel). 2021; 8 (11): 1067. <https://doi.org/10.3390/children8111067>.
6. Davidson W. F., Leung D. M., Beck L. A. et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on «Atopic dermatitis and the atopic march: Mechanisms and interventions» // J Allergy Clin Immunol. 2019; 143 (3): 894-913. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.003>.
7. Aw M., Penn J., Gauvreau G. M. et al. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020 // Int Arch Allergy Immunol. 2020; 181 (1): 1-10. <https://doi.org/10.1159/000502958>.
8. Busse W. W. The atopic march: Fact or folklore? // Ann Allergy Asthma Immunol. 2018; 120 (2): 116-118. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.029>.
9. Ксензова Л. Д. Атопический марш. Риск развития аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018; 4 (55): 25-30. [Ksenzova L. D. Atopicheskiy marsh. Risk of allergic rhinitis and bronchial asthma in children with atopic dermatitis // Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2018; 4 (55): 25-30. (In Russ.)].  
Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

## Сведения об авторах:

**Ильenkova Наталья Анатольевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; сотрудник Отдела педиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области; Россия, 115093, Москва, ул. Б. Серпуховская, 62; [ilenkova1@mail.ru](mailto:ilenkova1@mail.ru)

**Степанова Людмила Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; [stepanovludmila1@mail.ru](mailto:stepanovludmila1@mail.ru)

**Сергиенко Диана Фикретовна**, д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121; [gazken@rambler.ru](mailto:gazken@rambler.ru)

## Information about the authors:

**Natalya A. Ilenkova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; member of the Pediatrics Department at the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region; 62 B. Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russia; [ilenkova1@mail.ru](mailto:ilenkova1@mail.ru)

**Lyudmila V. Stepanova**, MD, Associate Professor of the Department of Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; [stepanovludmila1@mail.ru](mailto:stepanovludmila1@mail.ru)

**Diana F. Sergienko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, of the Department of Faculty Pediatrics at the 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; [gazken@rambler.ru](mailto:gazken@rambler.ru)

Поступила/Received 04.04.2022

Принята в печать/Accepted 08.04.2022

## Современные возможности поддержания pH кожи средствами дерматокосметического ухода

Н. В. Зильберберг, ORCID: 0000-0002-7407-7575, zilberberg@mail.ru

А. И. Полищук, zilberberg@mail.ru

Государственное бюджетное учреждение Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8

**Резюме.** Антимикробные свойства кожи оптимальны при кислом pH. Стафилококки и другие патогенные бактерии размножаются в нейтральной среде и ингибируются при кислых показателях pH кожи. Кроме того, уровень pH в роговом слое кожи является определяющим фактором, обуславливающим синтез липидов. Сдвиг показателя pH с кислого на нейтральный не только замедляет регенерацию, но и ускоряет десквамацию кожи. На кожный pH влияет большое количество эндогенных и экзогенных факторов. Среди них возраст, тип кожи, часть тела, интенсивность потоотделения, использование мыл и других смываемых и несмываемых топических средств. Изменение pH кожи можно наблюдать при дерматозах, сопровождающихся нарушением ее барьерной функции. При atopическом дерматите pH кожи — один из важных факторов, влияющих на заболевание. Данный показатель у пациентов с atopическим дерматитом в целом выше, чем у здоровых людей. Роль pH кожи в патогенезе псориаза во многом недостаточно изучена, однако предполагается прямое или опосредованное влияние pH на развитие псориатических очагов. Установлено значительное повышение pH кожи у больных вульгарным ихтиозом по сравнению с пациентами с X-сцепленным ихтиозом и здоровыми людьми. Нормализация pH кожи является важнейшим аспектом как в комплексной наружной терапии хронических дерматозов, сопровождающихся ксерозом, так и при выборе косметики для ухода за сухой и очень сухой кожей. Существует высокая потребность в расширении спектра дерматокосметических средств очищающего, увлажняющего и питающего действия, сохраняющих pH кожи в пределах оптимальных значений. В статье обобщен клинический опыт комплексного применения отечественных косметических средств для ухода за сухой и очень сухой кожей, склонной к раздражению. Результаты оценки морфофункциональных и клинических показателей состояния кожи (уровень увлажненности, наличие сухости, трансэпидермальная потеря влаги) демонстрируют благотворное влияние использования линейки специализированных косметических средств с pH 5,0 для восстановления защитной функции кожи и поддержания оптимального уровня ее увлажненности.

**Ключевые слова:** наружные средства, сухая и очень сухая кожа, косметические средства.

**Для цитирования:** Зильберберг Н. В., Полищук А. И. Современные возможности поддержания pH кожи средствами дерматокосметического ухода // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 39-45. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.007

## Modern solutions for maintaining of skin pH with dermatocosmetic care products

Nataliya V. Zilberberg, ORCID: 0000-0002-7407-7575, zilberberg@mail.ru

Anton I. Polishchuk, zilberberg@mail.ru

State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia

**Abstract.** The antimicrobial properties of the skin are optimal at an acidic pH. Staphylococci and other pathogenic bacteria multiply in a neutral environment and are inhibited by acidic skin pH values. In addition, the pH level in the stratum corneum of the skin is a determining factor in determining the synthesis of lipids. A shift in pH from acidic to neutral not only slows down regeneration, but also accelerates skin desquamation. Skin pH is influenced by a large number of endogenous and exogenous factors. These include age, skin type, body part, sweating intensity, use of soaps and other rinse-off and leave-on topicals. Changes in the pH of the skin can be observed in dermatosis, accompanied by a violation of the barrier function of the skin. In atopical dermatitis, skin pH is one of the important factors affecting the disease. The pH of the skin in patients with atopical dermatitis is generally higher than in healthy individuals. The role of skin pH in the pathogenesis of psoriasis is largely understudied, however, it is assumed that pH directly or indirectly influences the development of psoriatic lesions. A significant increase in skin pH was found in patients with ichthyosis vulgaris compared with patients with X-linked ichthyosis and healthy people. Normalization of skin pH is the most important aspect of both complex external therapy, chronic dermatosis accompanied by xerosis, and when choosing cosmetics for dry and very dry skin. There is a high need to expand the range of dermo-cosmetic products with cleansing, moisturizing and nourishing action, keeping the pH of the skin within the optimal

range. The article summarizes the clinical experience of the combined use of innovative cosmetic product line for the treatment of dry, sensitive, and prone to irritation skin. Results of assessment of morphofunctional and clinical state of skin (hydration level, dryness, transepidermal water loss), demonstrate the beneficial effects of using the line of specialized cosmetic products with pH 5.0 to restore the protective function of skin and maintain an optimal level of skin hydration.

**Keywords:** topical treatments, dry skin, skincare products.

**For citation:** Zilberberg N. V., Polishchuk A. I. Modern solutions for maintaining of skin pH with dermatocosmetic care products // *Lechaschi Vrach. 2022; 5-6 (25): 39-45. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.007*

**В**одородный показатель (pH) играет важную физиологическую роль как в природе, так и в человеческом организме, где принимает значения от 1 до 8, регулируется буферными системами крови и эпителием барьерных органов. Физиологический pH рогового слоя находится в пределах 4,1-5,8, на данные значения влияют несколько механизмов: деградация филагтрина, содержание жирных кислот, активация натрий-водородного обменника (NHE1) и высвобождение меланосом [1].

На кожный pH влияет большое количество эндогенных и экзогенных факторов (возраст, тип кожи и конкретная часть тела, интенсивность потоотделения, использование мыл и других смываемых и несмываемых топических средств). Например, кожа новорожденного имеет нейтральный pH, сдвиг в кислую сторону происходит на первом году жизни с более выраженными постепенными изменениями в первые два месяца. Повторное отклонение от нормальных для взрослых значений происходит при старении, что связывают с физиологической нехваткой керамидов в коже. Показатель pH также различается на коже разных частей тела: у детей он наиболее высок на разгибательных поверхностях, щеках и ягодицах. В более взрослом возрасте наивысший показатель pH наблюдается в межпальцевых промежутках [2]. Несмотря на то, что между этническими группами существуют некоторые физиологические различия свойств кожи, в целом между представителями разных расовых групп преобладает сходство свойств кожи, таких как количество роговых слоев, трансэпидермальная потеря воды или pH рогового слоя. Вероятность развития сухости кожи у лиц разных расовых групп в первую очередь определяется факторами окружающей среды (например, климатическими условиями), а не этнической принадлежностью [3].

О существовании кислотной мантии кожи известно уже несколько десятилетий, тем не менее ее роль в различных аспектах физиологии кожи выяснилась лишь недавно. Кислотность имеет решающее значение для обеспечения целостности рогового слоя, барьерной функции и антибактериальной активности кожи [4]. Изначально кислый pH рогового слоя кожи расценивался только как антимикробный барьер, препятствующий микробной колонизации, но впоследствии обнаружилось, что pH влияет на барьерную функцию кожи, синтез липидов, эпидермальную дифференциацию и десквамацию [1]. Уровень pH в роговом слое является определяющим фактором, обуславливающим синтез липидов. Активность ферментов, расщепляющих предшественники липидов до керамидов, свободных жирных кислот и холестерина, значительно зависит от уровня pH. Также есть данные о прямом влиянии pH на молекулярную структуру мембран клеток и их свойства. Знания о «сигмоидальном градиенте» pH в роговом

слое кожи обеспечивают понимание патологических процессов, происходящих в несостоятельном барьере кожи. Сдвиг показателя pH с кислого на нейтральный не только замедляет регенерацию, но и ускоряет десквамацию кожи [5].

Антимикробные свойства кожи оптимальны при кислом значении pH. Стафилококки и другие патогенные бактерии размножаются в нейтральной среде, а в кислой этот процесс ингибируется. Антимикробные белки, продуцируемые кератиноцитами, например дермицидин, более эффективны в кислой среде рогового слоя. Повышение pH до нейтрального приводит к неадекватной десквамации и нарушению целостности рогового слоя. Известно, что калликреин-7, медленно влияющий на корнеодесмосомы в кислой среде, в нейтральной активирует интерлейкин-1-бета, что может усиливать или поддерживать хроническое воспаление [2].

Экспериментальное разрушение физического барьера приводит к увеличению pH кожи, который возвращается к нормальным значениям только через многие часы. Воспалительная патология кожи, равно как и заболевания с вовлечением эпидермиса, имеют тенденцию к повреждению кожного барьера и повышению pH. Подобные изменения описаны для атопического дерматита, раздражающего контактного дерматита, ихтиоза, розacea и акне, а также для возрастной и/или сухой кожи. Нормализация pH путем ацидификации с помощью топических препаратов помогает развитию физиологического микробиома, восстановлению кожного барьера, усилению эпидермальной дифференцировки и уменьшению воспаления [1].

С учетом важности кислого pH для нормального функционирования кожи, достижение низких значений показателя является одной из основных терапевтических целей наружной терапии. Факторами, влияющими на pH кожи, являются использование мыла, температура воды, режим нанесения на кожу эмоментов, а также другие факторы, такие как ее окклюзия и влажность окружающей среды, которые до конца не изучены [2].

Моющие средства — распространенные химические вещества, воздействию которых регулярно подвергается кожа. Жесткие анионные очищающие средства, содержащие лаурилсульфат натрия, значительно защелачивают кожу и нарушают нормальный уровень ее pH, временно делая его нейтральным, что приводит к раздражению и повреждению эпидермального барьера. Способность кожи противостоять щелочному воздействию очищающих средств называется буферной способностью (обеспечивается натуральным увлажняющим фактором, в том числе аминокислотами и молочной кислотой). Качество используемой воды также важно: жесткая нейтрализует pH и усиливает буферную способность благодаря двууглекислым и углекислым ионам [6].

Мытье рук твердым щелочным мылом повышает pH кожи на 3 единицы, и этот эффект может сохраняться в течение 90 минут. Предполагается, что повышение pH после использования щелочного мыла играет значительную роль в индуцировании обострений атопического дерматита (АД), притом что лишение кожи защитных липидов с помощью мыла может быть еще одним механизмом, повреждающим кожу [2]. Кроме того, по отдельным данным, проживание в районах с жесткой водой в сочетании с частым взаимодействием с очищающими средствами и при наличии носительства мутации гена филагрина повышает частоту развития АД [6].

Синдет (синтетический детергент) — одна из разновидностей очищающих средств, но синтетическая, так как в составе есть синтетические поверхностные активные вещества (ПАВ). Синдеты являются анионными ПАВ, поскольку они действуют как амфифильные молекулы, а также смачивающими агентами, эмульгаторами, детергентами и пенообразователями, но при этом не способны изменять pH кожи. Однако, как и мыло, их моющие свойства могут нарушать барьерную функцию кожи [7].

Другие факторы окружающей среды, включая продукты питания и физиологические выделения, также могут изменять pH кожи и ассоциироваться с дерматозами. Например, щелочные продукты, включая грудное молоко (pH ~ 7,3), слюну (pH ~ 7,4) и выделения из носа (pH ~ 6,9), имеют щелочной pH и воздействуют на кожу вокруг рта, способствуя развитию дерматита у детей [6].

У пациентов с АД устойчивость к защелачиванию снижена. Соответственно, эти пациенты проявляют гиперчувствительность к воздействию очищающих средств, что связано с дефицитом натурального увлажняющего фактора. Помимо прямого воздействия обычных очищающих средств, они неблагоприятно влияют на уровень pH путем растворения компонентов натурального увлажняющего фактора [6-12].

При АД pH кожи — один из важных факторов, влияющих на течение заболевания. Показатель pH кожи у пациентов с АД в целом выше, чем у здоровых людей. Наиболее типичные участки поражения в разных возрастных группах коррелируют с областями с более высокими значениями показателя pH, такими как щеки у детей, сгибательные поверхности и межпальцевые промежутки у взрослых [2]. Пораженные участки кожи при АД имеют более высокий уровень pH наряду с повышением проницаемости кожи и уменьшением толщины рогового слоя, а более тонкий роговой слой менее устойчив к изменению pH [6].

Роль pH кожи в патогенезе псориаза во многом недостаточно изучена, количество источников в медицинской литературе невелико, однако предполагается прямое или опосредованное влияние pH на развитие псориатических очагов. Помимо активизации микробных белков, контроля кожных протеаз и воздействия на активность аквапоринов, необходимых для увлажнения кожи, pH может влиять на эффективность топических препаратов, используемых для терапии псориаза. Изучению показателя pH при псориазе посвящен ряд исследований [13].

Установлено значительное повышение pH кожи у больных вульгарным ихтиозом по сравнению с больными X-сцепленным ихтиозом и здоровыми людьми. Ферменты, участвующие в десквамации, зависят от значения pH, измене-

ние которого нарушает нормальное шелушение. Применение кислых препаратов с молочной кислотой способствует кератолиту и эффективно при ихтиозах [14].

Поддержание кислого pH рогового слоя является основным фактором защитной системы кожи и создает неподходящую среду для колонизации патогенными микроорганизмами. Однако этот барьер можно нарушить на здоровой и, в частности, на поврежденной коже. При микозах, пеленочном дерматите и дерматите, ассоциированном с недержанием мочи, развитие микробной инфекции способствует изменению состояния кожи [15]. Было показано, что pH поверхности кожи значительно выше у пациентов на диализе по сравнению со здоровыми людьми, несмотря на то, что пациенты, находящиеся на диализе, имеют хроническую ацидемию. Кожные инфекции, в первую очередь грибковые, часто встречаются у диализных пациентов. Более высокий pH может увеличивать количество микотических инфекций, а также влиять на возникновение уремического зуда [14].

Топические эмоленты и несмываемые препараты — одни из ключевых факторов для воздействия на кислотно-основное состояние. Хорошо изучено благоприятное влияние коллоидной овсяной крупы при АД, частично это объясняется нормализацией pH кожи до его нормального кислого диапазона. Это позволяет включать ее во многие доступные в настоящее время препараты для местного применения при АД [2]. Стабильность и биодоступность многочисленных активных ингредиентов топических препаратов зависит не только от их компонентного состава, но и от общего pH косметических средств [13].

При многих дерматозах с нарушением барьерной функции наблюдаются сдвиги pH кожи. Эту проблему можно решить назначением базового защитного ухода с правильным pH. По результатам отдельного исследования (Германия, 2018) из 66 средств на косметическом рынке только 23 препарата имели pH ≤ 5,5 [16]. Этот результат говорит о том, что значение pH как критерий качества косметических средств, используемых для защиты кожного барьера, по-прежнему сильно недооценивается как с точки зрения производителей, так и с точки зрения врачей, назначающих топическую терапию и средства ухода за кожей для снижения выраженности ксероза. В рамках другого исследования (Мексика, 2018) изучено 17 продуктов для сухой кожи и 12 видов мыла для чувствительной кожи. Большинство средств обладали выраженным раздражающим действием, что связано с pH продуктов. Поэтому для большинства мыл и моющих средств необходимо более эффективное регулирование рекламных и технических характеристик, таких как уровень pH и тип очищающего средства [17].

Базовый уход за кожей пожилых людей должен быть направлен на поддержание ее целостности и барьерной функции. Базовые средства ухода для пожилых должны включать очищающие средства с низким уровнем раздражения и несмываемые продукты, содержащие увлажняющие компоненты, благотворно влияющие на сухую кожу пожилых людей и состояние эпидермального барьера. Несмываемые продукты с низким pH оказывают дополнительный положительный эффект, улучшая кожный барьер, их регулярное использование предотвращает развитие трещин кожи. Стандартные подходы к уходу за кожей, включая применение средств

ее защиты, помогают предотвратить дерматит, связанный с недержанием мочи у пожилых пациентов. Использование несмываемых продуктов, содержащих такие ингредиенты, как вазелин, парафин и глицерин, способствует поддержанию целостности кожи пожилых людей при условии сохранения ее pH [18].

Щелочные мыла с содержанием антибактериальных компонентов (например, триклокарбана или триклозана), имеющие значение pH 9-10, часто вызывающие раздражение кожи, для ежедневного использования не подходят [14]. При сухой коже создание кислого pH путем выбора соответствующих смываемых и несмываемых средств наружного ухода имеет важное значение для восстановления эпидермального барьера. С учетом несовместимости обычных мыл с кожей, мягкие синдеты являются первым выбором для очищения, антимикробной защиты и поддержания гигиены как сухой, воспаленной, так и здоровой кожи. В настоящее время большое внимание уделяют физико-химическим свойствам очищающих и увлажняющих средств для кожи, их биологической активности и потенциальным побочным эффектам [19].

Вопрос о нормализации pH кожи по-прежнему остается важнейшим аспектом как при комплексной наружной терапии хронических дерматозов, сопровождающихся ксерозом, так и при выборе косметики для ухода за сухой и очень сухой кожей [4, 20, 21].

В связи с вышесказанным актуально и целесообразно в процессе ухода за сухой и очень сухой кожей, а также при ее реабилитации у больных с хроническими дерматозами, сопровождающимися выраженным ксерозом, комплексно применять как смываемые, так и несмываемые косметические средства с pH 5,0. Высокая потребность в расширении спектра дерматокосметических средств очищающего, увлажняющего и питающего действия, сохраняющих pH кожи в пределах оптимальных значений, определила цель данного исследования — оценить эффективность и безопасность применения косметических средств серии КСЕОС® 5.0 с pH 5,0 у лиц с сухой и очень сухой кожей, склонной к раздражению.

## Материалы и методы исследований

Под динамическим наблюдением находились 27 добровольцев с сухой и очень сухой кожей, склонной к раздражению, в возрастном диапазоне от 18 до 40 лет (средний возраст —  $31,1 \pm 5,7$  года), использовавших в течение 21 дня комплекс косметических средств серии КСЕОС® 5.0, а именно Гель очищающий КСЕОС® 5.0 и Эмульсию увлажняющую КСЕОС® 5.0, на регулярной основе в режиме: гель ежедневно (не реже одного раза в день), эмульсия — по мере необходимости, но не менее двух раз в день.

В исследование включались здоровые лица старше 18 лет с сухой и очень сухой кожей, склонной к раздражению, добровольцев информировали о методах и ходе проведения исследования, необходимости соблюдения режима использования комплекса косметических средств и графика визитов к врачу. Критерии исключения: возраст менее 18 лет, отягощенный аллергоанамнез, наличие кожных заболеваний, общих заболеваний в фазе обострения, применение системных и топических лекарственных или косметических препаратов, которые могли бы повлиять на результаты исследования; беременность и период лактации.

Для определения эффективности комплекса косметических средств анализировалась динамика клинических признаков сухости кожи, показателей ее морфофункционального состояния до применения, через 7, 14 и 21 день с использованием стандартизованных методик и оборудования Multi Skin Center® (Courage and Khazaka Electronic GmbH), а именно оценка:

- увлажненности эпидермиса кожи методом корнеометрии в диапазоне от 1 до 100 у.е. (в работе прибора корнеометра используется принцип конденсаторной емкости в связи с тем, что диэлектрические свойства кожи меняются в зависимости от количества влаги, содержащейся в роговом слое);
- трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ) с поверхности кожи методом вапометрии за определенный временной промежуток, равный 15 секундам.

Результаты оценивались в условных единицах.

Статистический анализ данных проводился с использованием лицензионной программы StatPlus v5. Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (МКИ 25,0%; 75,0%). Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

## Характеристика косметических препаратов

Косметические средства серии КСЕОС® 5.0: Гель очищающий КСЕОС® 5.0, Эмульсия увлажняющая КСЕОС® 5.0 и Крем восстанавливающий КСЕОС® 5.0, — разработаны для регулярного ухода и эффективного восстановления, увлажнения и смягчения сухой, склонной к раздражению кожи, в том числе при хронических дерматитах, сопровождающихся выраженным ксерозом, в межрецидивный период. Гель очищающий КСЕОС® 5.0 бережно и эффективно очищает сухую, чувствительную, склонную к раздражению кожу, не сушит ее, подходит для умывания, душа и ванны. Легкая эмульсия с большим содержанием увлажняющих компонентов обеспечивает увлажнение и восстановление водно-липидного баланса кожи. Необходимый для сухой кожи показатель кислотности Эмульсии (pH 5.0) помогает эффективно восстанавливать и поддерживать естественную защитную функцию кожи. Крем восстанавливающий КСЕОС® 5.0 насыщенной текстуры, обогащенный липидами,

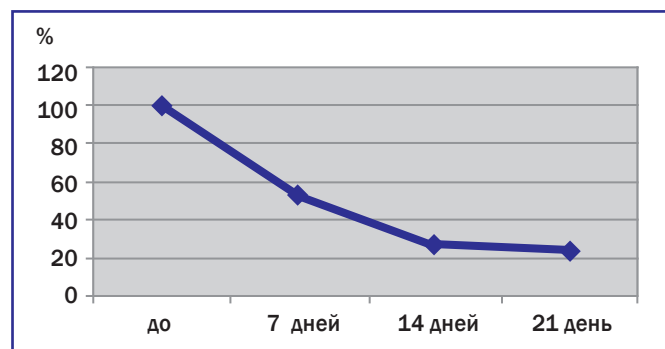


Рис. 1. Динамика удельного веса добровольцев с проявлениями сухой кожи (n = 27), % [составлено авторами] / Dynamics of the proportion of volunteers with manifestations of dry skin (n = 27), % [compiled by the authors]

смягчает и увлажняет сухую кожу, помогает поддерживать ее естественную защитную функцию. Гипоаллергенный комплекс современных эмульгаторов и эмульгаторов натурального происхождения средств линейки КСЕОС® 5.0 нормализует состояние кожного барьера, увлажняет и защищает эпидермис, глицерин и глицерилглюкозид оказывают увлажняющее действие. Косметические средства серии КСЕОС® 5.0 не содержат отдушек и красителей, не увеличивают pH кожи (имеют pH 5,0).

## Результаты и обсуждение

При регулярном длительном применении комплекса косметических средств линейки КСЕОС® 5.0 не выявлено патологических и аллергических кожных реакций в виде усиления сухости, появления гиперемии, шелушения, высыпаний и отека, а отрицательные каплевая и аппликационная пробы свидетельствуют об отсутствии раздражающего и сенсибилизирующего действия. Отсутствие раздражающего действия свидетельствует о возможности длительного использования

косметических средств. Результаты клинического осмотра демонстрируют хороший увлажняющий и смягчающий эффект комплекса косметических средств. Уже через 7 дней регулярного применения комплекса косметических средств Гель очищающий КСЕОС® 5.0 и Эмульсия увлажняющая КСЕОС® 5.0 удельный вес добровольцев с признаками сухости кожи уменьшился на 44,4%, составив 55,6%, а через 21 день показатель снизился на 70,4% (рис. 1).

Для оценки гидратирующего, смягчающего эффекта комплекса косметических средств применялся метод корнеометрии.

На начальном этапе исследования в целом по группе показатель корнеометрии составил 30,0 (МКИ 27,0; 33,8) у.е., что соответствовало значениям сухой дегидратированной кожи. Через 7 дней регулярного применения комплекса косметических средств серии КСЕОС® 5.0 (Гель очищающий КСЕОС® 5.0 и Эмульсия увлажняющая КСЕОС® 5.0) показатель увлажненности кожи увеличился на 21,7%, через 14 дней показатель составил 38,5 (МКИ 36,3; 42,8) у.е., при этом улучшение показателя в сравнении с исходными данными составило 28,3%. За 21 день регулярного применения комплекса косметических средств увлажненность кожи увеличилась на 35,0% и составила в целом по группе 40,5 (МКИ 38,3; 44,0) у.е. (рис. 2).

Межклеточный липидный матрикс кожи имеет большое значение в регуляции ее водного баланса, он начинает формироваться в гранулярном слое эпидермиса и обеспечивает защитную функцию кожи, его нарушение также может являться частой причиной сухости рогового слоя. Чаще основная потеря влаги происходит по межклеточным гидрофильным каналам липидного матрикса. Благодаря слоистому строению и чередованию гидрофильных и липидных пластов межклеточный матрикс удерживает ТЭПВ на постоянном уровне, но не ограничивает ее полностью. Действие свободных радикалов, УФ-излучения, средств бытовой химии, косметических средств с высоким pH приводят к нарушению липидного барьера кожи. Чем больше поврежден липидный барьер, тем больше воды испаряется с поверхности кожи, что проявляется повышением ТЭПВ.

С целью определения эффекта косметических средств серии КСЕОС® 5.0 в отношении восстановления барьерных свойств кожи была проведена оценка в динамике показателя ТЭПВ методом вапометрии.

До начала исследования среднegrupповой показатель вапометрии составил 11,0 (МКИ 8,0; 13,0) у.е., что соответствовало уровню повышенной потери влаги вследствие нарушения функции эпидермального барьера сухой кожи и клинической картине. Уже через 7 дней регулярного применения комплекса косметических средств линейки КСЕОС® 5.0 отмечалась тенденция к снижению показателя ТЭПВ на 13,6% (9,5 (МКИ 7,0; 13,0) у.е.). Через 21 день показатель вапометрии составил 7,5 (МКИ 6,0; 10,0) у.е., что соответствовало оптимальным значениям и свидетельствовало о существенном снижении (на 31,8%) ТЭПВ и положительном влиянии комплекса косметических средств на состояние кожного барьера за счет улучшения увлажненности и смягчения кожи (рис. 3).

При оценке потребительских свойств косметических продуктов в ходе анкетирования 81,5% добровольцев отметили отсутствие чувства стянутости и пересушивания кожи после

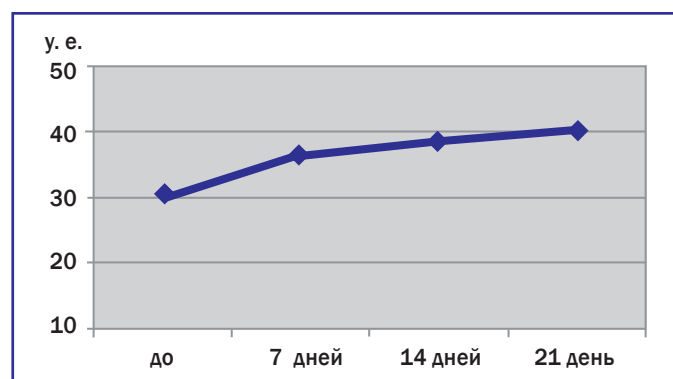


Рис. 2. Динамика показателей морфофункционального состояния кожи при комплексном применении косметических средств линейки КСЕОС® 5.0: корнеометрия (n = 27), у.е. [составлено авторами] / Dynamics of indicators of the morphofunctional state of the skin with the complex use of cosmetic products of the KSEOS® 5.0 line: corneometry (n = 27), c.u. [compiled by the authors]

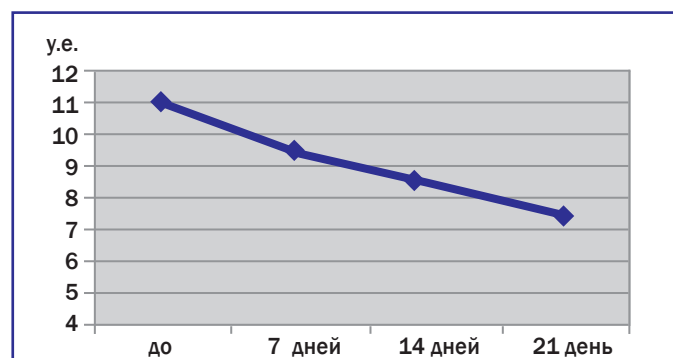


Рис. 3. Динамика показателей морфофункционального состояния кожи при комплексном применении косметических средств линейки КСЕОС® 5.0: вапометрия (n = 27), у.е. [составлено авторами] / Dynamics of indicators of the morphofunctional state of the skin with the complex use of cosmetic products of the KSEOS® 5.0 line: vapometry (n = 27), c.u. [compiled by the authors]

применения очищающего геля; 85,2% высоко оценили смягчающий и увлажняющий эффект эмульсии на сухую кожу сразу после нанесения; 85,2% отметили полное исчезновение сухости кожи и шелушения после комплексного применения геля и эмульсии.

В линейку КСЕОС® 5.0 также входит Крем восстанавливающий КСЕОС® 5.0. При наличии локальных очагов с более выраженным ксерозом кожи, признаками интенсивного мелкопластинчатого шелушения возможно применение данного косметического продукта, имеющего более плотную насыщенную текстуру, обогащенную липидами.

Через неделю регулярного применения комплекса косметических средств Гель очищающий КСЕОС® 5.0 и Крем восстанавливающий КСЕОС® 5.0 удельный вес добровольцев с признаками сухости кожи уменьшился на 46,7%, показатель увлажненности увеличился на 23,7% и составил 36,5 (МКИ 34,0; 41,0) у.е. При более длительном регулярном применении косметических средств в течение 21 дня удельный вес добровольцев с сухостью кожи снизился на 76,7%, показатель корнеометрии кожи в целом по группе составил 41,5 (МКИ 39,0; 45,0) у.е. (рост по сравнению с исходным показателем на 40,7%).

Сочетанное регулярное использование в течение 2 недель мягкого Геля очищающего КСЕОС® 5.0 и Крема восстанавливающего КСЕОС® 5.0 позволяет снизить ТЭПВ на 26,1% до уровня оптимальных значений; через 21 день показатель ТЭПВ в целом по группе снизился на 39,1% от исходного значения и составил 7,0 (МКИ 6,0; 9,0) у.е.

Регулярное комплексное применение косметических средств серии КСЕОС® 5.0 демонстрирует благотворное влияние на состояние эпидермального барьера за счет активного увлажняющего и смягчающего эффектов и создания благоприятных условий для регенерации клеток кожи.

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности применения косметических препаратов линейки КСЕОС® 5.0 для ежедневного ухода за сухой и очень сухой кожей, склонной к раздражению, а также о возможности их включения в ежедневную клиническую практику дерматологов и косметологов для назначения пациентам с хроническими дерматозами, сопровождающимися выраженным ксерозом.

## Заключение

Косметические средства серии КСЕОС® 5.0: Гель очищающий КСЕОС® 5.0, Эмульсия увлажняющая КСЕОС® 5.0 и Крем восстанавливающий КСЕОС® 5.0 не оказывают раздражающего и сенсибилизирующего действия, не вызывают дискомфортных ощущений на коже. Гипоаллергенный состав косметических средств для сухой и очень сухой кожи, склонной к раздражению, позволяет рекомендовать использование косметических продуктов серии КСЕОС® 5.0 не только для здоровых лиц с сухой кожей, но и для поддерживающего ухода за кожей больных хроническими дерматозами, сопровождающихся ксерозом, в межрецидивный период.

В результате динамического наблюдения и инструментальной диагностики на фоне применения комплекса косметических средств серии КСЕОС® 5.0 доказано улучшение клинического и морфофункционального состояния кожи: устранение сухости и шелушения, стойкое восстановление

эпидермального барьера сухой кожи, улучшение показателей увлажненности кожи и трансэпидермальной потери влаги до уровня оптимальных значений.

Таким образом, использование смываемых очищающих средств и топических несмываемых косметических продуктов, имеющих pH в диапазоне, близком к нормальному pH кожи, должно быть обязательной частью ухода за ней как у больных хроническими дерматозами, сопровождающимися ксерозом, в период ремиссии, так и у здоровых лиц с сухой и очень сухой кожей. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Saba M. Ali, Gil Yosipovitch. Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care // Acta Derm Venereol. 2013; 93: 261-267.
2. Coiffard L., Couteau C. Soap and syndets: differences and analogies, sources of great confusion // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2020; 24: 11432-11439.
3. Proksch E., Berardesca E., et al. Dry skin management: Practical approach in light of latest research on skin structure and function // Journal of Dermatological Treatment. 2019.
4. Panther D. J., Jacob S. E. The Importance of Acidification in Atopic Eczema: An Underexplored Avenue for Treatment // Journal of Clinical Medicine. 2015; 5: 970-978.
5. Lichterfeld-Kottner A., El Genedy, et al. Maintaining skin integrity in the aged: review // International Journal of Nursing Studies. 2020; 103.
6. Baranda L., Gonzalez-Amaro R., et al. Correlation between pH and irritant effect of cleansers marketed for dry skin // International Journal of Dermatology. 2013; 41: 494-499.
7. Paul L. Bigliardi Role of Skin pH in Psoriasis // Curr Probl Dermatol. Basel, Karger. 2018; 54: 108-114.
8. Короткий Н. Г., Гамаюнов Б. Н. Причины сухости кожи и лечебно-косметический уход за ней // Клиническая дерматология и венерология. 2006; 4: 98-101.  
[Korotkiy N. G., Gamayunov B. N. Causes of dry skin and medical and cosmetic care for it / N. G. Korotkiy, B. N. Gamayunov // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2006. № 4. S. 98-101.]
9. Мурашкин Н. Н., Амбарян Э. Т., Материкин А. И., Епишев П. В. Роль нарушений эпидермального барьера при атопическом дерматите: современные концепции патогенеза заболевания // Вопросы современной педиатрии. 2018; 1: 85-88.  
[Murashkin N. N. The role of epidermal barrier disorders in atopic dermatitis: modern concepts of the pathogenesis of the disease / N. N. Murashkin, E. T. Ambarchyan, A. I. Materikin, R. V. Yepishev // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2018. № 1. P. 85-88.]
10. Пашинян А. Г., Джаваева Д. Г., Муликова Т. Ю. Эффективность лечебно-косметических средств по уходу за кожей у пациентов с хроническими дерматозами // Лечебное дело. 2014; 2: 13-16.  
[Pashinyan A. G. Efficiency of medical and cosmetic skin care products in patients with chronic dermatoses / A. G. Pashinyan, D. G. Dzhaveyeva, T. YU. Mulikova // Lechebnoye delo. 2014. № 2. P. 13-16.]
11. Щегельская Т. Ю. Современные средства ухода за кожей детей как основа базовой терапии при атопическом дерматите // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-sredstva-uhoda-za-kozhey-detey-kak-osnova-bazovoy-terapii-pri-atopicheskom-dermatite>.

- [Shchegel'skaya T. Yu. Modern means of skin care for children as the basis of basic therapy for atopic dermatitis // Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2016. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-sredstva-uhoda-za-kozhey-detey-kak-osnova-bazovoy-terapii-pri-atopicheskom-dermatite>]
12. Щегельская Т. Ю., Цейтлин О. Я. Современный взгляд на базовый уход за кожей детей при atopическом дерматите // РМЖ. 2016; 18 (24): 1210-1216.  
[Shchegel'skaya T. Yu., Tseytlin O. Ya. A modern view on basic skin care for children with atopic dermatitis // RMJ. 2016. T. 24. №. 18. P. 1210-1216.]
  13. Blaak J., Staib P. The Relation of pH and Skin Cleansing // Curr Probl Dermatol. Basei, Karger. 2018; 54: 132-142.
  14. Dandy S. G., Cork M. J. pH in Atopic Dermatitis // Curr Probl Dermatol. Basei, Karger. 2018; 54: 95-107.
  15. Farage M. A., Hood W., Berardesca E., Maibach H. Intrinsic and Extrinsic Factors Affecting Skin Surface pH // Curr Probl Dermatol. Basei, Karger. 2018; 54: 33-47.
  16. Rippke F., Berardesca E., Weber T. M. pH and Microbial Infections // Curr Probl Dermatol. Basei, Karger. 2018; 54: 87-94.
  17. Surber C., Humbert P., Abels C., Maibach H. The Acid Mantle: A Myth or an Essential Part of Skin Health? // Curr Probl Dermatol. Basei, Karger. 2018; 54: 1-10.
  18. Surber C., Knie U. Metamorphosis of Vehicles: Mechanisms and Opportunities // Curr Probl Dermatol. Basei, Karger. 2018; 54: 152-165.
  19. Surber C., Dragicevic N., Kottner J. Skin Care Products for Healthy and Diseased Skin // Curr Probl Dermatol. Basei, Karger. 2018; 54: 183-200.
  20. Wohlrab J., Gebert A. pH and Buffer Capacity of Topical Formulations // Curr Probl Dermatol. Basei, Karger. 2018; 54: 123-131.
  21. Wohlrab J., Gebert A., Reinhard H. H. Neubert Lipids in the Skin and pH // Curr Probl Dermatol. Basei, Karger. 2018; 54: 64-70.
- Сведения об авторах:**  
**Зильберберг Наталья Владимировна**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; [zilberberg@mail.ru](mailto:zilberberg@mail.ru)  
**Полищук Антон Ильич**, младший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; [zilberberg@mail.ru](mailto:zilberberg@mail.ru)
- Information about the authors:**  
**Nataliya V. Zilberberg**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; [zilberberg@mail.ru](mailto:zilberberg@mail.ru)  
**Anton I. Polishchuk**, junior researcher of the scientific clinical department of dermatology of the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; [zilberberg@mail.ru](mailto:zilberberg@mail.ru)
- Поступила/Received 03.06.2022**  
**Принята в печать/Accepted 06.06.2022**

## Альтернативное введение молочных смесей на основе козьего молока: открытия и перспективы

Н. А. Геппе<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-0547-3686, geppe@mail.ru

М. Д. Великорецкая<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-6592-0121, marvek57@mail.ru

С. И. Шаталина<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-2085-0021, svetlanashatalina@mail.ru

М. Б. Аксенова<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-4802-6544, axenovamarianna@mail.ru

А. А. Венерин<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-8960-5772, venerin.andrey@gmail.com

А. В. Полянская<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-4125-0335, meleshkina.angel@mail.ru

С. Н. Чебышева<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-5669-4214, svetamma@gmail.com

<sup>1</sup> Клинический институт детского здоровья имени Н. Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 19, стр. 1

<sup>2</sup> Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2

**Резюме.** Оптимальным источником питания для ребенка первого года жизни является материнское грудное молоко, обеспечивающее ему полноценное физическое и нервно-психическое развитие. Известно, что грудное молоко содержит высокие концентрации (5-20 г/л в зрелом молоке) и большое разнообразие олигосахаридов. Ряд исследований показали, что олигосахариды грудного молока эффективно стимулируют рост бифидобактерий и формируют состав кишечной микробиоты, снижая риск инфекций, а также модулируя функцию иммунных клеток и обеспечивая питательные вещества для развития ребенка. Однако существует ряд причин перевода малыша на смешанное или искусственное вскармливание. В случае недостаточного количества молока или полного его отсутствия у матери, а также при абсолютных противопоказаниях к грудному вскармливанию эффективной альтернативой будет введение детской молочной смеси. В этой связи необходимо правильно выбрать молочную смесь, чтобы не допустить или скорректировать возникшие ранее функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, которые можно охарактеризовать как нарушения сложной двухсторонней связи между центральной и энтеральной нервной системой. Множество исследований показали, что козье молоко по составу больше похоже на женское, чем коровье молоко. Козье молоко содержит высокие уровни олигосахаридов по сравнению с молоком других млекопитающих и более низкие уровни казеина  $\alpha_1$ . Сообщается также, что козье молоко имеет значительную гомологию N-гликанов лактоферрина с материнским молоком. С 1906 г. козье молоко признано лучшим естественным заменителем женского молока и источником протеинов для различных молочных смесей, а с 2013 г. внесено в Директиву Европейской Комиссии. В результате в козьем молоке выявлено большое количество разнообразных олигосахаридов, многие из которых по структуре схожи с олигосахаридами грудного молока. Современные смеси на основе козьего молока выпускаются с обновленной формулой. Изменения коснулись белкового и жирового компонентов смеси. Во всех продуктах – с учетом возраста малыша – снижено содержание общего количества белка и увеличена доля сывороточной фракции белка.

**Ключевые слова:** дети первого года жизни, вскармливание, молочная смесь, козье молоко, олигосахариды.

**Для цитирования:** Геппе Н. А., Великорецкая М. Д., Шаталина С. И., Аксенова М. Б., Венерин А. А., Полянская А. В., Чебышева С. Н. Альтернативное введение молочных смесей на основе козьего молока: открытия и перспективы // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 46-53. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.008

## Alternative introduction of milk formulas based on goat milk: discoveries and prospects

Nataliya A. Geppe<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-0547-3686, geppe@mail.ru

Marina D. Velikoretskaya<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-6592-0121, marvek57@mail.ru

Svetlana I. Shatalina<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-2085-0021, svetlanashatalina@mail.ru

Marianna B. Aksenova<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-4802-6544, axenovamarianna@mail.ru

Andrey A. Venerin<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-8960-5772, venerin.andrey@gmail.com

Angelina V. Polyanskaya<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-4125-0335, meleshkina.angel@mail.ru

Svetlana N. Chebysheva<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-5669-4214, svetamma@gmail.com

<sup>1</sup> Clinical Institute of Children's Health named after N. F. Filatov of the 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; 19, b. 1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia

<sup>2</sup> N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of the 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; 11, b. 2 Rossolimo str., Moscow, 119021, Russia

**Abstract.** The optimal source of nutrition for a child of 1 year old is breast milk, which provides him physical and neuropsychic development. Human milk is known to contain high concentrations (5–20 g/l in mature milk) and a wide variety of oligosaccharides. A number of studies have shown that human milk oligosaccharides effectively stimulate the growth of bifidobacteria and shape the composition of the intestinal microbiota, reducing the risk of infections, as well as modulating immune cell function and providing nutrients for the development of the child. However, there are a number of reasons for transferring a baby to mixed or artificial feeding. In case of insufficient amount of milk or its complete absence from the mother, as well as with absolute contraindications to breastfeeding, the introduction of infant formula will be an effective alternative. It is necessary to make the right choice of the milk formula in order to prevent or correct the functional disorders of the gastrointestinal tract that have arisen earlier, which can be characterized as violations of the complex two-way connection between the central and enteric nervous system. Many studies have shown that goat's milk is more similar in composition to women's milk than cow's milk. Goat milk contains high levels of oligosaccharides compared to milk from other mammals and lower levels of  $\alpha$ s1 casein. Goat milk is also reported to have significant lactoferrin N-glycan homology with human milk. Since 1906, goat's milk has been recognized as the best natural substitute for human milk and a source of proteins for various milk formulas, and since 2013 it has been included in the Directive of the European Commission. As a result of studies during 150 years, a large number of various oligosaccharides have been identified in goat milk, many of which are similar to breast milk oligosaccharides. Modern mixtures based on goat milk has a new formula now. The changes affected the protein and fat components of the formula. In all products the total amount of protein is reduced and the proportion of the serum fraction of protein is increased.

**Keywords:** children of the 1st year of life, feeding, milk formula, goat's milk, oligosaccharides.

**For citation:** Geppe N. A., Velikoretzkaya M. D., Shatalina S. I., Aksenova M. B., Venerin A. A., Polyanskaya A. V., Chebysheva S. N. **Alternative introduction of milk formulas based on goat milk: discoveries and prospects** // *Lechaschi Vrach*. 2022; 5-6 (25): 46-53. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.008

**М**атеринское грудное молоко является оптимальным источником питания для младенца и обеспечивает широкий спектр преимуществ как для здоровья матери, так и ребенка. ВОЗ рекомендует исключительно грудное вскармливание в течение первых 6 месяцев жизни младенца и продолжение грудного вскармливания с добавлением прикорма до 2-летнего возраста. Грудное молоко — это больше, чем просто комплекс питательных веществ. Некоторые из них «упакованы» таким образом, чтобы улучшить переваривание, всасывание или доставку питательных веществ в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) ребенка и оказывать необходимое действие для правильного физического и психического развития малыша [1].

Однако при недостаточном количестве молока или полном его отсутствии у матери, а также при абсолютных противопоказаниях к грудному вскармливанию эффективной альтернативой будет введение детской молочной смеси.

Кроме того, нередко переводу с грудного вскармливания на молочную смесь способствуют функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ФН ЖКТ). Симптомы ФН ЖКТ вызывают волнение родителей, снижают качество жизни ребенка и могут оказывать неблагоприятное влияние на его здоровье. При ФН ЖКТ родители могут пройти множество ненужных консультаций и обследований, многократно менять молочные смеси.

ФН ЖКТ — это различные комбинации хронических или рецидивирующих симптомов неорганической природы, которые встречаются по разным данным у 55–75% детей первых месяцев жизни [2]. Согласно Римским критериям IV 2016 г., колики, срыгивания (регургитация новорожденных) и функ-

циональные запоры (ФЗ) входят в группу функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР) новорожденных и детей первого года [3].

У детей первых 6 месяцев жизни первое место среди ФГИР занимают кишечные колики (50–70% случаев), затем идут срыгивания (23,1% случаев) и ФЗ (17,6% случаев) [4].

Факторами, способствующими возникновению ФН ЖКТ у младенцев, являются анатомо-физиологические особенности ЖКТ и его морфофункциональная незрелость (в первую очередь незрелость моторной регуляции двигательной активности кишечника, а также нарушения формирования кишечной микробиоты, пищевая гиперчувствительность или аллергия). В возникновении ФГИР неоднократно доказана роль перинатального поражения ЦНС (гипоксическое повреждение нервной системы во время беременности и/или родов, травматическое — при естественных родах или родах путем кесарева сечения), недоношенности с периодами полного парентерального питания, раннего начала искусственного вскармливания, антибиотикотерапии в период новорожденности [5].

Эти факторы приводят к вегетовисцеральным нарушениям с изменением моторики ЖКТ по гипо- или гипертоническому типу, нарушению активности регуляторных пептидов и способствуют возникновению одновременно срыгиваний (в результате спазма или зияния сфинктеров), колик (нарушение моторики при повышенном газообразовании) и запоров (гипотонических или вследствие спазма кишки) [6].

С современных позиций функциональные гастроинтестинальные расстройства можно охарактеризовать как нарушения сложной двусторонней связи между централь-

ной нервной и энтеральной нервной системой (ЦНС и ЭНС соответственно), обеспечивающей функционирование органов ЖКТ (так называемая ось «мозг-кишка»). Свой вклад в развитие ФН ЖКТ вносят и дисбиотические расстройства, формирующиеся на этом фоне, а также транзиторный лактазный дефицит [7].

Но существует еще одна гипотеза возникновения ФГИР – поведенческая. Причинами функциональных расстройств в этом случае служат стрессы в семье, тревожность родителей и, возможно, даже особенности темперамента ребенка [8, 9]. Недостаточное общение родителей и ребенка, послеродовая депрессия матери оказывают значительное влияние на возникновение и степень тяжести проявлений ФГИР [10, 11].

К сожалению, зачастую педиатр забывает из-за нехватки времени или не успевает дать родителям необходимые рекомендации по питанию, подчеркнуть особую важность и преимущества грудного вскармливания и уникальный состав материнского молока, который способствует оптимальному физическому и нервно-психическому развитию ребенка. Необходимо объяснять родителям причины возникновения срыгиваний и колик и рассказывать о возможности их самостоятельного купирования, без лечения. Исходя из поведенческой гипотезы, следует сделать акцент на том, какую важную роль играет благополучная эмоциональная обстановка в семье.

Однако, несмотря на проводимую просветительскую работу, только 41% детей в РФ находятся на грудном вскармливании [12]. Остальные младенцы по различным причинам получают адаптированные смеси. И тут перед педиатром и родителями встает вопрос: «Какую смесь выбрать?» Большинство современных адаптированных смесей для вскармливания детей раннего возраста произведены на основе коровьего молока. Молочных формул на основе козьего молока немного. Дети с аллергией на белки коровьего молока и лактазной недостаточностью должны получать специальные лечебные смеси.

Козье молоко используется в питании человека уже на протяжении нескольких тысячелетий. В греческой мифологии упоминается, что Зевс, отец всех богов, вырос на молоке козы по имени Амалфея [13]. Полезные и даже лечебные свойства этого молока были неоднократно доказаны. Авиценна (980–1037 до н. э.) называл козье молоко «важнейшим средством лечения многих болезней». Пить молоко коз рекомендовал своим пациентам Гиппократ (460–370 до н. э.), считая его лечебным средством. Лечение заболеваний сердца, почек, респираторной системы и даже переломов козьим молоком назначал и другой великий врач – Гален (130–205 до н. э.) [14]. Известно, что козы не подвержены некоторым инфекционным заболеваниям, таким как, например, туберкулез, которыми болеют коровы [15].

В 1900 г. козье молоко было официально признано Парижской медицинской академией диетическим продуктом и рекомендовано для питания ослабленных детей и взрослых, а в 1906 г. на Всемирном конгрессе детских врачей в Париже козье молоко было признано лучшим естественным заменителем женского молока [16]. В 1981 г. ВОЗ как учредитель Комиссии кодекса по питанию (Codex Alimentarius Commission) разрешила использование козьего молока для производства детских смесей [16]. Но молочные смеси на основе козьего молока для вскармливания детей первого года жизни появились только 20 лет назад. В 2012 г. Европейское агентство по безопасности пищевых продук-

тов (European Food Safety Authority, EFSA) опубликовало заключение о допустимости использования козьего молока в качестве источника протеинов в начальных и последующих формулах. В августе 2013 г. данное разрешение было окончательно внесено в Директиву Европейской Комиссии (Directive 2006/141/EC). С тех пор использование козьего молока в производстве детских молочных смесей приобрело законодательную основу [17, 18].

Множество исследований показало, что козье молоко по составу больше похоже на женское, чем коровье. Козье по сравнению с молоком других млекопитающих содержит высокие уровни олигосахаридов [19] и более низкие – казеина  $\alpha$ s1 [20]. Сообщается также, что козье молоко имеет значительную гомологию N-гликанов лактоферрина с материнским молоком [21].

Известно, что грудное молоко содержит высокие концентрации (5–20 г/л в зрелом молоке) и большое разнообразие олигосахаридов [22, 23]. Ряд исследований показал, что олигосахариды, особенно грудного молока (ОГМ), эффективно стимулируют рост бифидобактерий и формируют состав кишечной микробиоты, предотвращая адгезию патогенов к слизистой оболочке кишечника и снижая риск бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций, а также модулируя функцию иммунных клеток, уменьшая риск некротизирующего энтероколита и обеспечивая ребенка питательными веществами (в первую очередь сialовой кислотой), необходимыми для развития мозга и когнитивных функций [24–29].

Эти данные заставили производителей детских молочных смесей устремиться к созданию молочных формул, по составу и характеристикам напоминающих грудное молоко [30]. Однако этот процесс оказался сложным, поскольку олигосахариды в козьем или коровьем молоке представлены в ограниченном разнообразии и находятся в значительно более низких концентрациях, чем в материнском молоке. Важно отметить, что сложность ОГМ делает практически невозможным их дублирование в детских смесях. Чтобы решить эту проблему, современные детские смеси обычно обогащают фруктоолигосахаридами и галактоолигосахаридами (ГОС) [31–37].

Разнообразный набор сложных олигосахаридов, присутствующих в грудном молоке, считается жизненно важным для стимулирования роста полезных бактерий в кишечнике младенца, обеспечения защиты от кишечных инфекций, развития и созревания иммунной системы [5]. В молоке млекопитающих содержится меньше олигосахаридов. В результате коли-

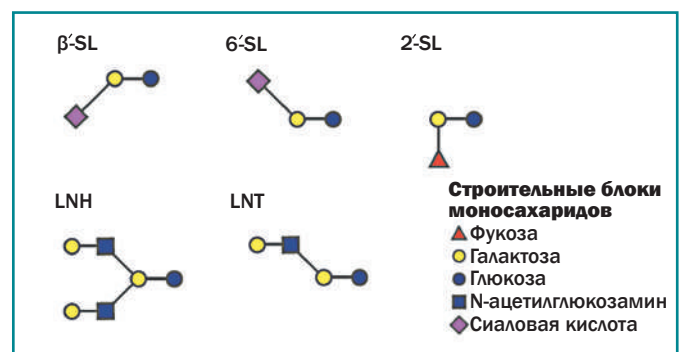


Рис. 1. Пять олигосахаридов козьего молока, идентичных таковым в ГМ [39] / Five oligosaccharides identified in goat milk that are identical to oligosaccharides in human milk [39]

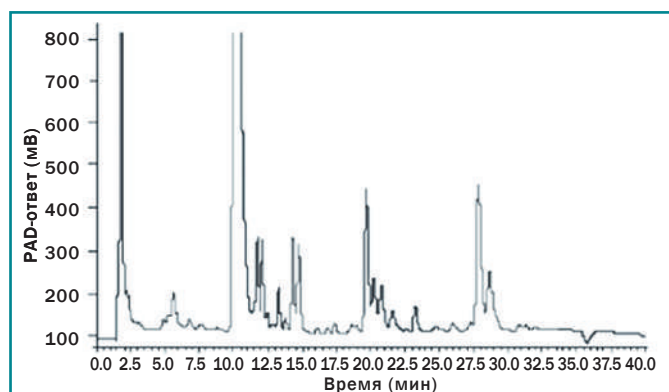


Рис. 2. Хроматограмма олигосахаридов зрелого козьего молока [40] / Chromatogram of oligosaccharides of mature goat milk [40]

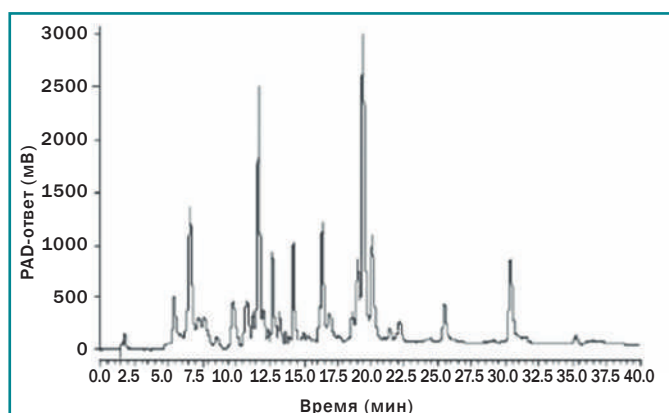


Рис. 3. Хроматограмма олигосахаридов зрелого грудного молока [40] / Chromatogram of oligosaccharides of mature human milk [40]

чество и природу олигосахаридов в детских смесях на основе козьего или коровьего молока, аналогичных таковым в грудном молоке, а также их эффективность в обеспечении здоровья кишечника и иммунной системы младенцев еще предстоит определить. В настоящее время изучены 14 олигосахаридов козьего молока. Интересно, что 5 из 14 изученных олигосахаридов, а именно 3'-SL, 6'-SL, 2'-FL, LNH, LNT (рис. 1) идентичны олигосахаридов грудного молока [38].

Leong A. и соавт. изучали разнообразие и свойства олигосахаридов козьего молока. Результаты этого исследования показали, что формулы на основе козьего молока содержат большое количество разнообразных олигосахаридов, многие из которых по структуре схожи с ОГМ. В более ранних исследованиях этих же авторов проводилось значительное обогащение олигосахаридов для обнаружения всех их видов, в том числе присутствующих в следовых количествах. В козьем молоке было определено 37 олигосахаридов.

На рис. 2 и 3 показано широкое разнообразие олигосахаридов зрелого грудного и зрелого козьего молока, определенных методом хроматографии [40].

Широкое разнообразие олигосахаридов, обнаруженных в козьем молоке и детских смесях на его основе, позволило авторам предположить, что олигосахариды не подвергаются деградации при термической обработке, используемой при производстве детских смесей.

Как и в грудном молоке, в детских смесях на основе козьего молока преобладающими олигосахаридами оказались фукозилированные и сialовые 2'-FL [41]. Активно продолжают исследования по изучению функций 2'-FL. Было показано, что данный компонент играет важную роль в защитных свойствах грудного молока; в частности, дети с высоким уровнем 2'-FL проявляют большую устойчивость к стабильному токсину *E. coli* и диарее, ассоциированной с *Campylobacter* [42].

Известно, что олигосахариды не перевариваются в тонком кишечнике и в неизменном виде достигают толстого кишечника, где положительным образом влияют на структуру и функцию кишечной микробиоты. Исследования A. Leong и соавт. показали, что ОГМ эффективно и избирательно стимулируют рост полезных бактерий, таких как *B. bifidum*, доминирующих в микрофлоре кишечника младенцев, находящихся на грудном вскармливании [43, 44]. A. Leong и соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что олигосахариды козьего молока проявляют аналогичные пребиотические свойства, стимулируя рост как бифидобактерий, так и лактобактерий.

Также в этом исследовании было показано, что обогащенные олигосахаридами фракции, приготовленные из детских смесей на основе козьего молока, были эффективны в снижении адгезии *E. coli* и *S. typhimurium* к клеткам слизистой оболочки кишечника, аналогично таким же свойствам ОГМ [45]. Из-за структурного сходства между олигосахаридами козьего молока и углеводными группами поверхности клеток кишечника эти соединения, особенно сialовые и фукозилированные олигосахариды, могут снижать адгезию патогенов к эпителиальным клеткам кишечника, действуя как растворимые аналоги рецепторов клеток-хозяев и/или изменяя экспрессию таких структур [46, 47]. Кроме того, было показано, что олигосахариды усиливают защиту от кишечных патогенов за счет активации иммунной функции. Таким образом, результаты этого исследования вместе с результатами исследований других авторов показывают, что олигосахариды, присутствующие в детских смесях на основе козьего молока, обладают сильными пребиотическими и противомикробными свойствами и могут обеспечивать защиту детей от желудочно-кишечных инфекций [39].

Хотя механизм секреции молока изучается уже более 150 лет, но до сих пор не достигнуто единого мнения. Многие ученые считают, что механизм секреции грудного и козьего молока — апокринный, а коровьего молока — мерокринный [41]. Апокринная секреция приводит к высвобождению цитоплазматического материала из клеток альвеол молочной железы в молоко, увеличивая количество глобул молочного жира с цитоплазматическими полулуниями [48]. Известно, что цитоплазматические полулуния заключают в себе различные везикулы и микроРНК, которые могут быть полезными для иммунной системы младенцев [22]. Фрагменты клеток определяются в грудном и козьем, но в меньшем количестве в коровьем молоке [45], что позволяет предположить, что у коз и людей одинаковые механизмы секреции. В ряде исследований было показано, что только 1% жировых глобул коровьего молока ассоциирован с цитоплазматическими полулуниями, в то время как жировых глобул в козьем и в женском молоке насчитывается до 5% и 7,2% соответственно [41, 42].

В козьем и женском грудном молоке основной формой казеина является  $\beta$ -казеин, а в коровьем —  $\alpha$ 1-казеин. Основной сывороточный белок козьего молока представлен  $\alpha$ -лактальбумином, а коровьего —  $\beta$ -лактоглобулином. Таким образом, небольшое количество в козьем молоке  $\alpha$ 1-казеина

и относительно высокое — альбуминов способствует формированию небольшого мягкого сгустка и мелких неплотных хлопьев, что облегчает переваривание молока протеолитическими ферментами ребенка. Такой сгусток во многом напоминает таковой при переваривании грудного молока.

Доказано, что козье молоко легче усваивается, чем коровье. Данный вид молока имеет низкий генотип  $\alpha$ 1-казеина, что предпочтительнее для производства детских смесей, поскольку  $\alpha$ 1-казеин является преобладающим аллергеном в составе молока [48–52].

Липиды грудного молока служат основным источником энергии и незаменимых жирных кислот для грудных детей. Они способствуют нормальному функционированию ЖКТ, достаточному усвоению жирорастворимых питательных компонентов, обеспечивают липидный и липопротеиновый метаболизм, развитие нервной и иммунной систем ребенка. Грудное молоко содержит больше олеиновой, докозагексаеиновой (ДГК), арахидоновой (АРК), линолевой и  $\alpha$ -линолевой кислот, чем козье или коровье [53]. Следовательно, невозможно использовать жир козьего или коровьего молока в качестве единственного источника липидов для детских смесей. Должны быть добавлены растительные масла и масла, богатые ДГК и АРК, чтобы соответствовать профилю жирных кислот грудного молока. При использовании комбинации растительных масел и молочного жира из цельного козьего молока можно достичь уровня ненасыщенных жирных кислот, сравнимого с материнским молоком.

Грудное молоко уникально тем, что до 70% его пальмитиновой кислоты находится в положении sn-2 молекул триглицеридов, что облегчает их всасывание. Содержание пальмитиновой кислоты sn-2 не зависит от питания матери или географического положения [23]. Козье и коровье молоко являются естественными источниками sn-2 пальмитиновой кислоты. Пальмовое масло обычно добавляют в смеси для детского питания, чтобы достичь уровня пальмитиновой кислоты в диапазоне, соответствующем женскому молоку. Однако большая часть пальмитиновой кислоты в пальмовом масле находится в положении sn-1 и sn-3, что снижает эффективность ее переваривания и всасывания [54]. Краевые положения триглицеридов пальмитиновой кислоты, содержащейся в смеси, приводят к тому, что при пищеварении

она выделяется в свободном виде в просвет кишечника. Свободная пальмитиновая кислота имеет тенденцию образовывать кальциевые мыла, что, с одной стороны, снижает биодоступность кальция и, с другой — повышает твердость и вязкость каловых масс, затрудняя дефекацию [55].

В одном из когортных исследований у детей, вскармливаемых смесью на основе козьего молока, отмечалась такая же частота и консистенция стула, как и у детей на грудном вскармливании [56]. У младенцев, получающих смеси на основе коровьего молока, чаще выявляли запоры и колики, а после перехода на смесь на основе козьего молока дети реже плакали, стул стал мягче по консистенции, а дефекация чаще [57].

Содержание нуклеотидов в молочных смесях является важным вопросом. В организме малыша вырабатываются нуклеотиды, но их недостаточно в контексте быстрого развития и роста ребенка на первом году. Нуклеотиды помогают в созревании пищеварительной системы, что снижает выраженность и продолжительность функциональных гастроинтестинальных расстройств в первые месяцы жизни ребенка. Исследования в этой области показали важную роль нуклеотидов в формировании иммунной системы. Молочная смесь, обогащенная нуклеотидами, способствует более быстрому формированию иммунного ответа, созреванию иммунных клеток, повышению уровней IgA [58–60]. Основным нуклеотидом в составе козьего молока является уридин-5'-монофосфат, играющий важную роль в биосинтезе белка.

В рамках данной статьи хотелось бы более подробно остановиться на детской смеси на основе козьего молока Kabrita, которая отвечает всем современным стандартам. Данная смесь обогащена сывороткой, жировым комплексом с высоким содержанием  $\beta$ -пальмитата (DigestX®), пребиотиками и пробиотиками *Bifidobacterium* BB-12®, жирными омега-кислотами ( $\omega$ -3 и  $\omega$ -6), содержит природные олигосахариды (в 5–6 раз больше, чем в коровьем молоке) и повышенные уровни нуклеотидов козьего молока.

Запатентованный комплекс DigestX® — это липидный комплекс с высоким содержанием пальмитиновой кислоты в sn-2-положении (42%) в молекуле глицерола аналогично грудному молоку. Kabrita содержит в 4–5 раз больше природных нуклеотидов, что является благоприятным фактором для созревающей пищеварительной системы младенца.

В России было проведено многоцентровое проспективное сравнительное исследование на базе Национального научно-практического центра здоровья детей и еще пяти медицинских учреждений. Целью исследования являлась оценка клинической эффективности адаптированных молочных смесей на основе козьего молока Kabrita в питании детей первого полугодия жизни. По результатам исследования была отмечена хорошая переносимость смесей (96,8%, или 184 из 190 детей основной группы). Доля функциональных нарушений ЖКТ снизилась с 30% до 14%. Качественный анализ уровня специфических IgE к белкам козьего молока не выявил сенсibilизации ни у одного из детей. Показатели периферической крови, уровни белков сыворотки крови и активного метаболита витамина D<sub>3</sub> 25(OH)D находились в пределах референтных значений и были сопоставимы с таковыми у детей на грудном вскармливании. Установлено нормализующее действие смеси на характер стула при склонности к запорам: через месяц после начала приема смесей число младенцев с коликами и запорами сократилось в 2 раза [61].

| Обновленный состав смесей Kabrita® Gold [62] / Updated composition of milk formula Kabrita® Gold [62] |                       |                      |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|
|                                                                                                       | Kabrita® 1            | Kabrita® 2           | Kabrita® 3          |
| Содержание общего количества белка                                                                    |                       |                      |                     |
| Было                                                                                                  | 10,7/1,5              | 11,0/1,5             | 15,4/2,2            |
| Стало                                                                                                 | 10,2/1,3              | 10,3/1,4             | 13,8/2              |
| Содержание сыворотки/казеина, %                                                                       |                       |                      |                     |
| Было                                                                                                  | 59:41                 | 48:51                | 36:64               |
| Стало                                                                                                 | 63:37                 | 59:41                | 45:55               |
| ДГК/АР                                                                                                |                       |                      |                     |
| Было                                                                                                  | 50 (6,8)/60 (8,1)     | 41(5,7)/50 (7,0)     | 30 (4,4)/40 (5,8)   |
| Стало                                                                                                 | 101 (13,3)/111 (14,6) | 99 (13,9)/109 (15,2) | 73 (10,6)/73 (10,6) |
| Лактоза                                                                                               |                       |                      |                     |
| Было                                                                                                  | 51,7/7,0              | 41,6/5,8             | 39,6/5,7            |
| Стало                                                                                                 | 52,8/7,0              | 54,4/7,6             | 49,7/7,2            |

Смеси Kabrita® Gold выпускаются с обновленной формулой (табл.). Изменения коснулись белкового и жирового компонентов смеси. Во всех продуктах линейки Kabrita® снижено содержание общего количества белка и увеличена доля сывороточной фракции белка. В грудном молоке содержится 60% сыворотки и 40% казеина, а в животном — только 20% сыворотки и 80% казеина. Молочная сыворотка — это легкая белковая фракция, которая обеспечивает высокую питательную ценность и усвояемость молока. Поэтому при производстве смесей в молоко животных добавляется сыворотка, которая приближает смеси по белковому профилю к грудному молоку. Смеси Kabrita® отличаются высоким содержанием полезной сыворотки козьего молока (Kabrita® 1 — 63% сыворотки, Kabrita® 2 — 60% сыворотки, Kabrita® 3 — 45% сыворотки), что помогает полноценному росту и развитию ребенка. В жировом компоненте пальмовое масло было заменено на кокосовое, но его структура была сохранена и содержит, как и в предыдущей версии смесей, 42% бета-пальмитата. Кроме того, вдвое увеличено содержание докозагексаеновой кислоты. Основным углеводным компонентом является лактоза, содержание которой было увеличено, что приближает углеводный профиль смесей Kabrita® к грудному молоку. В соответствии с современными требованиями, производители увеличили содержание витаминов D<sub>3</sub>, C, B<sub>6</sub>, кальция и железа. В связи с представленными изменениями в составе смесей произошли изменения и в питательной ценности продукта (см. сайт <https://www.kabrita.ru/pochemu-kabrita/>).

Необходимо также добавить, что с учетом меняющихся потребностей растущего организма ребенка производитель выпускает дифференцированную линейку продуктов: «начальную» формулу Kabrita® 1 Gold для младенцев от 0 до 6 мес, «последующую» формулу Kabrita® 2 Gold — для детей с 6 до 12 мес и Kabrita® 3 Gold — для детей после года жизни, а также блюда прикорма на адаптированном козьем молоке.

Тщательный анализ различных клинических исследований, в которых изучались адаптированные смеси на основе козьего молока, позволяет рекомендовать их для вскармливания здоровых доношенных детей при недостатке или отсутствии грудного молока у их матерей. Большое сходство по составу с женским молоком помогает малышам, находящимся на вскармливании формулами с козьим молоком, правильно развиваться, способствует профилактике функциональных расстройств ЖКТ, нормализации микрофлоры кишечника, созреванию иммунитета. ■

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

1. WHO (World Health Organisation). Report of the Expert Consultation on the Optimal Duration of Exclusive Breastfeeding; WHO: Geneva, Switzerland, 2001.
2. Iacono G., Merolla R., D'Amico D. et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study // *Dig Liver Dis.* 2005; 6 (37): 432-438.
3. Benning T. M. A., Nurko S., Faure C., Hyman P. E., Roberts I. St. J., Childhood N. L. Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate // *Schechter Gastroenterology.* 2016; (150): 1443-1455.
4. Хавкин А. И., Комарова О. Н. Запоры у детей первого года жизни в структуре функциональных нарушений ЖКТ. Основные подходы к лечению // *РМЖ.* 2015; 3: 152-157.
5. [Khavkin A. I., Komarova O. N. Constipation in children of the first year of life in the structure of functional disorders of the gastrointestinal tract. Basic approaches to treatment // *RMJ.* 2015; 3: 152-157.]
5. Donovan S. M., Comstock S. S. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity // *Ann. Nutr. Metab.* 2016. Vol. 69. Suppl. 2. P. 42-51. DOI: 10.1159/000452818.
6. Drossman D. A., Hasler W. L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of Gut/Brain interaction // *Gastroenterology.* 2016; 6 (150): 1262-1279.
7. Мелешкина А. В., Кудряшова М. А., Чебышева С. Н. Что важно знать о кишечных коликах у детей первых месяцев жизни // *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum).* 2018; 2: 38-42. [Meleshkina A. V., Kudryashova M. A., Chebysheva S. N. What is important to know about intestinal colic in children during the first months of life // *Pediatrya (Pril. k zhurn. Consilium Medicum).* 2018; 2: 38-42.]
8. Savino F. Focus on infantile colic // *Acta Paediatr.* 2007; 9 (96): 1259-1264. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2007.00428.x.
9. Shamir R., St James-Roberts I., Di Lorenzo C., Burns A. J., Thapar N., Indrio F. et al. Infant crying, colic, and gastrointestinal discomfort in early childhood: a review of the evidence and most plausible mechanisms // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013. Vol. 57. Suppl. 1. P. 1-45. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a154ff.
10. Riihã H., Lehtonen L., Huhtala V., Saleva K., Korvenranta H. Excessively crying infant in the family: mother-infant, father-infant and mother/father interaction // *Child Care Health Dev.* 2002; 5 (28): 419-429. DOI: 10.1046/j.1365-2214.2002.00292.x.
11. Akman I., Kuscu K., Ozdemir N., Yurdakul Z., Solakoglu M., Orhan L. et al. Mothers' postpartum psychological adjustment and infantile colic // *Arch Dis Child.* 2006; 5 (91): 417-419. DOI: 10.1136/adc.2005.083790.
12. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: Союз педиатров России, 2019. 68 с. [National program for optimizing the feeding of children in the first year of life in the Russian Federation. M.: Soyuz pediatrov Rossii, 2019. P. 68.]
13. Сайт «ThisGreece». URL: <https://thisgreece.ru/turizm/gastronomicheskij/1083-koze> (дата обращения: 15.05.2022). [Website «ThisGreece». URL: <https://thisgreece.ru/turizm/gastronomicheskij/1083-koze> (data obrashcheniya: 15.05.2022).]
14. Фролова Н. И., Булдакова Л. Р. Эликсир здоровья // *Практическая диетология.* 2012; 3: 58-63. [Frolova N. I., Buldakova L. R. Elixir of Health // *Prakticheskaya diyetologiya.* 2012; 3: 58-63.]
15. Казюкова Т. В., Ильенко Л. И., Котлуков В. К. Козье молоко в питании детей грудного и раннего возраста // *Педиатрия.* 2017; 1 (96): 75-82. [Kazyukova T. V., Ilyenko L. I., Kotlukov V. K. Goat milk in the nutrition of infants and young children // *Pediatrya.* 2017; 1 (96): 75-82.]
16. Вопросы вскармливания детей раннего возраста (обзор научно-практического семинара) // *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum).* 2018; 4: 25-31. [Issues of feeding young children (review of the scientific and practical seminar) // *Pediatrya (Pril. k zhurn. Consilium Medicum).* 2018; 4: 25-31.]
17. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae // *EFSA Journal.* 2012; 3 (10): 18. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2603. Available online: [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal).
18. Захарова И. Н., Холодова И. Н., Нечаева В. В. Детская смесь из козьего молока: есть ли преимущества? // *Медицинский Совет.* 2016; 1: 22-26. [Zakharova I. N., Kholodova I. N., Nechayeva V. V. Infant formula from goat milk: are there any advantages? // *Meditsinskiy Sovet.* 2016; 1: 22-26.]
19. Urashima T., Taufik E. Oligosaccharides in milk: their benefits and future utilization // *Media Peternakan.* 2011; (33): 189-197.
20. Sanz Ceballos L., Morales E. R., de la Torre Adarve G., et al. Composition of goat and cow milk produced under similar conditions and analyzed by identical methodology // *J Food Comp Anal.* 2009; (22): 322-329.

21. Lönnerdal B. Infant formula and infant nutrition: Bioactive proteins of human milk and implications for composition of infant formulas // J. Clin. Nutr. 2014; (99): 712-717.
22. Gallier S., Vocking K., Post J. A., Van De Heijning B., Acton D., Van Der Beek E. M., Van Baalen T. A novel infant milk formula concept: Mimicking the human milk fat globule structure // Colloid Surf. 2015; (136): 329-339. [CrossRef] [PubMed].
23. Innis S. M. Dietary Triacylglycerol Structure and Its Role in Infant Nutrition // Adv. Nutr. 2011; (2): 275-283.
24. Asakuma S., Hatakeyama E., Urashima T., et al. Physiology of consumption of human milk oligosaccharides by infant gut-associated bifidobacteria // J Biol Chem. 2011; 40 (286): 83-92.
25. Bode L. Recent advances on structure, metabolism, and function of human milk oligosaccharides // J Nutr. 2006; (136): 2127-2130.
26. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama // Glycobiology. 2012; (22): 1147-1162.
27. Gopal P. K., Gill H. Oligosaccharides and glycoconjugates in bovine milk and colostrum // Br J Nutr. 2000. Vol. 84, Suppl. 1. P. 69-74.
28. Triantis V., Bode L., Van Neerven R. Immunological effects of human milk oligosaccharides // Front Pediatr. 2018; (6): 190.
29. Sela D. A., Mills D. A. Nursing our microbiota: molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides // Trends Microbiol. 2010; (18): 298-307.
30. Institute of Medicine. Infant Formula: Evaluating the Safety of New Ingredients. The National Academies Press, 2004. P. 41-54.
31. Jandal J. M. Comparative aspects of goat and sheep milk // Small Rumin Res. 1996; (22): 177-185.
32. Park Y. W., Juárez M., Ramos M., et al. Physico-chemical characteristics of goat and sheep milk // Small Rumin Res. 2007; (68): 88-113.
33. Kiskini A., Difilippo E. Oligosaccharides in goat milk: structure, health effects and isolation // Cell Mol Biol (Noisy-legrand). 2013; (59): 25-30.
34. Raynal-Ljutovac K., Lagriffoul G., Paccard P., et al. Composition of goat and sheep milk products: an update // Small Rumin Res. 2008; (79): 57-72.
35. Martínez-Ferez A., Rudloff S., Guadix A., et al. Goats' milk as a natural source of lactose-derived oligosaccharides: isolation by membrane technology // Int Dairy J. 2006; (16): 173-181.
36. Moro G. E., Stahl B., Fanaro S., et al. Dietary prebiotic oligosaccharides are detectable in the faeces of formula-fed infants // Acta Paediatr. 2005; (94): 27-30.
37. Oozeer R., van Limpt K., Ludwig T., et al. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides // Am J Clin Nutr. 2013; (98): 561-571.
38. Sousa Y. R. F., et al. Composition and isolation of goat cheese whey oligosaccharides by membrane technology // Int J Biol Macromol. 2019; (139): 57-62.
39. Leong A., et al. Oligosaccharides in goats' milk-based infant formula and their prebiotic and anti-infection properties // Br J Nutr. 2019; 4 (122): 441-449.
40. Gallier S., Tolenaars L., Prosser C. Whole Goat Milk as a Source of Fat and Milk Fat Globule Membrane in Infant Formula // Nutrients. 2020; 11 (12): 34-86. DOI: 10.3390/nu12113486.
41. Thurl S., Munzert M., Boehm G., et al. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk // Nutr Rev. 2017; (75): 920-933.
42. Newburg D. S., Ruiz-Palacios G. M., Altaye M., et al. Innate protection conferred by fucosylated oligosaccharides of human milk against diarrhea in breastfed infants // Glycobiology. 2004; (14): 253-263.
43. Lo Cascio R. G., Desai P., Sela D. A., et al. Broad conservation of milk utilization genes in *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* as revealed by comparative genomic hybridization // Appl Environ Microbiol. 2010; (76): 7373-7381.
44. Strum J. S., Kim J., Wu S., et al. Rapid identification and accurate quantitation of biological oligosaccharide mixtures // Anal Chem. 2012; (84): 7793-7801.
45. Thongaram T., Hoeflinger J. L., Chow J., et al. Human milk oligosaccharide consumption by probiotic and human-associated bifidobacteria and lactobacilli // J Dairy Sci. 2017; (100): 7825-7833.
46. Ebersbach T., Andersen J. B., Bergstrom A., et al. Xylo-oligosaccharides inhibit pathogen adhesion to enterocytes in vitro // Res Microbiol. 2012; (163): 22-27.
47. Newburg D. S. Do the binding properties of oligosaccharides in milk protect human infants from gastrointestinal bacteria? // J Nutr. 1997; (127): 980-984.
48. Neveu C., Riaublanc A., Miranda G., Chich J. F., Martin P. Is the apocrine milk secretion process observed in the goat species rooted in the perturbation of the intracellular transport mechanism induced by defective alleles at the *asl-Cn* locus? // Reprod. Nutr. Dev. 2002; (42): 163-172.
49. Hodgkinson A. J., Wallace O. A. M., Boggs I., Broadhurst M., Prosser C. G. Gastric digestion of cow and goat milk: Impact of infant and young child in vitro digestion conditions // Food Chem. 2017; (245): 275-281.
50. Maathuis A., Havenaar R., He T., Bellmann S. Protein digestion and quality of goat and cow milk infant formula and human milk under simulated infant conditions // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2017; (65): 661-666.
51. Hodgkinson A. J., McDonald N. A., Kivits L. J., Hurford D. R., Fahey S., Prosser C. G. Allergic responses induced by goat milk *asl*-casein in a murine model of gastrointestinal atopy // J. Dairy Sci. 2012; (95): 83-90.
52. Wang Y., Eastwood B., Yang Z., de Campo L., Knott R., Prosser C., Carpenter E., Hemar Y. Rheological and structural characterization of acidified skim milks and infant formulae made from cow and goat milk. // Food Hydrocoll. 2019; (96): 161-170.
53. Prentice P. M., Schoemaker M. H., Vervoort J., Hettinga K., Lambers T. T., van Tol E. A. F., Acerini C. L., Olga L., Petry C. J., Hughes I. A., et al. Human milk short-chain fatty acid composition is associated with adiposity in infants // J. Nutr. 2019; 149: 716-722.
54. Bronsky J., Campoy C., Embleton N., Fewtrell M., Mis N. F., Gerasimidis K., Hojsak I., Hulst J., Indrio F., Lapillonne A., et al. Palm Oil and Beta-palmitate in Infant Formula: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2019; (68): 742-760.
55. Iwasaki Y., Yamane T. Enzymatic synthesis of structured lipids // Adv. Biochem Eng Biotechnol. 2004; (90): 151-171. DOI: 10.1007/b94196.
56. Han Y., Chang E. Y., Kim J., Ahn K., Kim H. Y., Hwang E. M., Lowry D., Prosser C., Lee S. I. Association of infant feeding practices in the general population with infant growth and stool characteristics // Nutr. Res. Pract. 2011; (5): 308-312.
57. Infante D. D., Prosser C. G., Tormo R. Constipated patients fed goat milk protein formula: A case series study // J. Nutr. Health Sci. 2018; (5): 203.
58. Hess J. R., Greenberg N. A. The Role of nucleotides in the immune and gastrointestinal systems potential clinical applications // Nutr. Clin. Pract. 2012; 2 (27): 281-294. DOI: 10.1177/0884533611434933.
59. Buck R. H., Thomas D. L., Winship T. R., Cordle C. T., Kuchan M. J., Baggs G. E. et al. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 2: Immune cell development // Pediatr Res. 2004; 6 (56): 891-900. DOI: 10.1203/01.PDR.0000145577.03287.FA.
60. Yau K. I., Huang C.-B., Chen W., Chen Sh.-J., Chou Y.-H., Huang F.-Y. et al. Effect of nucleotides on diarrhea and immune responses in healthy term infants in Taiwan // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003; 1 (36): 37-43. DOI: 10.1097/00005176-200301000-00009.
61. Боровик Т. Э., Семёнова Н. Н., Лукоянова О. Л., Звонкова Н. Г., Бушуева Т. В., Степанова Т. Н., Скворцова В. А., Мельничук О. С., Копыльцова Е. А., Семикина Е. Л., Захарова И. Н., Рюмина И. И., Нароган М. В., Грошева Е. В., Ханферьян П. А., Савченко Е. А.,

Белоусова Т. В., Ёлкина Т. Н., Суровкина Е. А., Татаренко Ю. А. Эффективность использования адаптированной смеси на основе козьего молока в питании здоровых детей первого полугодия жизни: результаты многоцентрового проспективного сравнительного исследования // Вопросы современной педиатрии. 2017; 3 (16). [Borovik T. E., Semonova N. N., Lukoyanova O. L., Zvonkova N. G., Bushuyeva T. V., Stepanova T. N., Skvortsova V. A., Mel'nychuk O. S., Kopyl'tsova Ye. A., Semikina Ye. L., Zakharova I. N., Ryumina I. I., Narogan M. V., Grosheva Ye. V., Khanfer'yan R. A., Savchenko Ye. A., Belousova T. V., Yolkina T. N., Surovkina Ye. A., Tatarenko Yu. A. The effectiveness of the use of an adapted mixture based on goat milk in the nutrition of healthy children in the first half of life: results of a multicenter prospective comparative study // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2017; 3 (16).]

62. <https://www.kabrita.ru/upload/iblock/95f/95f48d6d2864c99a28e1e71a903a4797.pdf>

#### Сведения об авторах:

**Геппе Наталья Анатольевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 19, стр. 1; [geppe@mail.ru](mailto:geppe@mail.ru)

**Великорейская Марина Дмитриевна**, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 19, стр. 1; [marvek57@mail.ru](mailto:marvek57@mail.ru)

**Шаталина Светлана Игоревна**, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 19, стр. 1; [svetlanashatalina@mail.ru](mailto:svetlanashatalina@mail.ru)

**Аксенова Марианна Борисовна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2; [axenovamarianna@mail.ru](mailto:axenovamarianna@mail.ru)

**Венерин Андрей Андреевич**, студент 5-го курса Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2; [venerin.andrey@gmail.com](mailto:venerin.andrey@gmail.com)

**Полянская Ангелина Валерьевна**, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 19, стр. 1; [meleshkina.angel@mail.ru](mailto:meleshkina.angel@mail.ru)

**Чебышева Светлана Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 19, стр. 1; [svetamma@gmail.com](mailto:svetamma@gmail.com)

#### Information about the authors:

**Nataliya A. Geppe**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases at the Clinical Institute of Children's Health named after N. F. Filatov of the 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; 19, b. 1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia; [geppe@mail.ru](mailto:geppe@mail.ru)

**Marina D. Velikoretskaya**, MD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases at the Clinical Institute of Children's Health named after N. F. Filatov of the 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; 19, b. 1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia; [marvek57@mail.ru](mailto:marvek57@mail.ru)

**Svetlana I. Shatalina**, MD, assistant of the Department of Children's Diseases at the Clinical Institute of Children's Health named after N. F. Filatov of the 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; 19, b. 1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia; [svetlanashatalina@mail.ru](mailto:svetlanashatalina@mail.ru)

**Marianna B. Aksenova**, MD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 at the N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of the 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; 11, b. 2 Rossolimo str., Moscow, 119021, Russia; [axenovamarianna@mail.ru](mailto:axenovamarianna@mail.ru)

**Andrey A. Venerin**, 5th year student of the N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of the 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; 11, b. 2 Rossolimo str., Moscow, 119021, Russia; [venerin.andrey@gmail.com](mailto:venerin.andrey@gmail.com)

**Angelina V. Polyanskaya**, MD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases at the Clinical Institute of Children's Health named after N. F. Filatov of the 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; 19, b. 1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia; [meleshkina.angel@mail.ru](mailto:meleshkina.angel@mail.ru)

**Svetlana N. Chebysheva**, MD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases at the Clinical Institute of Children's Health named after N. F. Filatov of the 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; 19, b. 1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia; [svetamma@gmail.com](mailto:svetamma@gmail.com)

Поступила/Received 18.05.2022

Принята в печать/Accepted 20.05.2022

## Анализ состояния здоровья детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения

Н. П. Проватар<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-5555-8157, provatarnatalia@gmail.com

В. Н. Кузьмин<sup>2</sup>, vnkuzmin@rambler.ru

Е. И. Каширская<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-4271-543X, kmn2001@mail.ru

Н. Р. Пименова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-0071-9803, Pimenova.nellya@yandex.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1

**Резюме.** Широкое распространение и совершенствование репродуктивных технологий требуют более пристального и целенаправленного изучения результатов. Наравне с безусловными достижениями в экстракорпоральном оплодотворении остается много нерешенных вопросов, связанных с состоянием здоровья новорожденных. Важно получить всестороннюю оценку состояния здоровья детей, рожденных посредством экстракорпорального оплодотворения, и иметь возможность составлять прогнозы. На сегодняшний день количество таких исследований немногочисленно. Целью публикации является изложение результатов наблюдения и обследования в амбулаторных условиях детей, рожденных путем экстракорпорального оплодотворения. Проводилось клинико-диагностическое обследование новорожденных, изучение историй родов и медицинских карт стационарного и амбулаторного наблюдения детей, рожденных посредством экстракорпорального оплодотворения. Получены результаты анализа медицинской документации и осмотров 55 детей, рожденных в городе Астрахани за период 2018–2020 г. после экстракорпорального оплодотворения. Установлено, что большинство детей было от многоплодной беременности и преобладали мальчики. Отмечены особенности периода течения беременности – носительство цитомегаловируса, вируса простого герпеса, гестационный сахарный диабет, токсикоз, преэклампсия, сроки гестации. Около трети наблюдаемых детей были из числа недоношенных и имели низкую массу тела (средняя величина – 1750 граммов). Изучены варианты патологии центральной нервной, сердечно-сосудистой и легочной систем. В изучаемой группе обнаружено достоверное большинство врожденной патологии формирования овального окна сердца – 91% и анемии новорожденных. У недоношенных детей преобладали нейрциркуляторные нарушения, ретинопатии, преретинопатии, железодефицитные анемии. Указано на недостаток информации в медицинских учреждениях первичного звена по месту жительства ребенка и необходимость преодоления морально-этических, а также социальных и религиозных противоречий с помощью персонала отделений катамнеза и поддержки специалистов-психологов.

**Ключевые слова:** дети, экстракорпоральное оплодотворение, оценка состояния здоровья.

**Для цитирования:** Проватар Н. П., Кузьмин В. Н., Каширская Е. И., Пименова Н. Р. Анализ состояния здоровья детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 54-56. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.009

## Analysis of the health status of children born after in vitro fertilization

Nataliya P. Provatar<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-5555-8157, provatarnatalia@gmail.com

Vladimir N. Kuzmin<sup>2</sup>, vnkuzmin@rambler.ru

Elena I. Kashirskaya<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-4271-543X, kmn2001@mail.ru

Nailya R. Pimenova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-0071-9803, Pimenova.nellya@yandex.ru

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

**Abstract.** The wide dissemination and improvement of reproductive technologies requires a closer and more focused study of the results. Along with unconditional achievements in in vitro fertilization, there are many unresolved issues related to the health of newborns. It is important to get a comprehensive assessment of the health status of children born through in vitro fertilization and be able to make predictions. To date,

there are few such studies. The purpose of the publication is to present the results of observation and examination on an outpatient basis of children born by in vitro fertilization. A clinical diagnostic examination of newborns was carried out, a study of the birth histories and medical records of inpatient and outpatient monitoring of children born through in vitro fertilization. The results of the analysis of medical records and examinations of 55 children born in the city of Astrakhan for the period 2018–2020 after in vitro fertilization were obtained. It was found that the majority of children were from multiple pregnancies and male children predominated. The features of the period of pregnancy were noted — the carriage of cytomegalovirus, herpes simplex virus, gestational diabetes mellitus, toxicosis, «preeclampsia», gestational age. About a third of the observed children were among the preterm and had a low body weight (average value — 1750 grams). Variants of the pathology of the central nervous system, cardiovascular and pulmonary systems were studied. In the study group, a significant majority of congenital pathology of the formation of the oval window of the heart was found — 91% and anemia in newborns. Premature children were dominated by neurocirculatory disorders, retinopathy, preretinopathy, iron deficiency anemia. The lack of information in primary health care facilities at the place of residence of the child and the need to overcome moral and ethical, as well as social and religious contradictions with the help of the personnel of catamnesis departments and the support of psychologists are indicated.

**Keywords:** children, in vitro fertilization, health assessment.

**For citation:** Provatar N. P., Kuzmin V. N., Kashirskaya E. I., Pimenova N. R. Analysis of the health status of children born after in vitro fertilization // *Lechaschi Vrach*. 2022; 5-6 (25): 54-56. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.009

**В** современной педиатрии разработаны и внедрены стандартные показатели и критерии оценки состояния здоровья ребенка на различных этапах его развития. Однако до сегодняшнего момента неясно, насколько применимы имеющиеся знания к развитию детского организма, зародившегося путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Необходимы сведения, которые позволят выявлять и даже прогнозировать отклонения на ранних этапах и более эффективно влиять на их коррекцию. Наблюдения за состоянием здоровья детей, рожденных посредством ЭКО, единичны и противоречивы [2, 3]. Необходимость увеличения объема исследований в данных группах детей диктуется постоянным ростом и совершенствованием вспомогательных репродуктивных технологий [1]. Недостаток исследований, посвященных проблеме здоровья детей, рожденных в результате ЭКО, обуславливает актуальность данного исследования. Целью данного исследования было провести анализ состояния здоровья детей, рожденных в результате ЭКО в Астраханской области.

### Материалы и методы исследования

Были изучены истории болезни детей, рожденных после ЭКО, которые наблюдались в отделении катамнеза Областной детской клинической больницы Астрахани в период с 2018 по 2020 г. Рассмотрены 55 клинических случаев. Оценивались такие показатели, как гестационный возраст, масса и длина тела при рождении, оценка по шкале Апгар, наличие или отсутствие у недоношенных ретинопатии, бронхолегочной дисплазии и перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС). Исследовался акушерский и соматический анамнез матерей. Проанализированы данные инструментальных и лабораторных методов исследования. Все результаты были получены с соблюдением основных биоэтических норм и правил.

### Результаты исследования и их обсуждение

Наш опыт показывает, что достоверные результаты могут быть получены только в период нахождения ребенка под стационарным или диспансерным наблюдением. Последующее наблюдение ребенка по месту жительства в большинстве случаев сопряжено с сокрытием информации и нежеланием родителей посещать поликлинику. В ходе исследования были получены следующие результаты.

Из 40 беременностей, закончившихся рождением 55 детей, 25 были одноплодными, 15 — многоплодными. В 20 случаях беременность осложнилась токсикозом, из них в 1 случае был установлен диагноз «преэклампсия». У 5 матерей был выявлен гестационный сахарный диабет. Во время беременности 10 матерей перенесли острое респираторное заболевание,

кроме того, у них был установлен факт носительства цитомегаловируса и вируса простого герпеса (табл. 1).

Многоплодные беременности в большинстве случаев (11) завершились рождением недоношенных, маловесных детей с низкой оценкой по шкале Апгар при рождении.

Максимальный срок гестации составил 40 недель, минимальный — 25 недель. Средний срок гестации равнялся 31,55 недели. Доношенными родились только 30% детей, а в 70% случаев наблюдались различные степени недоношенности (от II до IV степени по классификации А. И. Хазанова).

При рождении малую массу тела (менее 2500 г) имели 16 детей. Из них шестеро родились с низкой массой тела — от 1500 до 2500 г; 8 — с очень низкой массой тела (1000–1500 г); двое имели экстремально низкую массу тела (менее 1000 г). Средняя масса тела при рождении составила 1721 г.

Длина тела варьировала от 52 до 32 см. В среднем этот показатель составил 40,7 см. Показатель окружности головы в среднем составил 29,3 см.

Вирусоносительство у детей не было подтверждено, но наблюдалось значительное количество перинатальной соматической патологии (табл. 2).

У всех детей были диагностированы последствия перинатального поражения ЦНС, у 10 детей гипоксически-геморрагического характера (две недоношенные девочки, рожденные

Таблица 1  
**Особенности течения беременности и родов [таблица составлена авторами] / Features of the course of pregnancy and childbirth [table compiled by the authors]**

| Анамнез матери              | Количество, % |
|-----------------------------|---------------|
| Количество плодов:          | 55            |
| • одноплодные беременности  | 25 (54,6)     |
| • многоплодные беременности | 15 (45,4)     |
| Токсикоз                    | 20 (57,1)     |
| Вирусоносительство          | 10 (28,5)     |

Таблица 2  
**Патология, выявленная при рождении у детей после ЭКО [таблица составлена авторами] / Pathology detected at birth in children after IVF [table compiled by the authors]**

| Патология                      | Количество |
|--------------------------------|------------|
| Поражение нервной системы      | 55 (100%)  |
| Малые аномалии развития сердца | 49 (90%)   |
| Бронхолегочная дисплазия       | 24 (43%)   |
| Поражение сетчатки глаза       | 28 (51%)   |
| Анемия                         | 44 (80%)   |

на 25-й и 29-й неделях гестации). У остальных детей выявлена задержка моторного развития.

Патология головного мозга сопровождалась изменениями на нейросонографии (НСГ) у 47 детей (расширение межполушарной щели и субарахноидального пространства, снижение мозгового кровотока).

У 51 ребенка при аускультации сердца был выявлен систолический шум. По данным эхокардиоскопии у всех детей обнаружены малые аномалии развития сердца, а именно — открытое овальное окно.

У большинства недоношенных детей отмечалось развитие бронхолегочной дисплазии, которая осложнялась дыхательной недостаточностью (43%). Поражение сетчатки (ретинопатия и преретинопатия недоношенных) наблюдалось у 70% от всех недоношенных и в 51% случаев от всех наблюдений. Трех детям выставлен диагноз «ретинопатия III степени» с последующим проведением лазерной коагуляции сетчатки обоих глаз. По данным лабораторных методов исследования у 44 (80%) новорожденных была выявлена дефицитная анемия различной степени тяжести.

## Обсуждение и заключение

Проведенный нами анализ показал, что большинство детей, зачатых и рожденных после процедуры ЭКО, были недоношены, от многоплодной беременности и с низкой массой тела. Преобладание многоплодной беременности, с нашей точки зрения, свидетельствует о повышении эффективности процедуры ЭКО на фоне совершенствования медицинских технологий и социальной стабильности общества. Однако будущие матери должны быть осведомлены о возможных рисках многоплодной беременности.

У всех детей были выявлены последствия перинатального поражения ЦНС, что выражалось в задержке моторного развития, синдроме гиперактивности или угнетения. У части детей, по данным НСГ, были обнаружены структурные изменения головного мозга. Также у всех детей были выявлены малые аномалии развития сердца. В большинстве случаев диагностирована железодефицитная анемия.

У недоношенных детей достаточно часто наблюдалась бронхолегочная дисплазия и ретинопатия различной степени тяжести. При тяжелой степени ретинопатии отмечалась отслойка сетчатки, что потребовало проведения оперативного лечения. Бронхолегочная дисплазия во всех случаях осложнялась развитием хронической дыхательной недостаточности.

Таким образом, дети, рожденные посредством ЭКО, имеют особенности развития, которые требуют организации постоянного и мультидисциплинарного медицинского наблюдения. Подобное наблюдение может быть организовано как в специализированном отделении катмнеза, как это делается в нашем лечебном учреждении, так и в поликлиниках по месту жительства ребенка. Однако в процессе дальнейшего наблюдения мы обнаружили отсутствие желания родителей обсуждать особенности появления детей после ЭКО с педиатрами и специалистами в поликлиниках по месту жительства. Трудноразрешимые этические, медицинские и правовые проблемы значительно усложняют проведение исследования. Этот факт снижает возможности получения достоверной информации для проведения лонгитудинальных исследований. Тем не менее существует необходимость в проведении подобных наблюдений для создания прогностических и адаптационных критериев развития детей. Решение данной проблемы видится в подключении специалистов-психологов на этапах прегравидарной подготовки и течения беременности. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Беляева И. А., Бомбардинова Е. П., Смирнов И. Е. Медико-социальные проблемы вспомогательных репродуктивных технологий с позиции педиатрии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2015; 70 (3): 307-314. [Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Belyaeva I. A., Bombardirova E. P., Smirnov I. E. Medical and social problems of assisted reproductive technologies from the perspective of pediatrics // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70 (3): 307-314.]
2. Кешисьян Е. С., Царегородцев А. Д., Зиборова М. И. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 5: 15-22. [Keshishyan E. S., Tsaregorodtsev A. D., Ziborova M. I. Health status and development of children born after in vitro fertilization // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2014; 5: 15-22.]
3. Klemetti R. et al. Health of children born as a result of in vitro fertilization // Pediatrics // 2006; 118 (5): 1819-1827.

## Сведения об авторах:

**Проватар Наталья Петровна**, аспирант кафедры неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; provatarnatalia@gmail.com

**Кузьмин Владимир Николаевич**, д.м.н., профессор, руководитель центра перинатальных инфекций, кафедра репродуктивной медицины и хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медицинский университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; vnkuzmin@rambler.ru

**Каширская Елена Игоревна**, д.м.н., заведующая кафедрой неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; kmn2001@mail.ru

**Пименова Наиля Рафаильевна**, к.м.н., ассистент кафедры неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; Pimenova.nellya@yandex.ru

## Information about the authors:

**Natalia P. Provatar**, PhD student of the Department of Neonatology at the 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; provatarnatalia@gmail.com

**Vladimir N. Kuzmin**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Perinatal Infections, Department of Reproductive Medicine and Surgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation;

20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; vnkuzmin@rambler.ru  
**Elena I. Kashirskaya**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Neonatology at the 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 kmn2001@mail.ru

**Nailya R. Pimenova**, MD, Assistant of the Department of Neonatology at the 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; Pimenova.nellya@yandex.ru

Поступила/Received 28.01.2022

Принята в печать/Accepted 28.01.2022

# Ходьба на носках у гетерозиготных носителей болезни Мак-Ардла

Д. Помарино<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2592-9348, info@ptz-pomarino.de

А. А. Емелина<sup>1</sup>, info@ptz-pomarino.de

Й. Р. Трен<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-6049-3511, info@ptz-pomarino.de

К. Ростазы<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-2180-5321, info@ptz-pomarino.de

<sup>1</sup> Praxis Pomarino для детей с аномалиями походки; 22143, Германия, Гамбург, Ралштедтер Банхофштрассе, 9

<sup>2</sup> Клиника детской и юношеской медицины, Университет Виттен-Хердеке; 45711, Германия, Даттельн, Роттштрассе, 11

**Резюме.** Болезнь Мак-Ардла (болезнь накопления гликогена V типа) представляет собой метаболическую миопатию, часто дебютирующую в первом десятилетии жизни. К основным симптомам заболевания относят миалгию и утомляемость в первые несколько минут физической нагрузки, а также ее непереносимость, включая контрактуры, скованность и/или слабость используемых мышц. Эти симптомы обычно провоцируются изометрическими упражнениями (например, подъемом тяжестей) или длительными энергичными аэробными упражнениями (в частности, подъемом по лестнице, бегом трусцой), часто интенсивность данных симптомов снижается в покое. В литературе описывают клиническую неоднородность симптомов заболевания — помимо тяжелой быстро прогрессирующей формы, у 10% пациентов наблюдаются легкие проявления (например, утомляемость и низкая выносливость, но без формирования контрактур) или практически бессимптомное в повседневной жизни течение. Слабость, которая возникает примерно у 20% больных, с большей вероятностью затрагивает проксимальные мышцы и чаще встречается у людей старше 40 лет. Примечательно, что для вариантов гена *PYGM* характерна фенотипическая гетерогенность; два пациента могут иметь идентичный генетический вариант, но проявлять симптомы различной степени тяжести. В данной статье приводится описание клинического случая 9-летнего пациента с мутацией *c.1354G > A, Ala452Thr* в гене *PYGM*. Мутация этого гена ассоциируется с болезнью Мак-Ардла, которая имеет рецессивный тип наследования. У обследуемого гетерозиготного носителя гена наблюдались легкие симптомы заболевания, среди которых основными были быстрая утомляемость и ходьба на носках. Из-за сформировавшейся деформации стоп было принято решение о необходимости оперативного вмешательства. Пациенту выполнена перкутанная миофасциотомия. Послеоперационный период прошел без осложнений. При осмотре через 6 месяцев рецидива ходьбы на носках не наблюдалось. Таким образом, проявления болезни Мак-Ардла весьма разнообразны, они могут манифестировать в виде аномалий походки и деформаций стоп, в том числе и у носителей гена.

**Ключевые слова:** ходьба на носках, болезнь Мак-Ардла, идиопатическая ходьба на носках, ген *PYGM*, наследственность.

**Для цитирования:** Помарино Д., Емелина А. А., Трен Й. Р., Ростазы К. Ходьба на носках у гетерозиготных носителей болезни Мак-Ардла // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 57-59. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.010

## Toe-walking in heterozygous carriers of McArdle disease

David Pomarino<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2592-9348, info@ptz-pomarino.de

Anna A. Emelina<sup>1</sup>, info@ptz-pomarino.de

Johanna R. Thren<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-6049-3511, info@ptz-pomarino.de

Kevin Rostazy<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-2180-5321, info@ptz-pomarino.de

<sup>1</sup> Praxis Pomarino for children with gait abnormalities, 9 Rahlstedter Bahnhofstraße, Hamburg, Germany, 22143

<sup>2</sup> Clinic for Pediatric and Youth Medicine, University of Witten-Herdecke, 45711, Germany, Datteln, Rottstraße, 11

**Abstract.** McArdle disease (glycogen storage disease type V) is a metabolic myopathy often onset in the first decade of life. The main symptoms of the disease include myalgia and fatigue in the first few minutes of exercise, as well as its intolerance, including contractures, stiffness and / or weakness of the muscles used. These symptoms are usually precipitated by isometric exercise (eg, weight lifting) or long-term vigorous aerobic exercise (eg, stair climbing, jogging), and often improve with rest. The literature describes the clinical heterogeneity of the symptoms of the disease — in addition to a severe, rapidly progressive form, 10% of patients have mild manifestations (for example, fatigue and low endurance, but without the formation of contractures) or a practically asymptomatic course in everyday life. Weakness, which occurs in about 20% of patients, is more likely to involve the proximal muscles and is more common in people over 40 years of age. It is noteworthy that the *PYGM* gene variants are characterized by phenotypic heterogeneity; two patients may have an identical genetic variant but show symptoms of varying severity. This article describes a clinical case of a 9-year-old patient with the *c.1354G>A, Ala452Thr* mutation in the *PYGM* gene. Mutation of this gene is associated with McArdle disease, which has a recessive mode of inheritance. The examined heterozygous carrier of the gene had mild symptoms of the disease, among which the main ones were fatigue and toe walking. Due to the formed deformity of the feet, it was decided that surgery was necessary. The patient underwent percutaneous myofasciotomy. The postoperative period passed without complications. When examined after 6 months, there was no recurrence of walking on toes. Thus, the manifestations of McArdle disease are very diverse, they can manifest, among other things, in the form of gait anomalies and foot deformities, including in carriers of the gene.

**Keywords:** toe-walking, McArdle disease, idiopathic toe walking, *PYGM* gene, heredity.

**For citation:** Pomarino D., Emelina A. A., Thren J. R., Rostasy K. Toe-walking in heterozygous carriers of McArdle disease // *Lechaschi Vrach.* 2022; 5-6 (25): 57-59. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.010

**Х**одьба на носках (ХН) присутствует у 5% здоровых детей, при этом, несмотря на достаточно широкую распространенность данного феномена, его причина до сих пор остается не известной [1].

Недавние результаты показывают, что у пациентов с идиопатической, или привычной, ходьбой на носках нередко можно обнаружить генетическую причину данной аномалии походки [2]. В частности, это могут быть наследственные заболевания, среди симптомов которых отмечается слабость мышц голени, обуславливающая патологический паттерн походки. Одной из таких патологий является болезнь Мак-Арда (БМА).

БМА (болезнь накопления гликогена V типа) представляет собой метаболическую миопатию, часто дебютирующую в первом десятилетии жизни [3]. К основным симптомам БМА относят миалгию и утомляемость в первые несколько минут физической нагрузки (ФН), а также ее непереносимость, включая контрактуры, скованность и/или слабость используемых мышц. Эти симптомы обычно провоцируются изометрическими упражнениями (например, подъемом тяжестей) или длительными энергичными аэробными упражнениями (в частности, подъемом по лестнице, бегом трусцой), часто интенсивность данных симптомов снижается в покое. Любая скелетная мышца может быть поражена. У пациентов с данным диагнозом также возможно нарушение рефлексов [3].

Примерно у 50% больных возникают рецидивирующие эпизоды миоглобинурии из-за рабдомиолиза после интенсивных упражнений [5]; несмотря на риск острой почечной недостаточности, она развивается у очень немногих [6]. Одним из симптомов, который помогает заподозрить данный диагноз, является появление темной мочи [7]. Еще одним признаком заболевания является повышение уровня креатинкиназы в крови [8].

Уже известно, что причиной БМА являются мутации в гене *PYGM*, которые приводят к развитию у пациентов симптомов различной степени тяжести [10].

Многие авторы описывают клиническую неоднородность симптомов — помимо тяжелой быстро прогрессирующей формы, у 10% пациентов наблюдаются легкие проявления (например, утомляемость и низкая выносливость, но без формирования контрактур) или практически бессимптомное течение в повседневной жизни [5]. Слабость, которая возникает примерно у 20% больных, с большей вероятностью затрагивает проксимальные мышцы и чаще встречается у людей старше 40 лет [5]. Примечательно, что для вариантов гена *PYGM* характерна фенотипическая гетерогенность; два пациента могут иметь идентичный генетический вариант, но проявлять симптомы различной степени тяжести [5, 11].

Данная патология редко диагностируется до достижения пациентом совершеннолетия (обычно после 20 лет, средний возраст — 33 года), хотя многие больные указывают на появление симптомов еще в детстве [5, 7].

БМА — это аутосомно-рецессивное заболевание, однако известно, что у людей с гетерозиготным вариантом гена *PYGM* также могут возникать легкие симптомы БМА [12].

Приводим клинический случай пациента с гетерозиготным вариантом в гене *PYGM* и ходьбой на носках в качестве одного из главных симптомов.

## Клинический случай

В феврале 2021 г. в Praxis Pomarino для детей с аномалиями походки (Гамбург, Германия) обратилась бабушка-опекун с мальчиком К. в возрасте 9 лет. Основная жалоба состояла в том, что ребенок с начала самостоятельной ходьбы ходит на носках. ХН наблюдалась постоянно, при этом при утомлении и возбуждении симптоматика усиливалась. Помимо аномалии походки, бабушка отмечала быструю утомляемость ребенка, по ее наблюдениям, он был слабее сверстников, после физической нагрузки мальчик жаловался на боли в мышцах голени.

Ребенок наблюдался педиатром, который выбрал выжидательную тактику, в результате ХН не только не прошла самостоятельно, но и способствовала развитию деформации стопы и позвоночника. Также пациент был осмотрен неврологом и ортопедом — патологии, обусловившей развитие ХН, не выявлено. Выставлен диагноз: «Идиопатическая ходьба на носках».

По данным медицинской документации ребенок от первой беременности, своевременных родов в 40 недель; беременность и роды протекали без осложнений. Ранний детский период — без особенностей. Начало самостоятельной ходьбы — в возрасте 12 мес. Нарушений походки и генетических заболеваний у родственников первой линии не отмечено.

**Физикальный осмотр.** У пациента наблюдался гиперлордоз поясничного отдела позвоночника — при гониометрии угол наклона к вертикали составил 40°. Грудная клетка воронкообразной формы. При осмотре верхних конечностей отмечено наличие клино- и брахидактилии. Также выявлен дельта-знак, характерный для БМА (признаки гипотрофии боковой части трехглавой мышцы плеча и длинной головки двуглавой мышцы плеча) [13]. Тазобедренные суставы — без особенностей. При осмотре стоп отмечено аномальное увеличение высоты арочного свода стоп (*pes cavus*) и их эквинусная деформация. Объем движений суставов определяли с помощью стандартизированного ортопедического индекса — метода нейтрального нуля: значения индекса составили с обеих сторон при дорсальном разгибании в голеностопном суставе 0-5-50, при подошвенном сгибании — 0-10-50.

Мышечные рефлексы изменены не были, симптом Бабинского отрицательный, рефлексорные зоны в норме.

**Дополнительные исследования.** Для исключения возможных нейропатии и генетических причин ХН проведено секвенирование 49 генов, ассоциированных с развитием заболеваний, протекающих с поражением нервной системы и миопатией, в том числе в эту панель входил ген *PYGM*, ассоциированный с БМА. Исследование этой панели генов входит в перечень диагностических мероприятий, рутинно проводимых в практике в отношении больных с ХН.

В результате секвенирования был обнаружен нуклеотидный вариант *c.1354G > A, Ala452Thr* в гене *PYGM*, который, возможно, явился причиной ХН.

В связи с тем, что мать пациента умерла в возрасте 45 лет после проведенной операции на сердце из-за врожденного порока, а отец страдает терминальной стадией цирроза, генетическое обследование родителей оказалось невозможным, поэтому нам не удалось узнать точное происхождение данной мутации.

Также мальчику было проведено лабораторное обследование. В биохимическом анализе крови уровень мочевины составил 3,2 мг/дл (норма — 2,1-7,6 мг/дл), креатининазы — 101 ед/л (норма — менее 171 ед/л). Таким образом, все исследуемые показатели оказались в пределах нормы.

УЗИ сердца — без патологии. Для проведения мышечной биопсии не было достаточных показаний.

**Динамика и исходы.** Из-за сформировавшейся деформации стоп проведение консервативной терапии было признано нецелесообразным. Принято решение о необходимости оперативного вмешательства. Мальчику выполнена перкутанная миофасциотомия. Послеоперационный период прошел без осложнений. При осмотре через 6 месяцев — рецидива ХН не наблюдалось.

## Обсуждение

В работе представлено описание клинического случая пациента с ХН с обнаруженным вариантом *c.1354G > A, Ala452Thr* в гене *PYGM*.

Наследование БМА является аутосомно-рецессивным и гомозиготным, а не гетерозиготным, как у описываемого пациента. В связи с этим у него не отмечалось полной картины болезни, а наблюдались лишь отдельные симптомы.

Всего 4% случаев болезни Мак-Ардла диагностируются в возрасте до 10 лет [14, 15]. Именно к этой возрастной группе относится исследуемый пациент.

Главной медицинской проблемой пациента была ХН. Появление данной аномалии походки связано с мышечной слабостью. Такие симптомы, как слабость, дискомфорт, скованность, боль в мышцах и утомление в первые минуты физической активности, приводящие к снижению толерантности к ФН, являются одними из основных признаков БМА [16]. Эти симптомы также присутствовали у описываемого больного.

В некоторых литературных источниках приводятся данные о том, что симптомы заболевания могут проявляться только у взрослых. Это объясняет тот факт, что дети могут быть очень активными и у них проявления БМА могут отсутствовать [17]. Однако есть и другие работы, в которых исследуемые пациенты описывают мышечную усталость, мышечные спазмы и низкую толерантность к физическим нагрузкам, появившиеся еще в детстве [14, 16, 17].

Таким образом, проявления БМА весьма разнообразны, отдельные симптомы могут встречаться у носителей гена, в связи с чем у врачей должна быть настороженность в отношении данного заболевания. Что касается ХН, подвергается сомнению правомерность использования термина «идиопатическая», скорее всего речь идет о недообследованности пациентов.

## Заключение

В данной публикации описывается пациент, у которого ведущими симптомами были ходьба на носках и повышенная утомляемость. У мальчика обнаружен рецессивный вариант *c.1354G > A, Ala452Thr* в гене *PYGM*. Полученные данные позволяют предположить, что у гетерозиготных носителей гена *PYGM* рецессивный ген также может оказывать влияние на фенотип и быть ответственным за формирование таких симптомов, как ходьба на носках и деформации стоп. ■

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Д. Помарино, А. А. Емелина, Й. Р. Трен являются сотрудниками коммерческой организации Praxis Pomarino (Гамбург, Германия), которая занимается диагностикой и лечением детей с идиопатической ходьбой на носках. К. Ростазы подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**CONFLICT OF INTERESTS.** D. Pomarino, A. A. Emelina, J. R. Tren are employees of the commercial organization Praxis Pomarino (Hamburg, Germany), which deals with the diagnosis and treatment of children with idiopathic toe walking. K. Rostazy confirmed that there is no conflict of interest to report.

## Литература/References

1. Radtke K., Karch N., Goede F., Vaske B., von Lewinski G., Noll Y., Thren A. Outcomes of Noninvasively Treated Idiopathic Toe Walkers // *Foot Ankle Spec.* 2019; 12 (1): 54-61. DOI: 10.1177/1938640018766609.
2. Pomarino D., Thren A., Morigeau S., Thren J. The genetic causes of toe walking in children // *Genet Mol Biol Res.* 2018; 2: 2-9.
3. Núñez-Manchón J., Ballester-Lopez A., Koehorst E., Linares-Pardo I., Coenen D., Ara I., Rodríguez-Lopez C., Ramos-Fransi A., Martínez-Piñero A., Lucente G., Almendrote M., Coll-Cantí J., Pintos-Morell G., Santos-Lozano A., Arenas J., Martín M.A., de Castro M., Lucia A., Santalla A., Nogales-Gadea G. Correction to: Manifesting heterozygotes in McArdle disease: a myth or a reality—role of statins // *J Inher Metab Dis.* 2018; 41 (6): 1295. DOI: 10.1007/s10545-018-0236-6. Erratum for: *J Inher Metab Dis.* 2018; 41 (6): 1027-1035. PMID: 30030676.
4. Braakhekke J. P., de Bruin M. I., Stegeman D. F., Wevers R. A., Binkhorst R. A., Joosten E. M. The second wind phenomenon in McArdle's disease // *Brain.* 1986; 109 (Pt 6): 1087-1101. DOI: 10.1093/brain/109.6.
5. Santalla A., Nogales-Gadea G., Encinar A. B., Vieitez I., González-Quintana A., Serrano-Lorenzo P., Consuegra I. G., Asensio S., Ballester-Lopez A., Pintos-Morell G., Coll-Cantí J., Pareja-Galeano H., Díez-Bermejo J., Pérez M., Andreu A.L., Pinós T., Arenas J., Martín M. A., Lucia A. Genotypic and phenotypic features of all Spanish patients with McArdle disease: a 2016 update // *BMC Genomics.* 2017; 18: 819. DOI: 10.1186/s12864-017-4188-2.
6. Lucia A., Ruiz J. R., Santalla A., Nogales-Gadea G., Rubio J.C., García-Consuegra I., Cabello A., Pérez M., Teijeira S., Vieitez I., Navarro C., Arenas J., Martín M. A., Andreu A. L. Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83: 322-8. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301593.

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

## Сведения об авторах:

**Помарино Давид**, владелец Praxis Pomarino для детей с аномалиями походки, 22143, Германия, Гамбург, Ралштедтер Банхофштрассе, 9; [info@ptz-pomarino.de](mailto:info@ptz-pomarino.de)

**Емелина Анна Александровна**, к.м.н., врач Praxis Pomarino для детей с аномалиями походки, 22143, Германия, Гамбург, Ралштедтер Банхофштрассе, 9; [info@ptz-pomarino.de](mailto:info@ptz-pomarino.de)

**Трен Йоханна Ронья**, сотрудник Praxis Pomarino для детей с аномалиями походки, 22143, Германия, Гамбург, Ралштедтер Банхофштрассе, 9; [info@ptz-pomarino.de](mailto:info@ptz-pomarino.de)

**Ростазы Кевин**, профессор, доктор Клиники детской и юношеской медицины Университета Виттен-Хердеке, 45711, Германия, Даттельн, Роттштрассе, 11; [info@ptz-pomarino.de](mailto:info@ptz-pomarino.de)

## Information about the authors:

**David Pomarino**, owner of the Praxis Pomarino for children with gait abnormalities, 9 Rahlstedter Bahnhofstraße, Hamburg, Germany, 22143; [info@ptz-pomarino.de](mailto:info@ptz-pomarino.de)

**Anna A. Emelina**, MD, doctor, Praxis Pomarino for children with gait abnormalities, 9 Rahlstedter Bahnhofstraße, Hamburg, Germany, 22143; [info@ptz-pomarino.de](mailto:info@ptz-pomarino.de)

**Johanna R. Thren**, employee, Praxis Pomarino for children with gait abnormalities, 9 Rahlstedter Bahnhofstraße, Hamburg, Germany, 22143; [info@ptz-pomarino.de](mailto:info@ptz-pomarino.de)

**Kevin Rostasy**, professor, doctor, Clinic for Pediatric and Youth Medicine, University of Witten-Herdecke, 45711, Germany, Datteln, Rottstraße, 11; [info@ptz-pomarino.de](mailto:info@ptz-pomarino.de)

Поступила/Received 28.03.2022

Принята в печать/Accepted 31.03.2022

## Клинический случай экссудативного перикардита у ребенка после имплантации электрокардиостимулятора

А. В. Серёжкина, [aleksandra.ykv@gmail.com](mailto:aleksandra.ykv@gmail.com)

А. А. Булка, [annvoral@rambler.ru](mailto:annvoral@rambler.ru)

И. Г. Хмелевская, [KhmiG@ya.ru](mailto:KhmiG@ya.ru)

Н. С. Разинькова, [nrazin79@ya.ru](mailto:nrazin79@ya.ru)

Т. А. Миненкова, [minenkovata@mail.ru](mailto:minenkovata@mail.ru)

О. Г. Бец, [bec\\_olga@rambler.ru](mailto:bec_olga@rambler.ru)

А. А. Сосновская, [annvoral@rambler.ru](mailto:annvoral@rambler.ru)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3

**Резюме.** Перикардит является распространенным заболеванием перикарда в клинической практике. Заболевание подразумевает возникновение воспаления листков перикарда и поверхностных слоев миокарда с дальнейшим формированием плеврального выпота или же без него. Достоверные данные о распространенности перикардитов в педиатрии отсутствуют, что объясняется трудностями в диагностике, особенно у пациентов младшего возраста. Признаки заболевания выявляются при аутопсии в 2-12% случаев. Большинство перикардитов протекают благоприятно, но осложнения в виде тампонады сердца и констриктивного перикардита представляют прямую угрозу для жизни ребенка. Причинами данного заболевания могут быть инфекционные болезни, системные заболевания соединительной ткани, аллергические и аутоиммунные заболевания, операции на сердце и перикарде, местная лучевая травма, нарушения обмена веществ. Основными симптомами перикардита являются боль за грудиной или в левой половине грудной клетки, чувство сдавления или тяжести, одышка, ощущение нехватки воздуха, кашель. Выраженность клинических проявлений зависит от количества жидкости в полости перикарда и скорости ее накопления, также немаловажную роль играет характер основного заболевания. В диагностике перикардита особое значение имеют такие методы исследования, как рентгенография органов грудной клетки, мультиспиральная компьютерная томография, эхокардиография, электрокардиография. Для верификации диагноза и уточнения причины экссудации выполняется пункция перикарда. К позднему выявлению данной патологии и ухудшению прогноза приводит ошибочное мнение докторов о перикардите как о достаточно редком заболевании, также немаловажную роль играет неправильная трактовка полученных результатов при инструментальных исследованиях. Необходимо помнить, что перикардит чаще всего возникает как осложнение основного заболевания, поэтому врачи должны уделять особое внимание сердечно-сосудистой системе при обследовании пациентов. В данной статье представлен клинический случай экссудативного перикардита без тампонады сердца неустановленной этиологии после имплантации однокамерного электрокардиостимулятора, диагностированный у ребенка в возрасте 5 лет 11 мес. Отмечена динамика клинических проявлений, отражен весь спектр исследований, проведенных пациенту в стационаре, с интерпретациями заключений, приведены схемы симптоматического лечения.

**Ключевые слова:** экссудативный перикардит, перикардит, педиатрия, клинический случай, кардиология.

**Для цитирования:** Серёжкина А. В., Булка А. А., Хмелевская И. Г., Разинькова Н. С., Миненкова Т. А., Бец О. Г., Сосновская А. А. Клинический случай экссудативного перикардита у ребенка после имплантации электрокардиостимулятора // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 60-63. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.011

## Clinical case of exudative pericarditis in a child after pacemaker implantation

Aleksandra V. Serezhkina, [aleksandra.ykv@gmail.com](mailto:aleksandra.ykv@gmail.com)

Anna A. Bulka, [annvoral@rambler.ru](mailto:annvoral@rambler.ru)

Irina G. Khmelevskaya, [KhmiG@ya.ru](mailto:KhmiG@ya.ru)

Natalia S. Razinkova, [nrazin79@ya.ru](mailto:nrazin79@ya.ru)

Tatiana A. Minenkova, [minenkovata@mail.ru](mailto:minenkovata@mail.ru)

Olga G. Bets, [bec\\_olga@rambler.ru](mailto:bec_olga@rambler.ru)

Alina A. Sosnovskaya, [annvoral@rambler.ru](mailto:annvoral@rambler.ru)

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

**Abstract.** Pericarditis is a common pericardial disease in clinical practice. The disease implies the occurrence of inflammation of the sheets of the pericardium and the surface layers of the myocardium with the further formation of a pleural effusion or without it. There are no reliable data on the prevalence of pericarditis in pediatrics, which is explained by difficulties in diagnosis, especially in younger patients. Signs of the disease are detected at autopsy in 2-12% of cases. Most pericarditis proceeds favorably, but complications such as cardiac tamponade and constrictive pericarditis pose a direct threat to the life of the child. The causes of this disease can be infectious diseases, systemic connective tissue diseases, allergic and autoimmune diseases, heart and pericardial surgery, local radiation injury, metabolic disorders. The main symptoms of pericarditis are pain behind the sternum or in the left half of the chest, a feeling of pressure or heaviness, shortness of breath, a feeling of lack of air, cough. The severity of clinical manifestations depends on the amount of fluid in the pericardial cavity and on the rate of its accumulation, and the nature of the underlying disease plays an important role. In the diagnosis of pericarditis, such research methods as chest x-ray, multislice computed tomography, echocardiography, and electrocardiography are of particular importance. To verify the diagnosis and clarify the cause of exudation, a pericardial puncture is performed. The erroneous opinion of doctors about pericarditis as a rare disease leads to the late detection of this pathology and worsening of the prognosis, and the incorrect interpretation of the results obtained during instrumental studies plays an important role. It must be remembered that pericarditis most often occurs as a complication of the underlying disease, so doctors should pay special attention to the cardiovascular system when examining patients. This article presents a clinical case of exudative pericarditis without cardiac tamponade of unknown etiology after implantation of a single-chamber pacemaker, diagnosed in a child aged 5 years 11 months. The dynamics of clinical manifestations is noted, the entire range of studies conducted for the patient in the hospital is reflected, with interpretations of the conclusions, symptomatic treatment schemes are given.

**Keywords:** exudative pericarditis; pericarditis; pediatrics; clinical case; cardiology.

**For citation:** Serezhkina A. V., Bulka A. A., Khmelevskaya I. G., Razinkova N. S., Minenkova T. A., Bets O. G., Sosnovskaya A. A. Clinical case of exudative pericarditis in a child after pacemaker implantation // *Lechaschi Vrach.* 2022; 5-6 (25): 60-63. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.011

Экссудативный перикардит представляет собой воспаление листков перикарда и поверхностных слоев миокарда, которое может протекать с наличием перикардального выпота или же без него. Данная патология имеет множество причин возникновения. По данным российских и зарубежных исследований, самыми частыми причинами перикардитов являются инфекции — вирусные (Коксаки А9, В 1-4, ЕСНО 8, иммунодефицита человека, Эпштейна — Барр, цитомегаловирус и др.) и бактериальные (*Micobacterium tuberculosis* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *E. coli* и др.). Другими факторами риска развития перикардита выступают кардиохирургическое вмешательство, травма грудной клетки, острый инфаркт миокарда, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системные васкулиты и др.), применение определенных лекарственных препаратов (изониазид, циклофосфамид, пенициллины, амиодарон и пр.), метаболические нарушения (гипотиреоз, уремия, диабетический кетоацидоз), а также первичные и вторичные неоплазии [2, 5].

В основе патогенеза перикардита лежит дисбаланс между продукцией воспалительного выпота и его всасыванием неповрежденными участками перикарда.

Согласно статистическим данным, перикардит встречается преимущественно в возрасте 10–40 лет, при этом мужчины болеют в 1,5 раза чаще женщин [1]. Клиницисты выявляют перикардит у 0,1% госпитализированных больных.

Перикардит подразделяется на первичный и вторичный. Первичный развивается довольно редко и имеет вирусное происхождение, вторичный служит осложнением или проявлением инфекционных заболеваний, тромбоэмболии легочной артерии, ишемической болезни сердца и его коронарогенной патологии (нарушение сократимости, возбудимости, проводимости миокарда), аллергической реакции, опухолевых, аутоиммунных болезней, системных заболеваний соединительной ткани. По течению болезни выделяют острый, рецидивирующий и хронический перикардит [8].

У детей перикардиты не относятся к числу часто диагностируемых заболеваний в связи с недостаточной информированностью врачей о возможности развития перикардита на фоне аутоиммунных, аллергических, инфекционных и опухолевых процессов, а также из-за отсутствия четких критериев диагностики [3, 7].

Симптомы экссудативного перикардита зависят от степени сдавления сердца, выраженности воспалительного процесса в перикарде, скорости накопления жидкости [4, 6]. В начале заболевания пациента беспокоят тяжесть и ноющие боли в грудной клетке. Одышка, лающий кашель, осиплость голоса возникают по мере накопления жидкости в полости перикарда. Появляются отеки лица и шеи, набухание шейных вен на вдохе, постепенно развиваются симптомы сердечной недостаточности. Шум трения перикарда выслушивается в определенном положении тела больного при умеренном выпоте. Наблюдаются общие проявления, связанные с причиной развития экссудативного перикардита: при инфекционном генезе — лихорадка, озноб, интоксикация; при хроническом туберкулезном процессе добавляются потливость, отсутствие аппетита, потеря веса, гепатомегалия.

В качестве примера приводим клинический случай экссудативного перикардита, диагностированного у ребенка Л. 5 лет 11 мес, который поступил в Курскую областную детскую клиническую больницу с жалобами на повышение температуры тела до 38,3 °С, вялость, нарушение сна, боли в области установленного электрокардиостимулятора (ЭКС), а затем был направлен на лечение в ЛПУ Москвы.

Из анамнеза болезни: при проведении планового обследования в марте 2021 г. (планировалось оперативное лечение по поводу пупочной грыжи) на электрокардиограмме (ЭКГ) выявлены изменения в виде полной атриовентрикулярной блокады с частотой сокращений желудочков 46 в мин. Для дальнейшего обследования ребенок был направлен на госпитализацию в ОДКБ, где был проведен суточный мониторинг ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ) и ультразвуковое исследование

(УЗИ) сердца. Установлен диагноз: «Атриовентрикулярная блокада 3-й степени». ЭКС не показана, рекомендовано наблюдение.

При повторном обследовании ребенка в октябре-ноябре 2021 г. на ХМ ЭКГ и УЗИ сердца отмечалось ухудшение показателей. Ребенок был направлен на стационарное лечение в ЛПУ Москвы, где произведена имплантация однокамерного ЭКС. Послеоперационный период без осложнений. Выписан в удовлетворительном состоянии. После выписки ежедневно 1 раз в день мальчик получал ибупрофен в связи с болевым синдромом в области имплантированного ЭКС.

С конца ноября состояние мальчика резко ухудшилось. Стали отмечаться вялость и ежедневное повышение температуры тела до 38,3 °С, которая снижалась после приема жаропонижающих препаратов. Ребенок был экстренно госпитализирован в ОБУЗ ОДКБ.

При сборе анамнеза жизни стало известно, что ребенок от второй беременности, протекавшей без особенностей. Роды первые, срочные, масса тела при рождении — 3300 г, длина — 55 см. Период новорожденности без особенностей. Из перенесенных заболеваний: ОРЗ 1-2 раза в год.

Аллергологический и наследственный анамнез не отягощен.

Объективные данные при поступлении: состояние тяжелое по заболеванию. Сознание ясное. Вес — 17,5 кг, рост — 116 см. Слизистые чистые, влажные. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, в области второго межреберья слева пальпируется плотное образование (ЭКС), кожа перифокально без признаков воспаления. Одышка смешанного характера. Дыхание ритмичное, хрипов нет. Область сердца визуально не изменена. Верхушечный толчок в пятом межреберье слева от грудины. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум над областью сердца, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 78 ударов в минуту. Живот обычной формы, не вздут, мягкий, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Мочеиспускание не нарушено.

В общем анализе крови выявлен лейкоцитоз —  $11,0 \times 10^9/\text{л}$ ; скорость оседания эритроцитов увеличена до 17 мм/час. В биохимическом анализе крови лактатдегидрогеназа повышена до 705,8 ЕД/л, тропонин Т содержится менее 50 нг/мл, С-реактивного белка — до 48,7 мг/л. Остальные показатели в норме. При повторных исследованиях анализов крови данные изменения сохранялись.

Ребенку была проведена ЭКГ: однокамерная желудочковая стимуляция с ЧСС 83 в мин.

Рентгенография органов грудной клетки: легочный рисунок умеренно усилен в медиальных зонах. Корни перекрыты тенью средостения. Тень сердца увеличена в поперечнике, кардиоторакальный индекс — 74% (норма — 44-46%). На уровне второго межреберья определяется тень однокамерного ЭКС. Целостность электрода не нарушена.

На УЗИ органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы обнаружены реактивные изменения в последней.

При УЗИ сердца было выявлено, что оно расположено слева, правосформированное. Размер левого желудочка в состоянии покоя (КДРЛЖ) — 41,0 мм, в состоянии сокращения (КСРЛЖ) — 21,0 мм. Фракция выброса (ФВ) — 78%. Фракция укорочения (ФУ) — 47%. Правый желудочек (ПЖ) — 15,0 мм. Правое предсердие (ПП) — 28,0 мм. Левое предсердие (ЛП) — 28 мм. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) — 5,0 мм. Диастолическая толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) — 5,0 мм, аортальный клапан (АК) — трехстворчатый, створки не изменены. Фиброзное кольцо (ФК) АК — 15,0 мм. Максимальный градиент давления левый желудочек/аорта (МГД-ЛЖ/АО) — 7,4 мм рт. ст.,

регургитации нет. Аорта: дуга аорты (N. BOAo) — 15,0 мм. МГД на перешейке — 8,7 мм рт. ст. Клапан легочной артерии: створки не изменены. ФК легочного клапана (ЛК) — 17,0 мм. МГД правый желудочек/легочная артерия (ПЖ/ЛА) — 3,8 мм рт. ст., регургитация минимальная, легочный ствол не изменен. Патологических потоков нет. Митральный клапан (МК): створки не изменены. ФК МК — 22 мм. МГД-ЛП/ЛЖ — 6,8 мм рт. ст., регургитации нет. Трикуспидальный клапан (ТК): створки не изменены. ФК ТК — 22,0 мм. МГД-ПП/ПЖ — 3,8 мм рт. ст., регургитация минимальная. Межжелудочковая и межпредсердная перегородки целостные.

Дополнительные данные. Жидкость в полости перикарда: толщина в области верхушки — 23 мм, за стенкой ЛЖ — 17 мм, за стенкой ПЖ — до 20 мм, однородная. В ЛЖ — дополнительная хорда. Скорость кровотока в брюшном отделе аорты — 160 см/с. Заключение: «Состояние после операции (ЭКС). Эхо-признаки перикардита. Незначительное увеличение левого желудочка. Незначительное ускорение кровотока на митральном и трикуспидальном клапанах. Регургитация на легочном и трикуспидальном клапанах минимальная».

В динамике через неделю на УЗИ сердце леворасположенное, правосформированное. КДРЛЖ — 41,0 мм, КСРЛЖ — 25,0 мм. ФВ — 71%. ФУ — 40%. ПЖ — 18,0 мм. ПП — 31,0 мм. ЛП — 32 мм. ТМЖП — 6,0 мм, ТЗСЛЖ — 6,0 мм, ТПСЛЖ — 5,0 мм, АК трехстворчатый, створки не изменены. ФК АК — 16,0 мм. МГД-ЛЖ/АО — 4,8 мм рт. ст., регургитации нет. Аорта: дуга (N. BOAo) — 15,0 мм, МГД на перешейке — 9,6 мм рт. ст., брюшной отдел — без особенностей, скорость ламинарного кровотока — 1,5 м/сек. Клапан легочной артерии — створки не изменены, ФК ЛК — 18,0 мм. МГД-ПЖ/ЛА — 5,2 мм рт. ст., регургитация минимальная, легочный ствол не изменен. Патологических потоков нет, устья легочных артерий — 10,0 мм. Створки митрального клапана не изменены, ФК МК — 22 мм. МГД-ЛП/ЛЖ — 5,6 мм рт. ст., регургитация минимальная. Створки трикуспидального клапана не изменены, ФК ТК — 24,0 мм. МГД-ПП/ПЖ — 3,1 мм рт. ст., регургитация минимальная. МЖП целостная, движение с тенденцией к парадоксальному. МПП целостная.

Дополнительные данные. В полости перикарда определяется избыточное скопление жидкостного содержимого: в области верхушки — 3,0 мм, по передней стенке ПЖ — 12,0 мм, по задней стенке ЛЖ — 9 мм, жидкость неоднородная за счет эхогенной взвеси, в проекции передней стенки правого предсердия и задней стенки левого желудочка определяются подвижные линейные эхогенные структуры. В процессе исследования выявлено нарушение ритма. Аномальная хорда левого желудочка. Заключение: состояние после имплантации ЭКС. Выпот в полости перикарда. Гиперфункция ЛЖ.

На ЭКГ в динамике через 7 дней — работа ЭКС в режиме желудочковой стимуляции с базовой ЧСС 90 в мин. Нарушение функции ЭКС — преходящие неэффективные стимуляции с паузами ритма 1,40-1,50 с.

Из сопутствующей патологии отмечено: атриовентрикулярная блокада 3-й степени, аритмогенная кардиомиопатия. Реактивные изменения поджелудочной железы.

Ребенок выписан в состоянии средней степени тяжести для дальнейшей консультации и госпитализации в ЛПУ Москвы.

## **Заключение**

Приведенный клинический случай показывает, что своевременная диагностика перикардита у детей напрямую определяет течение и прогноз заболевания.

В большинстве случаев прогноз при данном заболевании благоприятный. При вторичном перикардите исход зависит от течения основного заболевания. Любой вариант перикардита может перейти в хроническую стадию или привести к образованию выпота с развитием спаек, также может сформироваться «панцирное сердце». Опасность для жизни имеет остро развившаяся тампонада сердца.

Таким образом, врачам необходимо помнить об этом заболевании и вовремя назначать пациентам диагностические мероприятия для верификации диагноза, учитывая этапность развития перикардита. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

- Белозеров Ю. М., Довгань М. И. Болезни перикарда у детей. Ульяновск: ИП Кеншенская Виктория Валерьевна (издательство «Зебра»), 2015. 149 с. ISBN 978-5-9907231-4-6.  
[Belozerov Yu. M., Dovgan' M. I. Diseases of the pericardium in children. Ul'yanovsk: IP Ken'shenskaya Viktoriya Valer'yevna (izdatel'stvo «Zebra»), 2015. 149 s. ISBN 978-5-9907231-4-6.]
- Сугак А. В. Перикардиты: этиология, классификация, клиника, диагностика, лечение. Часть 1 // Вопросы современной педиатрии. 2009; 2 (8): 77-84.  
[Sugak A. V. Pericarditis: etiology, classification, clinic, diagnosis, treatment. Part 1 // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2009; 2 (8): 77-84.]
- Басаргина Е. Н. Хронические перикардиты у детей // Кардиология. 2011; 1 (60): 27-31.  
[Basargina Ye. N. Chronic pericarditis in children // Kardiologiya. 2011; 1 (60): 27-31.]
- Волобуев Д. К., Живневская И. И., Гусева А. А., Кривдина Н. Д. Экссудативный перикардит у детей, трудности его диагностики (описание клинического случая) // Инновации в медицине и фармации – 2020: материалы дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Минск, 12 октября 2020 года. Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2020. С. 106-108.  
[Volobuyev D. K., Zhiznevskaya I. I., Guseva A. A., Krivdina N. D. Exudative pericarditis in children, difficulties in its diagnosis (description of a clinical case) // Innovatsii v meditsine i farmatsii - 2020: materialy dis-tantsionnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii studentov i molodykh uchenykh, Minsk, 12 oktyabrya 2020 goda. Minsk: Belorusskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet, 2020. P. 106-108.]
- Коровина О. А., Кантемирова М. Г., Новикова Ю. Ю. и др. Этиологическая структура и особенности перикардитов у детей // Инновационная кардиоангиология 2016: Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 25-26 февраля 2016 года. М.: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2016. С. 32.  
[Korovina O. A., Kantemirova M. G., Novikova Yu. Yu. i dr. Etiological structure and features of pericarditis in children // Innovatsionnaya kardiologiya 2016: Tezisy докладov Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem, Moskva, 25-26 fevralya 2016 goda. M.: Rossiyskiy universitet druzhby narodov (RUDN), 2016. P. 32.]

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

## Сведения об авторах:

**Серёжкина Александра Владимировна**, ассистент кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3; [aleksandra.ykv@gmail.com](mailto:aleksandra.ykv@gmail.com)

**Булка Анна Александровна**, ассистент кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3; [annvoral@rambler.ru](mailto:annvoral@rambler.ru)

**Хмельская Ирина Григорьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3; [KhmIG@ya.ru](mailto:KhmIG@ya.ru)

**Разинькова Наталья Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3; [nrazin79@ya.ru](mailto:nrazin79@ya.ru)

**Миненкова Татьяна Александровна**, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3; [minenkovata@mail.ru](mailto:minenkovata@mail.ru)

**Бец Ольга Георгиевна**, ассистент кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3; [bec\\_olga@rambler.ru](mailto:bec_olga@rambler.ru)

**Сосновская Алина Алексеевна**, студентка 5-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3; [annvoral@rambler.ru](mailto:annvoral@rambler.ru)

## Information about the authors:

**Aleksandra V. Serezhkina**, Assistant of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; [aleksandra.ykv@gmail.com](mailto:aleksandra.ykv@gmail.com)

**Anna A. Bulka**, Assistant of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; [annvoral@rambler.ru](mailto:annvoral@rambler.ru)

**Irina G. Khmelevskaya**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; [KhmIG@ya.ru](mailto:KhmIG@ya.ru)

**Natalia S. Razinkova**, MD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; [nrazin79@ya.ru](mailto:nrazin79@ya.ru)

**Tatiana A. Minenkova**, MD, Assistant of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; [minenkovata@mail.ru](mailto:minenkovata@mail.ru)

**Olga G. Bets**, Assistant of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; [bec\\_olga@rambler.ru](mailto:bec_olga@rambler.ru)

**Alina A. Sosnovskaya**, 5th year student of the Faculty of Medicine Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; [annvoral@rambler.ru](mailto:annvoral@rambler.ru)

Поступила/Received 08.02.2022

Принята в печать/Accepted 11.02.2022

## Обучение персонала правилам кормления — обязательный аспект логопедической работы по преодолению постинсультной дисфагии

О. Д. Ларина<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0001-7100-6053, oldanlar@gmail.com

Ю. Ю. Рудомётова<sup>1, 3</sup>, ORCID: 0000-0002-8761-3832, yuliyurievna@mail.ru

Т. В. Новикова<sup>4</sup>, ORCID: 0000-0003-2732-3873, tatyana.novikova@danone.com

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский педагогический государственный университет; 119991, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, 1, стр. 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства России; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы; 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, 11

<sup>4</sup> Медицинский отдел Департамента специализированного питания Danone CIS; 143421, Россия, Московская область, Красногорский район, Новорижское шоссе 26 км, БЦ «Рига Ленд», блок В

**Резюме.** Статья посвящена вопросам информированности членов мультидисциплинарной реабилитационной команды и лиц, осуществляющих уход, о требованиях к организации энтерального питания пациентов с постинсультной дисфагией умеренной и легкой степени выраженности на первом этапе медицинской реабилитации. Дисфагия увеличивает риск осложнений, таких как аспирационная пневмония, обезвоживание, недоедание, и является самой частой причиной летального исхода. В федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению дисфагии при заболеваниях центральной нервной системы Союза реабилитологов России описаны методы диагностики, лечения, реабилитации и профилактики дисфагии. Однако практика показала, что с клиническими рекомендациями знакомы не все специалисты, работающие в системе оказания помощи пациентам с постинсультной дисфагией. Недостаточная осведомленность персонала, осуществляющего уход за больными с дисфагией, потребовала создания материалов, регламентирующих нормативы ведения таких пациентов. Своевременная диагностика нарушений глотания, определение нутритивного статуса, выбор способа кормления, а главное — соблюдение правил организации процесса приема жидкой, твердой (в том числе таблетированной) пищи перорально позволяют предотвратить осложнения дисфагии, повысить эффективность перорального приема нутриентов и тем самым расширить возможности проведения реабилитационных мероприятий для больных с последствиями инсульта. Широкая линейка специализированных продуктов питания, представленных на отечественном рынке, обеспечивает оптимальный способ приема пищи. Целью исследования были анализ и апробация использования в процессе первого этапа медицинской реабилитации наглядных информационных материалов о требованиях соблюдения рекомендаций по приему пищи. В статье описан опыт применения персонализированных требований к безопасному питанию для 56 пациентов с постинсультной дисфагией, которых кормили через назогастральный зонд. Степень дисфагии оценивалась с помощью клинических шкал оценки глотания объемной вязкости (V-VST) и модифицированного теста оценки глотания (Modified MANN Assessment of Swallowing Ability). Исследование проводилось с марта по ноябрь 2021 г. Правильная организация ухода за пациентами с дисфагией и учет рекомендаций логопеда позволили перевести больных на пероральное питание. Таким образом, использование наглядных персонализированных методик информирования лиц, осуществляющих уход за пациентами с постинсультной дисфагией, об особенностях помощи и питания, позволяет уменьшить или полностью нивелировать нарушения глотания, сократить сроки реабилитации и улучшить качество жизни больных.

**Ключевые слова:** инсульт, постинсультная дисфагия, реабилитация, логопед, пероральное питание, дневники питания.

**Для цитирования:** Ларина О. Д., Рудомётова Ю. Ю., Новикова Т. В. Обучение персонала правилам кормления — обязательный аспект логопедической работы по преодолению постинсультной дисфагии // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 64-69. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.012

# Teaching staff the rules of feeding is an obligatory aspect of speech therapy work to overcome post-stroke dysphagia

Olga D. Larina<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0001-7100-6053, oldanlar@gmail.com

Yulia Yu. Rudometova<sup>1, 3</sup>, ORCID: 0000-0002-8761-3832, yuliayurievna@mail.ru

Tatiana V. Novikova<sup>4</sup>, ORCID: 0000-0003-2732-3873, tatyana.novikova@danone.com

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Moscow State Pedagogical University; 1 b. 1 Malaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution Federal Center for Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 1 b. 10 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia

<sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution I. V. Davydovsky City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health; 11 Yauzskaya str., Moscow, 109240, Russia

<sup>4</sup> Nutricia Advanced LLC; block B BC Riga Land, 26 km Novorizhskoe highway, Krasnogorsky district, MR, 143421, Russia

**Abstract.** The article is devoted to the issues of awareness of members of a multidisciplinary rehabilitation team and caregivers about the requirements for organizing oral nutrition of patients with moderate and mild post-stroke dysphagia at the first stage of medical rehabilitation. Dysphagia increases the risk of complications such as aspiration pneumonia, dehydration, malnutrition, and is the most common cause of death. The federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of dysphagia in diseases of the central nervous system of the Union of Rehabilitologists of Russia describe methods for the diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention of dysphagia. However, practice has shown that not all specialists working in the care system for patients with post-stroke dysphagia are familiar with clinical recommendations. Insufficient awareness of the staff caring for patients with dysphagia required the creation of materials regulating the standards for managing patients with dysphagia. Timely diagnosis of swallowing disorders, determination of nutritional status, choice of feeding method, and most importantly, compliance with the rules for organizing the process of taking liquid, solid (including tableted) food orally can prevent complications of dysphagia, increase the effectiveness of oral intake of nutrients, thereby expanding the possibilities for rehabilitation. measures for patients with consequences of strokes. A wide range of specialized food products on the domestic market provides an optimal way of eating. The purpose of the study was to analyze and test the use of visual information materials on the requirements for compliance with food intake recommendations during the first stage of medical rehabilitation. The article describes the experience of applying personalized requirements for safe nutrition for 56 patients with post-stroke dysphagia, who are fed through a nasogastric tube. The degree of dysphagia was assessed using the volume-viscosity swallow test (V-VST) and the Modified Swallowing Test (Modified MANN Assessment of Swallowing Ability). The study was conducted from March to November 2021. Proper organization of care for patients with dysphagia and taking into account the recommendations of a speech therapist made it possible to transfer patients to oral nutrition. Thus, the use of visual personalized methods of informing caregivers of patients with post-stroke dysphagia about the features of care and nutrition can reduce or completely eliminate swallowing disorders, shorten rehabilitation periods and improve the quality of life of patients.

**Keywords:** stroke; post-stroke dysphagia; rehabilitation; speech therapist; oral nutrition; food diaries.

**For citation:** Larina O. D., Rudometova Yu. Yu., Novikova T. V. Teaching staff the rules of feeding is an obligatory aspect of speech therapy work to overcome post-stroke dysphagia // *Lechaschi Vrach.* 2022; 5-6 (25): 64-69. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.012

**Д**исфагия трактуется как любое затруднение или дискомфорт в продвижении пищи изо рта в желудок (Р. К. Гойал, И. А. Авдюнина, С. С. Петриков, А. А. Солодов и др.) [1]. Нарушения глотания могут быть вызваны:

- заболеваниями центральной нервной системы, травмой или хирургическим вмешательством (Logan, 1967; Logemann, 1979);
- анатомическими аномалиями ротовой полости, глотки, гортани или пищевода (Donner, 1974; Logemann, 1983);
- невротической реакцией [1-3].

Распространенность дисфагии — 11% общей популяции. Около 13% пожилых людей в возрасте 65 лет испытывают те или иные симптомы дисфагии. По анатомической локализации выделяют два ее вида — орофарингеальную и пищеводную. Дисфагия приводит к неблагоприятным исходам заболевания, увеличивает риски смертности, является причиной аспирации и развития пневмонии.

Нейрогенная дисфагия возникает при инсульте, болезни Паркинсона, боковом амиотрофическом склерозе, деменции различной этиологии, энцефалопатии, церебральном

параличе, рассеянном склерозе и др. Например, у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями трудности глотания отмечаются в 60-80% случаев. Органическая дисфагия у пациентов с онкологической патологией головы и шеи выявляется в 60-75% случаев [3]. Постэкстубационная ятрогенная дисфагия при неселективной неотложной госпитализации развивается в 18,3% случаев у пациентов с инсультом.

На 73-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения, состоявшейся 3 августа 2020 г., 2021-2030 гг. объявлены Десятилетием здорового старения. Эта резолюция также была одобрена Генеральной Ассамблеей ООН 14 декабря 2020 г. (резолюция 75/131) [4]. В рамках Десятилетия здорового старения различные заинтересованные стороны будут прилагать усилия для того, чтобы:

- изменить мышление, отношение и действия, касающиеся старости и старения;
- способствовать созданию сообществ, которые будут развивать потенциал людей старшего возраста;
- предоставлять ориентированную на человека интегрированную помощь, включая первичную медико-санитарную, с учетом особых потребностей людей старшего возраста;

- обеспечивать людям старшего возраста доступ к необходимой им долговременной помощи.

В связи с этим проблема информированности населения о дисфагии становится актуальной, так как ее часто сопровождают недоедание, потеря веса, обезвоживание, изменение пищевых привычек. По данным Европейской организации по борьбе с инсультом и Европейского общества расстройств глотания по диагностике и лечению постинсультной дисфагии (2021 г.) последняя развивается более чем у 29-81% пациентов в первые сутки мозговой атаки и сохраняется в 11-50% случаев от нескольких недель до нескольких месяцев [2, 3, 5].

Дисфагию диагностируют с помощью:

- скрининга трех глотков;
- логопедического обследования речи, голоса и глотания (шкала оценки глотания объемной вязкости (V-VST));
- модифицированного теста оценки глотания (Modified MANN Assessment of Swallowing Ability);
- инструментального исследования (эндоскопическая оценка глотания, компьютерная томография грудной клетки и т. д.) [6, 7].

В литературных источниках отмечается, что первичный скрининг в приемном отделении способен выявлять от 37% до 45% случаев дисфагии, клиническое тестирование — от 51% до 55% случаев, а инструментальное обследование — от 64% до 78% случаев [6, 7]. Скрининг трех глотков является системой первичного обследования пациентов в приемном покое на предмет нарушений глотания и представляет собой предварительное анкетирование с указанием статуса сознания пациента, его способности находиться в положении сидя и контролировать положение головы, самостоятельно дышать, произвольно кашлять и иметь сохраненные движения мышц языка. Если по одному из этих пунктов выявляются отклонения, тест глотания воды не проводится, а в заключении врач особо отмечает, что в данный момент питание через рот невозможно и необходима консультация логопеда.

Сам тест трех глотков включает последовательный прием трех чайных ложек воды, после каждого из которых оцениваются голос пациента, наличие или отсутствие кашля, нарушения дыхания. Если во время глотания воды возникает один из указанных симптомов, исследование прекращают, а пациента направляют на консультацию к логопеду и/или объективное исследование. Если пациент успешно выпивает 3 чайные ложки воды, ему предлагают выпить половину чашки с водой. При отсутствии признаков дисфагии пациенту рекомендуется пероральный прием пищи. Таким образом, скрининг позволяет определить наличие симптомов дисфагии и основной тип приема пищи (пероральный или зондовый), а также своевременно направить больного на дополнительные обследования. Скрининг является способом первичной оценки глотания и не может заменить клиническое логопедическое и инструментальное объективное исследование.

Логопедическое обследование состоит из качественно-количественной оценки речи, голоса, праксиса, речевого мышления и глотания, что позволяет на основе специальных шкал подобрать оптимальную текстуру пищи и жидкости для безопасного глотания.

Шкала оценки глотания объемной вязкости (V-VST) представляет собой простой прикроватный метод выявления клинических признаков нарушения глотания (нарушение инициации глотательных движений, изменения голоса после глотка, кашель до или во время глотания, снижение

насыщения кислородом). Тест начинается с глотания текстуры вязкости меда объемом 10 мл, при ее успешном проглатывании переходят к глотанию болуса текстуры меда объемом 20 мл, при успешном выполнении больному предлагается проглотить текстуру с консистенцией кефира объемом 10 мл, а затем 20 мл, после чего переходят к проглатыванию текстуры с вязкостью пюре объемом 10 мл и затем 20 мл. Если на каком-то этапе проведения теста появились симптомы дисфагии, пациенту предлагают меньший объем текстуры (5 мл) или же прекращают тест из-за высокого риска аспирации. V-VST позволяет проводить быстрый, безопасный и точный скрининг, точность которого варьирует, по данным различных исследований, от 64,7% до 88,2%, а время выполнения занимает не более 10 минут [6, 7].

Модифицированный тест оценки глотания Манн (Modified MANN Assessment of Swallowing Ability) представляет собой количественную шкалу оценки состояния по 24 параметрам (в том числе уровня сознания, способности к общению, состояния дыхательных путей, дизартрии, афазии, понимания и выполнения устных инструкций, саливации, амплитуды движений языка, силы языка, глоточного рефлекса, кашля, состояния мягкого неба) с максимальным результатом 200 баллов [6, 7].

Такое инструментальное исследование дисфагии, как видеофлюороскопическая оценка глотания, направлено на выявление отсроченного начала глотания, уменьшения объема движений в корневой части языка, парезов и параличей голосовых складок, скопления пищи, мокроты в валекулах и синусах (L. Peggy, 2001) [2, 7].

По результатам комплексного обследования и обсуждения мультидисциплинарной реабилитационной командой (МДРК) рассчитывают калорийность, выбирают способ кормления и консистенцию пищи, определяют объем порции и необходимую помощь [8]. Всю информацию предоставляют родственникам пациента и согласовывают с ними. Дают рекомендации по использованию загустителей для создания особой консистенции питания при дисфагии и применению специализированных лечебных смесей.

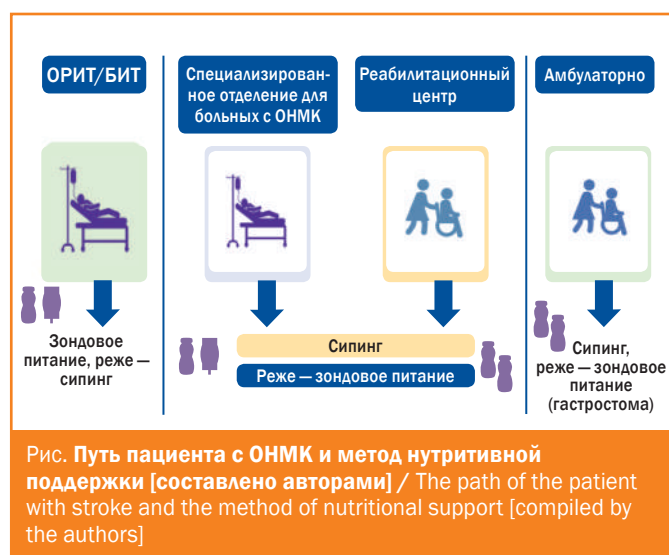
Специализированные лечебные смеси у больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) используют в различных вариантах:

- в острой стадии инсульта в качестве основного источника питания методом зондового кормления при выраженной дисфагии, например, высокобелковые смеси Нутризон Протеин Эдванс, Нутризон Энергия или Нутризон диазон НЕНР у пациентов с сахарным диабетом;

- на всех последующих этапах реабилитации в качестве дополнительного источника питания в виде сипингов — готовых к употреблению сбалансированных питательных смесей, например, Нутридринк 200 мл, или сухих композиционных смесей для разведения, например, Нутризон Эдванс Нутридринк.

Специализированные смеси лечебного питания необходимы для ускорения восстановления в период лечения и реабилитации и используются у пациентов с повышенной истощаемостью и утомляемостью. Согласно современной концепции ведения пациентов с ОНМК специализированные лечебные смеси используются на всех этапах реабилитации, позволяя увеличить потребление энергии и белка, снизить риск осложнений, ускорить восстановление и реабилитацию (рис.).

Сипинги (от англ. sip feeding — питание очень маленькими глотками или через трубочку) — это готовые к применению питательные смеси, сбалансированные по составу нутриен-



тов, которые могут использоваться в качестве дополнительного (1-3 бутылочки в день) или единственного источника питания (5-7 бутылочек в день). При этом помимо удобства применения сипинги отличаются широким вкусовым разнообразием. Подбор основного способа питания (зондовое, смешанное или пероральное) является важной задачей компенсации и определения стратегии помощи больному при дисфагии. Объем, консистенция, вкус, температура и прочие характеристики пищи становятся реабилитационными материалами в помощи восстановления глотания.

Постинсультная дисфагия характеризуется чаще всего нарушением глотания жидкости, поэтому обычные жидкости (вода, сок, чай и др.) повышают риск аспирации и развития пневмонии. Использование специальных пищевых загустителей жидкости позволяет облегчить питье перорально.

Рекомендации по использованию сухих специализированных продуктов для загущения жидкости дает логопед. Пищевой загуститель становится также тренировочным механизмом разглатывания. Правильный суточный рацион для людей со сложностями жевания и глотания складывается из физических качеств пищи (температура, консистенция, вкус), химического состава продуктов и калорийности. Знания о правилах кормления, учете индивидуального режима приема пищи и психологической составляющей (ненавязчивая помощь при приеме пищи, учет индивидуальных привычек), а также сведения о недопустимых действиях должны быть доведены не только до лиц, осуществляющих профессиональный уход, но и до родственников больных.

С учетом высокой распространенности случаев развития острых нарушений мозгового кровообращения среди населения и сохранением высокой степени инвалидизации данной категории больных, поиск совершенствования методов и подходов к коррекции постинсультной дисфагии является актуальной медико-социальной задачей специалистов различных смежных областей.

### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось с марта по ноябрь 2021 г. на базе отделения для больных с ОНМК ГБУЗ ГКБ им. И. В. Давыдовского ДЗМ. Целью данного исследования явля-

ся анализ опыта использования наглядных персонифицированных методик в виде информационных листов позиционирования при кормлении, дневников питания, питьевого протокола для пациентов с постинсультной дисфагией.

Первично был проведен поиск литературных источников по теме реабилитации пациентов с заболеваниями головного мозга, опубликованных в индексируемых научных журналах с января 2010 г. по январь 2021 г. Поиск проводился в следующих электронных базах данных: MEDLINE-PubMed, PMC Journal List, eLibrary.Ru.

Изучено 2813 литературных источников по теме дисфагии. Исключены 782 исследования без описаний нарушения глотания после инсульта, 1203 литературных источника со статьями о нарушениях глотания после инсульта у детей, 278 публикаций с описанием нарушений глотания у взрослых с умственной отсталостью, 354 публикации, посвященные нарушениям глотания у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга. Далее были исключены 112 публикаций об организации ухода в домах престарелых. Из отобранных 84 литературных источников исключены 56, не включавших организацию процесса питания у взрослых с постинсультной дисфагией. Отобрано 28 статей, связанных с вопросами информирования и правилами безопасного кормления, которые в основном посвящались сестринским протоколам ухода за полостью рта, позиционированию во время кормления и консистенции пищи и жидкости [9-13].

Традиционно в литературе описывается процедура кормления пациентов с тяжелой дисфагией, которые получают питание только через желудочные зонды, гериатрических больных и детей. Для повышения качества оказания помощи пациентам с постинсультной дисфагией были разработаны информационные листовки и дневники питания, которые заполняются в режиме реального времени.

Отдельно потребовалось создать листы учета жидкости, выпиваемой в течение дня. Информационные материалы были изложены доступным языком, без употребления специальных терминов, наглядны и красочны. Их заполнение доступно лицам без специального медицинского образования и даже не вполне владеющим русским языком.

По мере апробации предложенных бланков вносились коррективы в их содержание, что повысило ответственность всех, кто осуществляет организацию и проведение кормления пациентов с острой постинсультной дисфагией.

Дизайн универсальный, учитывающий целевую аудиторию, которая не имеет ярко выраженного преобладания людей определенного возраста.

В исследовании приняли участие 56 пациентов с постинсультной дисфагией. Критерием отбора являлось нарушение орофарингеальной фазы глотания. Каждый член МДРК проводил специализированное обследование для постановки диагноза и определения реабилитационного прогноза.

Логопедическое обследование включало оценку:

- анатомии структур, участвующих в акте глотания;
- гигиены полости рта, стоматологического статуса, количества и качества слюны;
- чувствительности слизистой оболочки ротовой полости;
- рефлексов мягкого нёба и глоточного;
- силы, тонуса, амплитуды и симметричности мышц, участвующих в глотании;
- функции гортани (качество и сила голоса, пульсоксиметрия во время еды и беседы);

• глотания по шкале объемной вязкости (V-VST) и с помощью модифицированного теста оценки глотания (Modified MANN Assessment of Swallowing Ability).

Результаты первичного логопедического обследования выявили наличие умеренной дисфагии у 32 (56,4%) и легкой дисфагии у 24 пациентов (43,6%), 44 человека (78,2%) питались через назогастральный зонд и еще 12 (21,8%) получали питание смешанного типа (зондовое и пероральное). Для каждого пациента междисциплинарной командой специалистов были определены реабилитационные цели и задачи с учетом особенностей работы на первом этапе реабилитации, занятия проводились ежедневно.

По мере изменения состояния вносились изменения в требования к питанию, уходу и позиционированию, которые отображались в динамических наблюдениях истории болезни и наглядных прикроватных информационных листах. Нарушение глотания оценивали в баллах путем визуализации данной функции, исследования глоточного, глотательного и кашлевого рефлексов, степени способности формировать и проглатывать пищевой комок, смыкания голосовых связок, а также после пальпаторного обследования подъема гортани (норма — 10 баллов по шкале MASA). Средняя продолжительность стационарного лечения на первом этапе реабилитации составляет 14 дней.

## Результаты

В общей группе пациентов с постинсультной дисфагией отмечалось значительное улучшение состояния функции глотания.

В группе больных с легкой дисфагией, состоящей из 24 пациентов, у 9 (37,5%) отмечалось нивелирование трудностей глотания и перевод на питание без ограничений, 15 (62,5%) пациентам не требовались текстурные ограничения, появилась возможность есть и пить пер-орально с учетом рекомендаций логопеда.

В группе умеренной дисфагии 17 (53,1%) пациентов перешли на пероральное питание едой мягкой пюрированной консистенции и сипинги. 10 (31,2%) больных получили возможность есть и пить перорально, исключая пищу твердой консистенции и загущенные жидкости (6 человек) и исключая только пищу твердой консистенции с разрешением пить обычные жидкости (4 человека). 5 (15,7%) пациентов перед выпиской не имели текстурных ограничений.

В ходе работы отмечались трудности, обусловленные выраженностью таких проявлений, как снижение уровня бодрствования, фрагментарность восприятия действительности, минимальное осознание себя и своего состояния, дезориентация, заторможенность или расторможенность, речевые нарушения, неглект, снижение зрения. Сложность работы заключалась в особенностях эпидемиологической обстановки в связи с пандемией COVID-19. Огромную роль сыграла работа клинического психолога по формированию картины болезни и снятию невротических проявлений. Результаты работы МДРК позволили всем пациентам перейти на пероральный прием пищи с учетом требований и рекомендаций.

## Заключение

Междисциплинарная реабилитация дисфагии включает использование компенсаторных, стимулирующих, адаптивных, тренировочных, физиотерапевтических, психологических и диетических стратегий. Правильная организация приема пищи больным с постинсультной дисфагией в

остром периоде является полноценным реабилитационным мероприятием, не предполагает усилий со стороны пациента и позволяет снизить риск аспирации. Дневники питания и информационные листовки помогают улучшить процесс оказания помощи. Лица, осуществляющие уход, должны быть обучены и строго следовать рекомендациям организации приема пищи. Успешная реабилитация зависит от слаженной работы всех членов МДРК, среднего и младшего персонала, а также родственников пациентов. ■

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Статья подготовлена при участии ООО «Нутриция». Это никак не повлияло на мнение авторов.

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

## Литература/References

1. Dziewas R., Michou E. et al. European Stroke Organisation and European Society for Swallowing Disorders guideline for the diagnosis and treatment of post-stroke dysphagia // *European Stroke Journal*. 2021; 6 (3): LXXXIX-CXV.
2. Стаховская Л. В., Мельникова Е. В. и др. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Всероссийское общество неврологов, Ассоциация нейрохирургов России, МОО Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов, Общероссийская общественная организация содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России». Диагностика и лечение дисфагии при заболеваниях центральной нервной системы. Клинические рекомендации. М., 2013.  
[Stakhovskaya L. V., Mel'nikova Ye. V. i dr. National Stroke Association, All-Russian Society of Neurologists, Association of Neurosurgeons of Russia, Association of Neuroanesthesiologists and Neuroresuscitators, All-Russian Public Organization for Promoting the Development of Medical Rehabilitation «Union of Rehabilitologists of Russia». Diagnosis and treatment of dysphagia in diseases of the central nervous system. Clinical guidelines. M., 2013.]
3. Jae Seong Shim, Byung-Mo Oh, Tai Ryoan Han. Factors Associated With Compliance With Viscosity-Modified Diet Among Dysphagic Patients. *National Library of Medicine // Ann Rehabil Med*. 2013; 37 (5): 628-632. DOI: 10.5535/arm.2013.37.5.628.
4. Европейская Экономическая Комиссия Организации Объединенных Наций. Подготовка национальных докладов для четвертого цикла обзора и оценки выполнения Мадридского международного плана действий по проблемам старения и Региональной стратегии его осуществления (ММПДПС/PCO) на 2018-2022 гг. Руководство для национальных докладов. Сентябрь 2020 года. [https://unece.org/fileadmin/DAM/pau/age/Review\\_and\\_appraisal/Guidelines\\_for\\_National\\_Reports-final\\_RU.pdf](https://unece.org/fileadmin/DAM/pau/age/Review_and_appraisal/Guidelines_for_National_Reports-final_RU.pdf).  
[United Nations Economic Commission for Europe. Preparation of national reports for the fourth cycle of the review and appraisal of the implementation of the Madrid International Plan of Action on Ageing and the Regional Implementation Strategy (MIPAA/RIS) 2018-2022. Guidelines for national reports. September 2020.. [https://unece.org/fileadmin/DAM/pau/age/Review\\_and\\_appraisal/Guidelines\\_for\\_National\\_Reports-final\\_RU.pdf](https://unece.org/fileadmin/DAM/pau/age/Review_and_appraisal/Guidelines_for_National_Reports-final_RU.pdf)]
5. Белкин А. А., Ершов В. И., Иванова Г. Е. Нарушение глотания при неотложных состояниях — постэкстубационная дисфагия //

- Анестезиология и реаниматология. 2018; (4): 76-82.
- [Belkin A. A., Yershov V. I., Ivanova G. Ye. Swallowing disorders in emergency conditions — post-extubation dysphagia // Anesteziologiya i reanimatologiya. 2018; (4): 76-82.]
6. Петриков С. С., Солодов А. А. Диагностика и лечение нейрогенной дисфагии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения // Неврология и ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 1: 21-27. DOI: 10.26442/2414-357X\_2018.1.21-27.
- [Petrikov S. S., Solodov A. A. Diagnosis and treatment of neurogenic dysphagia in patients with acute cerebrovascular accident // Nevrologiya i revmatologiya (Pril. k zhurn. Consilium Medicum). 2018; 1: 21-27. DOI: 10.26442/2414-357X\_2018.1.21-27.]
7. Авдюнина И. А., Гречко А. В., Бруно Е. В. Основные принципы организации трапезы больных с нейрогенной дисфагией // Consilium Medicum. 2016; 18 (2.1): 53-58.
- [Avdyunina I. A., Grechko A. V., Bruno Ye. V. Basic principles of organizing a meal in patients with neurogenic dysphagia // Consilium Medicum. 2016; 18 (2.1): 53-58. (In Russ.)]
8. Система долговременного ухода: определение потребности и объема социально-бытовой помощи и ухода для граждан 65 лет и старше дефицитом самообслуживания. Методические рекомендации Часть 1. Социально-бытовая помощь и уход. [https://rgnkc.ru/images/pdf\\_documets/Uhod\\_2018.pdf](https://rgnkc.ru/images/pdf_documets/Uhod_2018.pdf).
- [Long-term care system: determining the need and amount of social assistance and care for citizens aged 65 and older with a self-service deficit. Guidelines. Part 1. Social assistance and care. [https://rgnkc.ru/images/pdf\\_documets/Uhod\\_2018.pdf](https://rgnkc.ru/images/pdf_documets/Uhod_2018.pdf).]
9. Уклонская Д. В., Косова Е. В., Неклюдова М. В., Решетов Д. Н., Уклонская А. А. Некоторые аспекты комплексной реабилитации пациентов с приобретенными дефектами и деформациями орофарингеальной зоны // Бюллетень сибирской медицины. 2020; 19 (3): 95-100. <https://doi.org:10.20538/1682-0363-2020-3-95-100>.
- [Uklonskaya D. V., Kosova Ye. V., Neklyudova M. V., Reshetov D. N., Uklonskaya A. A. Some aspects of complex rehabilitation of patients with acquired defects and deformities of the oropharyngeal zone. // Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2020; 19 (3): 95-100. <https://doi.org:10.20538/1682-0363-2020-3-95-100>.]
10. Дисфагия у детей и взрослых. Логопедические технологии. Коллективная монография / Под ред. Орловой О. С. М.: Логомаг, 2020.
- [Dysphagia in children and adults. Logopedic technologies. Collective monograph / Pod red. Orlovoy O. S. M.: Logomag, 2020.]
11. Дисфагия. Диагностика и восстановление глотания / Под ред. Ванчаковой Н. П. СПб: Человек, 2022.
- [Dysphagia. Diagnosis and recovery of swallowing / Pod red. Vanchakovoy N. P. SPb: Chelovek, 2022.]
12. Сестринский протокол: оценка состояния питания и синдром мальнутриции // Российский журнал гериатрической медицины. 2020; 1: 93-97. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-93-97.
- [Nursing protocol: assessment of nutritional status and malnutrition syndrome // Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny. 2020; 1: 93-97. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-93-97.]
13. Гершун Е. В., Рудометова Ю. Ю., Москалева В. В. Разбор клинического случая пациента с нейрогенной дисфагией (подострая стадия). Текст научной статьи по специальности «Consilium medicum». 2017.
- [Gershun Ye. V., Rudometova Yu. Yu., Moskaeva V. V. Analysis of a clinical case of a patient with neurogenic dysphagia (subacute stage). Tekst nauchnoy stat'i po spetsial'nosti «Consilium medicum». 2017.]
- Сведения об авторах:**
- Ларина Ольга Данииловна**, логопед, нейропсихолог, доцент кафедры логопедии института Детства Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский педагогический государственный университет; 119991, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, 1, стр. 1; старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства России; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; [oldanlar@gmail.com](mailto:oldanlar@gmail.com)
- Рудометова Юлия Юрьевна**, аспирант кафедры логопедии института Детства Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский педагогический государственный университет; 119991, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, 1, стр. 1; логопед Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы; 109240, Москва, ул. Яузская, 11; [yuliayurievna@mail.ru](mailto:yuliayurievna@mail.ru)
- Новикова Татьяна Валериановна**, медицинский менеджер направления интенсивной терапии и неврологии, Медицинский отдел Департамента специализированного питания Danone CIS; 143421, Россия, Московская область, Красногорский район, Новорижское шоссе 26 км, БЦ «Рига Ленд», блок В; [tatyana.novikova@danone.com](mailto:tatyana.novikova@danone.com)
- Information about the authors:**
- Olga D. Larina**, speech therapist, neuropsychologist, Associate Professor of the Department of Speech Therapy at the Childhood Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Moscow State Pedagogical University; 1 b. 1 Malaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia; Senior Researcher of the Federal State Budgetary Institution Federal Center for Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 1 b. 10 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia; [oldanlar@gmail.com](mailto:oldanlar@gmail.com)
- Yulia Yu. Rudometova**, PhD student of the Department of Speech Therapy at the Childhood Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Moscow State Pedagogical University; 1 b. 1 Malaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia; speech therapist of the State Budgetary Healthcare Institution I. V. Davydovsky City Clinical Hospital of the Moscow Department of Yauzskaya str., Moscow, 109240, Russia; [yuliayurievna@mail.ru](mailto:yuliayurievna@mail.ru)
- Tatiana V. Novikova**, M.D., Adult Medical Manager Critical Care & Neurology Danone Specialized Nutrition CIS, Nutricia Advanced LLC; block B BC Riga Land, 26 km Novorizhskoe highway, Krasnogorsky district, MR, 143421, Russia; [tatyana.novikova@danone.com](mailto:tatyana.novikova@danone.com)
- Поступила/Received 02.06.2022**  
**Принята в печать/Accepted 04.06.2022**

## Дефицит железа и иммунитет: что нового в третьем десятилетии 21 века? Уникальные возможности ферроцерона

К. А. Лыткина, ORCID: 0000-0001-9647-7492, Lytkina.k@mail.ru

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Госпиталь ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения г. Москвы; 129336, Россия, Москва, ул. Стартовая, 4

**Резюме.** Несмотря на очевидный прогресс в медицине и бурное развитие фармакологии, железодефицитная анемия в XXI веке стала одной из неинфекционных пандемий. А латентный дефицит железа — сидеропения, по оценкам ВОЗ, сегодня имеется у каждого второго-третьего человека на Земле. Причем последствия дефицита железа и осложнения этого состояния испытывают люди всех возрастных категорий и социальных групп, эта проблема уже давно не ассоциируется с низким социальным статусом и недостаточным статусом питания, являясь своего рода парадоксом цивилизации. Столь широким распространением железодефицитных состояний у современных людей во многом объясняется беспрецедентный масштаб пандемии COVID-19, многообразие клинических форм, осложнений и последствий инфекции, поскольку железо является незаменимым элементом для функционирования иммунной системы — главной защитницы организма от внешних и внутренних врагов. Настоящая статья дает новые, расширенные представления о роли железа как одного из иммуномодулирующих факторов (и тем самым — новый вектор для применения железа в профилактике и лечении иммунодефицитных состояний). В данной статье описаны группы риска по развитию дефицита железа, рассказывается о современных критериях его диагностики и раскрывается потенциал уникального соединения двухвалентного железа — ферроцерона, являющегося оптимальным для восстановления и поддержания иммунитета в современных реалиях.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, COVID-19, ферроцерон, иммунитет.

**Для цитирования:** Лыткина К. А. Дефицит железа и иммунитет: что нового в третьем десятилетии 21 века? Уникальные возможности ферроцерона // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 70-76. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.013

## Iron deficiency and immunity: what's new in the third decade of the 21st century? The unique capabilities of ferrociron

Karine A. Lytkina, ORCID: 0000-0001-9647-7492, Lytkina.k@mail.ru

State Budgetary Healthcare Institution War Veterans Hospital No. 3 of the Moscow Department of Healthcare; 4 Startovaya str., Moscow, 129336, Russia

**Abstract.** Despite the obvious progress in medicine and the rapid development of pharmacology, iron-deficiency anemia in the XXI century has become one of the non-infectious pandemics, according to World Health Organization estimates, every second or third person on Earth has latent iron deficiency — sideropenia. Moreover, the consequences of iron deficiency and the complications of this condition are experienced by people of all age categories and social groups, this problem has long been not associated with low social status and insufficient nutritional status, being a paradox of civilization. The unprecedented scale of the COVID-19 pandemic, the variety of clinical forms, complications and the consequences of the infection is explained among other things, by a wide spread of iron deficiency conditions in modern people, since iron is an indispensable element for the functioning of the immune system — the main defender of human body. This article provides new, expanded ideas about the role of iron as one of the immunomodulatory factors (and thus a new vector for use of iron in the prevention and treatment of immunodeficiency states). This article describes the risk groups for the development of iron deficiency, describes the modern criteria for its diagnosis and reveals the potential of a unique compound of divalent iron — ferrociron, which is optimal for restoring and maintaining immunity in modern realities.

**Keywords:** iron deficiency anemia, COVID-19, ferrociron, immunity.

**For citation:** Lytkina K. A. Iron deficiency and immunity: what's new in the third decade of the 21st century? The unique capabilities of ferrociron // Lechaschi Vrach. 2022; 5-6 (25): 70-76. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.013

**П**о признанию многих ученых, работа с иммунитетом на глобальном и индивидуальном уровне сегодня является первостепенной задачей, поскольку ВОЗ прогнозирует человечеству еще не одну встречу с новыми вирусами.

Именно индивидуальный иммунный статус определяет устойчивость к инфекциям, их тяжесть и исход. Збота о здоровье в целом и иммунной системе в частности становится зоной ответственности каждого человека. Очевидно, что от специалистов здравоохранения требуется реорганизация всей системы медицинской помощи населению, смещение акцента на профилактику заболеваний, которая должна начинаться еще на этапе планирования ребенка и продолжаться на протяжении всей жизни человека.

### Дефицит железа и «феномен ковида»

Во время пандемии COVID-19 в мире было начато множество научных и клинических исследований. Более двух лет медицинские эксперты ищут объяснение, почему одни пациенты переносят коронавирусную инфекцию легко и даже бессимптомно, в то время как у других возникает массивная воспалительная реакция с поражением многих органов и систем и длительным постковидным синдромом. В научной литературе появляется все больше публикаций, раскрывающих взаимосвязь «железного» и иммунного статуса пациентов.

Безусловно, непосредственная связь качественной иммунной защиты с уровнем железа известна давно. Железо является переносчиком кислорода, обеспечивающего дыхание и питание всех клеток. Если человек по каким-то причинам недополучает железо, в организме возникает кислородный дефицит. Нарушается работа многих органов и систем, в том числе иммунной.

К сожалению, имеющийся дефицит железа и его роль в развитии таких состояний, как бесплодие, ожирение, хроническая усталость, дефицит и слабость мышечной массы — саркопения, часто не оцениваются должным образом [1].

Исследования, проведенные в мире во время пандемии COVID-19, показали, что при недостатке железа в организме снижается синтез молекул неспецифической иммунной защиты, фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, пролиферации Т-лимфоцитов и выработки В-лимфоцитами антител, увеличиваются активность перекисного окисления липидов и повреждение тканей. Следовательно, именно железодефицитная анемия (ЖДА) оказывает определенное влияние на гуморальное, клеточное и неспецифическое звенья иммунитета, играющие важную роль в реакции на патоген [2].

Специалистами высказывается мнение и о том, что метаболизм железа и анемия играют важную роль в развитии цитокинового шторма и полиорганной дисфункции при инфекции SARS-CoV-2. По сравнению с умеренным, при тяжелом течении заболевания у больных COVID-19 изначально выявлялись более низкие показатели гемоглобина.

Отмечено, что пациенты с анемией во время коронавирусной инфекции испытывают более выраженную кислородную недостаточность и чаще нуждаются в инвазивной вентиляции легких. На фоне сниженного гемоглобина дольше сохраняются постковидные нарушения [3].

Другие недавние исследования продемонстрировали тесную связь железа с адаптивным иммунитетом. Именно железо во многом определяет качество иммунной памяти человека, то есть способность иммунных клеток помнить, распознавать и вовремя уничтожать вирусы и таким путем осуществлять защиту от повторных заражений [4].

Кроме того, от уровня железа зависит и эффективность вакцинации от COVID-19 [5]. Безусловно, вакцины защищают от более тяжелого течения коронавирусной инфекции. Уровень защитных антител после иммунизации остается высоким около трех-четырех месяцев, а потом начинает снижаться. Но даже при падении уровня антител остается более стойкий клеточный иммунитет. При попадании вируса в организм лимфоциты и клетки-киллеры дают возбудителю отпор, и заболевание либо не развивается совсем, либо протекает в легкой форме.

Но что при этом важно: дольше живут именно те иммунные клетки, которые получили в момент своей активации достаточно железа. И наоборот: при низком уровне железа болезнь развивается в полную силу, вирус дольше не покидает организм и вызывает больше осложнений. Таким образом, нормальный уровень железа обеспечивает человеку лучший адаптивный иммунитет.

### Дефицит железа: группы риска

Для человека главным источником железа являются продукты питания и биологические активные добавки к пище, недостатка в которых в современном мире нет. Почему же тогда железодефицитные состояния так распространены?

Традиционная ЖДА возникает при избыточной потере железа, его недостаточном поступлении с пищей или повышенном расходе. Типичными примерами избыточной потери железа являются обильные менструации и долгие послеродовые выделения крови у женщин, частое донорство, травмы и операции, а также пусть не обильная, но повторяющаяся кровопотеря при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, геморрое, полипах кишечника [6].

Каждое из этих состояний требует не только грамотного основного лечения, но и обязательной добавки железа в рацион в виде тех или иных препаратов.

Недостаточное поступление железа с пищей происходит при соблюдении вегетарианских диет и религиозных постов. А повышенный расход железа наблюдается во время активного роста у подростков, при беременности и лактации у женщин, при интенсивных физических, умственных нагрузках и стрессах у представителей обоих полов. Во всех подобных ситуациях прием железосодержащих добавок позволяет предупредить анемию, гипоксию, иммунные, когнитивные и гормональные нарушения [7].

### Латентный дефицит железа

Гораздо сложнее складывается ситуация с маскированной анемией, которая развивается при нарушении всасывания железа. Даже регулярно поступая в организм, этот металл по неким причинам может полноценно не усваиваться [7].

Во-первых, всасывание железа всегда нарушается при заболеваниях системы пищеварения — гастрите, дуодените, болезнях печени, дисбиозе кишечника, язвенном колите, гельминтозах. Усвоение микроэлемента также страдает после бариатрических операций на желудке и кишечнике.

Во-вторых, эффективность усвоения железа зависит от компонентов пищи. Некоторые из них улучшают его всасывание, например, белковая пища, фруктоза, аскорбиновая кислота, в то время как другие (соль, молочные продукты, клетчатка) могут препятствовать данному процессу. Железо не усваивается при дефиците витамина D, омега-3 кислот, половых гормонов.

Также существует проблема совместимости лекарств и железосодержащих продуктов и добавок. Так, в антагонизм с железом способны вступать препараты, регулирующие мото-

рику кишечника, энтеросорбенты, антибиотики, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства. Несовместимые лекарства нужно принимать в разное время суток, в противном случае терапия будет неэффективной.

### **Анемия воспаления, или функциональная анемия**

Самой малоизвестной причиной дефицита железа является воспалительный процесс в организме. Речь идет об анемии при хронических заболеваниях, сопровождающей инфекционные, опухолевые и аутоиммунные процессы.

Обмен железа в организме регулирует особый белок, или гормон, — гепсидин, ускоряющий всасывание железа из пищи при его недостатке и обеспечивающий его выработку макрофагами и клетками печени. При избытке железа гепсидин блокирует его перенос и усвоение из пищи, как бы запирая его в депо. У здорового человека эта система регуляции исправно работает, и в организме нет ни дефицита, ни избытка железа. Но все меняется, когда возникает воспаление любой природы — инфекционное или неинфекционное. Дело в том, что упомянутый регулятор железа — гепсидин также является и белком острой фазы воспаления и его уровень начинает расти при острых воспалительных заболеваниях или обострении хронической патологии. В этот момент компенсаторно блокируется усвоение железа в кишечнике. Несмотря на то, что в депо запас железа есть, в кровь оно не поступает и на нужды организма не расходуется. Возникает функциональная анемия, или анемия воспаления.

Даже небольшой недостаток железа затрудняет выздоровление: организму не хватает сил для борьбы, болезнь затягивается, развиваются осложнения. Любое состояние гипоксии — снижения уровня кислорода в крови — создает благоприятные условия для размножения вирусов.

### **Дефицит железа: симптомы и маркеры**

Подкреплением рекомендаций врача при назначении железосодержащих добавок должны служить клинические и лабораторные исследования. Сегодня золотым стандартом оценки «железного статуса» является ферритин, концентрация которого в сыворотке крови позволяет судить даже о скрытом дефиците железа. Персональная норма ферритина пациента складывается из суммы его веса и возраста.

Однако в разгар заболевания ферритин как маркер воспаления повышается, так что его уровень временно не может отражать объективную картину. Тогда оцениваются непосредственно содержание железа в сыворотке крови, а также гемоглобин, гематокрит, число и структура эритроцитов. Если в анализе снижены эритроциты и гемоглобин, значит, железодефицит существует уже давно и в организме успела развиться анемия.

Помимо лабораторных параметров, важны клинические проявления сидеропении, которыми могут быть ранняя седина, «заеды» в уголках губ, изменение формы ногтей, голубой оттенок глазных белков, сухая и бледная кожа, ломкие волосы. При недостатке железа могут наблюдаться извращение вкуса — желание есть мел, песок, лед, сырое мясо, а также потеря обоняния — симптом, который в последнее время чаще связывали с COVID-19, нежели с анемией. О дефиците железа может свидетельствовать и «беспричинный» субфебрилитет.

### **Эффективная терапия. Критерии выбора**

Успех в лечении скрытой и явной анемии напрямую зависит от выбранного врачом препарата. Он должен идеально подходить для конкретного человека и его ситуации. На аптечном рынке сегодня представлено более 30 препаратов железа.

Они отличаются составом и валентностью железа, наличием дополнительных компонентов, а также формой выпуска [8].

Для лечения критического недостатка железа/тяжелой анемии применяются внутривенные формы его препаратов. В амбулаторных и домашних условиях используются препараты двух- и трехвалентного железа в таблетках и растворах для приема внутрь. Для профилактики анемии в группах риска рекомендуются биологически активные добавки и лечебно-профилактическое питание.

Прием большинства пероральных железосодержащих препаратов может сопровождаться побочными реакциями — металлическим привкусом во рту, тошнотой, запорами, окрашиванием зубов в темный цвет. Подобные нежелательные реакции снижают приверженность пациентов лечению.

Препараты двухвалентного железа (сульфат, глюконат, бисглицинат, fumarat железа и другие) имеют низкую стоимость, удобны в применении и доступны без рецепта. Однако их биодоступность низка: организмом усваивается лишь 10-30% микроэлемента, особенно у пациентов с воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Остальное, неабсорбированное железо образует в кишечнике реактивные гидроксильные радикалы, что может приводить к раздражению и оксидативному повреждению слизистых, развитию эрозивно-язвенных поражений и микрокровоизлияний в кишечнике.

Препараты трехвалентного железа (натрия цитрат, гидроксид сахарозный комплекс, гидроксид полимальтозат, ацетил трансферрин, протеин сукциниллат) обладают меньшим числом побочных реакций и лучшей переносимостью. Однако они также способны вызывать нарушение кишечной микрофлоры и раздражение слизистых ЖКТ из-за недостаточной биодоступности.

Проблему усвоения железа и нежелательных реакций отчасти решают препараты нового поколения в форме сукросомального и карбонильного железа, полипептида гемового железа, железо-мальтозного комплекса и лактоферрина. Каждый из перечисленных представителей фармрынка имеет свои преимущества и недостатки, которые чаще всего выявляются опытным путем, методом проб и ошибок.

Кроме того, лечение препаратами железа требует от пациентов «железной дисциплины»: приема в определенное время суток с учетом лекарственных и пищевых взаимодействий. Это также может приводить к низкой комплаентности приема препаратов. Задача врача заключается в том, чтобы подобрать каждому пациенту эффективный и максимально безопасный препарат.

### **Ферроцерон — российское железо**

«Новое — это хорошо забытое старое», — гласит известная поговорка. И действительно, по мнению многих ученых, все лучшие лекарства уже созданы. Нам лишь недостаточно известен их потенциал, на изучение которого сейчас необходимо направить усилия.

Так, в последние несколько десятилетий резко возрос интерес к получению кандидатов в железосодержащие лекарства в форме ферроцена. Ферроцен, являющийся важным представителем металлоорганических соединений, с интересом изучается мировыми учеными с момента его открытия в 1951 г. Его свойства используются в разработке противоопухолевых, противовирусных, антималярийных, антипаразитарных и многих других жизненно важных лекарств.

А самое значимое изобретение в этой области принадлежит советским ученым. Еще в 1969 г. Институтом эле-

ментоорганических соединений Академии наук СССР и Ленинградским институтом гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения СССР на основе ферроцена был создан оригинальный железосодержащий лекарственный препарат ферроцерон — натриевая соль орто-карбоксибензоилферроцена, представляющая собой кристаллический порошок темно-оранжевого цвета, неплавкий, хорошо растворимый в воде, горький на вкус [9].

От других соединений железа его отличает необычная структура, особые физико-химические и фармакокинетические характеристики. Препарат является индивидуальным металлоорганическим соединением с объемной «сэндвичевой» структурой молекулы  $C_{18}H_{15}FeNaO_3$ . Такая структура резко повышает устойчивость соединения в биологических средах. Ферроцерон, по сравнению с другими металлоорганическими соединениями железа, выдерживает без разрушения нагревание до температуры  $470^\circ C$ , устойчив к действию воздуха, горячей концентрированной соляной кислоты и 10%-го водного раствора щелочи. Все это делает его ценной основой различных лекарственных форм [10].

Как известно, для того чтобы железо попало в клетку, оно должно связаться с белком-переносчиком. Железо в форме ферроцерона уже содержит в своей структуре данный белок, что является его несомненным преимуществом перед всеми другими железосодержащими препаратами.

Благодаря своей липофильности и малому размеру молекулы, ферроцерон прекрасно всасывается слизистой оболочкой ЖКТ, не вызывает побочных действий, не является токсичным и не имеет противопоказаний. Препарат применяется внутрь в чистом виде или с фармацевтическими наполнителями.

### Результаты исследований

Экспериментальные и клинические исследования в СССР выявили и подтвердили целый ряд терапевтических свойств ферроцерона. Показано, что препарат имеет состав и структуру, близкую к гемоглобину крови, и, соответственно, высокую гемосовместимость. Препарат стимулирует процессы кроветворения. Быстро улучшает состав крови, повышает уровень гемоглобина. Обладает ярко выраженными иммуностимулирующими, анти-вирусными и противоопухолевыми эффектами, благодаря чему может применяться при лечении вирусных, онкологических заболеваний и различных иммунодефицитов [11].

В СССР ферроцерон был внедрен в клиническую практику для лечения заболеваний, вызванных дефицитом железа в организме, например, ЖДА различной этиологии, озоны, пародонтоза.

Первичные экспериментальные исследования ферроцерона проводились на животных в стенах Ленинградского института гематологии и переливания крови. Для опыта были взяты собаки и кролики с анемией, спровоцированной кровопусканием и лучевым воздействием. В обоих случаях лечение ферроцероном из расчета 15 мг/кг приводило к повышению уровня гемоглобина и числа эритроцитов, причем у большинства подопытных животных эти параметры продолжали увеличиваться и после окончания терапевтического курса.

Исследования продемонстрировали антианемические свойства ферроцерона при отсутствии у него токсического действия. Железо в данной форме легко усваивается и откладывается в депо, после чего постепенно расходуется для синтеза гемоглобина [12].

### Применение в гематологии

Изучение терапевтических эффектов ферроцерона проводилось также в московском Центральном институте гемато-

логии и переливания крови, ленинградском Центральном институте усовершенствования врачей на кафедрах клинической лабораторной диагностики и 3-й терапии, в Белорусском научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови, в Курском государственном медицинском институте, Ленинградском педиатрическом институте и отоларингологических отделениях при больнице им. Куйбышева.

Лечебная эффективность была изучена на 600 пациентах, 500 из которых имели ЖДА и 100 страдали озоной — тяжелым заболеванием носоглотки. Препарат назначали внутрь по одной таблетке три раза в день через 15–20 минут после еды курсом от 20 до 30 дней. В результате лечения у всех больных анемией улучшалось общее состояние, появлялся аппетит, уменьшались трофические изменения со стороны ногтей, исчезали слабость, головокружение и учащенное сердцебиение. Анализ периферической крови показал увеличение уровня гемоглобина и количества эритроцитов, которые у большинства пациентов достигали нормальной величины на 21–25 день. Увеличивалось также число ретикулоцитов, что является тонким и чрезвычайно надежным показателем функциональной деятельности костного мозга. У большинства больных железо сыворотки, резко пониженное до начала лечения (в среднем  $62 \pm 1,8\%$ ), достигало нормальной величины (80–110%) [13].

С профилактической целью ферроцерон получали беременные с легкими формами анемии и без нее [14]. Курс лечения составлял по одной таблетке два раза в день в течение 15 дней. При этом содержание гемоглобина увеличилось на 1,3–1,66%, а число эритроцитов — на 400 000–600 000. У тяжелобольных гемоглобин увеличился на 2,16–4,66%, а число эритроцитов — на 180 000–1 100 000. Содержание железа в плазме возросло на 14–33%.

Для стимуляции восстановительных реакций со стороны красной крови ферроцерон также давали донорам по одной таблетке сразу после взятия крови, а затем по одной таблетке два раза в день после еды в течение 10 дней. Как правило, после приема препарата у доноров не наблюдалось обычного при сдаче крови падения уровня гемоглобина, количества эритроцитов и содержания сывороточного железа. Когда же показатели красной крови снижались, это было менее выражено, чем у контрольной группы доноров [15].

### Применение в отоларингологии

Другой областью применения ферроцерона является озоны — тяжелое заболевание носоглотки, сопровождающееся сильным неприятным запахом. Этиология этого заболевания окончательно не установлена, однако в последние годы в литературе появились данные о том, что в его патогенезе определенную роль играет железодефицит.

В отоларингологическом отделении больницы им. Куйбышева в Ленинграде был изучен обмен железа у больных озоной и проведено лечение железосодержащими препаратами. Исследование показало, что у большинства пациентов при отсутствии явных проявлений анемии отмечалось низкое содержание железа в сыворотке крови (50–60%). В процессе лечения больные получали ферроцерон по одной таблетке три раза в день в течение 20 дней и более в зависимости от тяжести заболевания. После курса терапии содержание железа в сыворотке крови у всех возрастало. Одновременно с этим отмечалось резкое клиническое улучшение: исчезали корки в носу, значительно улучшалась секреторная функция слизистой оболочки носа, у части больных появилось обоняние. У пациентов, получавших другие препараты железа,

например гемостимулин, показатели крови оказались ниже и чаще случались рецидивы заболевания.

### Использование в стоматологии

Некоторые больные озенной одновременно страдали пародонтозом, в лечении которого ферроцерон также продемонстрировал хороший результат [16]. Под наблюдением в одной из стоматологических поликлиник Москвы находились 85 больных пародонтозом с длительностью заболевания от двух до десяти лет. Из них 50 пациентов ранее уже проходили различные курсы терапии с недостаточным результатом. У всех больных определялись патологические десневые карманы с выделением гнойного экссудата и отмечалась подвижность зубов I-III степени.

Для лечения пациентов с пародонтозом ферроцерон применялся внутрь в виде таблеток по 0,3 г три раза в день в течение 20 дней. В некоторых случаях курс лечения был продлен. У большинства больных по истечении 1,5 лет отмечалось улучшение состояния десневого края, исчезли воспалительные явления в тканях пародонта, отсутствовали патологические десневые карманы и гноетечение, уменьшилась подвижность зубов. У некоторых больных ремиссия длилась 6-7 месяцев, а при появлении кровотечения был проведен повторный курс лечения. Таким образом, был сделан вывод, что ферроцерон способен оказывать положительный эффект в тех случаях, когда известные способы лечения пародонтоза нерезультативны.

### А что в педиатрии?

У детей раннего возраста оценивалась эффективность ферроцерона в сиропе шиповника. При этом анализировались не только непосредственные, но и отдаленные результаты лечения.

Для изучения антианемического действия данной комбинации были обследованы 195 детей от 3 месяцев до 3 лет с ЖДА разной степени тяжести. Контрольную группу составили 24 ребенка того же возраста, среди которых анемия отмечалась у 170 детей от 3 месяцев до 2 лет.

При поступлении в клинику у детей выявлялись характерные признаки анемии: задержка физического и психомоторного развития, общая вялость и сонливость, снижение аппетита, рвота, срыгивание, бледность слизистых оболочек и кожи, сухость кожи и волос, извращение вкуса, «лаковый язык» и «заеды», симптомы поражения центральной нервной системы в виде перепадов настроения и плаксивости, а также нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Из анамнеза установлено, что около 80% обследованных детей относились к часто болеющим ОРВИ. Также была выявлена связь анемии у детей с кровопотерями у их матерей, железодефицитом, токсикозом и инфекциями во время беременности.

Всех детей лечили препаратами железа, при этом 42 ребенка получали лактат железа, 48 — сироп алоэ с железом, 45 — Феррум Лек, 60 — ферроцерон в сиропе шиповника. И именно комбинация с ферроцероном показала наиболее высокий и стойкий антианемический эффект по сравнению с другими железосодержащими препаратами. Ферроцерон в сиропе шиповника дает повышение гемоглобина в 1,5 раза и более чем вдвое увеличивает его среднесуточный прирост, причем уже к концу первой недели лечения приводит к нормализации эритроцитарного баланса и показателей обмена железа. Так что композиция ферроцерона в сиропе шиповника, применяемая в качестве железосодержащего препарата при лечении анемии у детей, оказалась высокоэффективным средством без побочных действий.

### Перспективы в онкологии

В XXI веке частота онкологических заболеваний во всех странах продолжает возрастать. В мире происходит непрерывный поиск новых высокоэффективных и низкотоксичных препаратов с широким диапазоном действия.

Как известно, опухолевые клетки отличаются от здоровых рядом биологических особенностей. Они способны к неограниченному делению, инвазии в здоровые ткани, миграции по лимфогенным и гематогенным путям и метастазированию. Оказалось, у ферроцена и его производных, в частности ферроцерона, есть значительный противоопухолевый потенциал. Его изучением российские и зарубежные ученые занимаются с 1970-х годов прошлого века.

У ферроценов было выявлено несколько механизмов противоопухолевой активности. Одним из них является особый путь взаимодействия с плазматической мембраной клеток. Как показали эксперименты на животных, производные ферроцена способны не только легко проходить через мембранные структуры, но и удерживаться там, что может приводить к определенным биохимическим событиям, вызывать неспецифическую активацию нейтрофилов и макрофагов, специально настроенных на лизис опухолевых клеток.

Другой неспецифический эффект ферроценов связан с их способностью вызывать деполяризацию внутренней мембраны митохондрий, что приводит к снижению энергообеспечения и метаболической активности опухолевых клеток. Так как агрессивные опухолевые клетки метаболически более активны, чем нормальные, развивающийся энергодефицит может привести к торможению их роста. Нарушение целостности мембран запускает гибель митохондрий и процесс апоптоза.

Еще одним возможным механизмом противоопухолевого эффекта ферроценов и ферроцерона является подавление активности теломеразы. Известно, что при каждом делении клетки ее ДНК укорачивается, что ограничивает дальнейшее число клеточных делений. Эти события происходят на концевых участках хромосом — теломерах. Активная работа фермента теломеразы позволяет раковым клеткам сохранять длину теломер и сдерживает механизм апоптоза.

Если заблокировать фермент теломеразу, то укорочению теломер ничто не помешает, в результате чего раковые клетки начнут погибать. Уже имеющиеся в онкологии препараты — ингибиторы теломераз обладают высокой токсичностью, в то время как производные ферроцена работают без серьезных нежелательных реакций. Так что вполне возможно, что в недалеком будущем мы получим новый класс малотоксичных противоопухолевых препаратов для лечения и профилактики рака.

### Ферроцерон: второе рождение

К сожалению, в связи с технологическими и экономическими сложностями производството широко использовавшегося в СССР препарата со столь многочисленными преимуществами прекратилось. Но уже в постсоветской России его синтез возродила команда молодых ученых инновационного центра «Сколково». Ее усилиями была разработана совершенно новая методика каталитического синтеза, использование которой в промышленных масштабах позволяет получать высококачественный и экологически чистый продукт.

Далее ведущими специалистами был создан и запатентован состав нового парафармацевтического средства на основе ферроцерона (натриевой соли ортокарбоксибензоилферроцена) и комплекса терапевтически активных доз растительных соединений под названием «Ферран Плюс». Вместе они

образуют синергетическую композицию с широким спектром действия на организм, включая иммуномодулирующую, противовирусную и противоопухолевую активность. После усовершенствования формулы новая биологически активная добавка с ферроцероном получила торговое наименование DAST, под которым зарегистрирована и реализуется на российском фармацевтическом рынке.

В состав формулы DAST, помимо ферроцерона, входят высокоактивные фитосоединения — андрографолид, глицирризин, птеростильбен, эффективность которых подтверждена многочисленными научными исследованиями и реальной практикой. Соединение под названием «андрографолид» было выделено из растения андрографис метельчатый, или индийской эхинацеи. Это вещество прославилось более ста лет назад в борьбе с испанкой — самой разрушительной пандемией гриппа XX века. А сегодня опубликовано уже более двух тысяч статей о его многочисленных полезных свойствах. Установлено, что андрографолид обладает противовирусной, антимикробной, противовоспалительной, иммуномодулирующей, антипаразитарной активностью. Способен препятствовать развитию опухолей, сахарного диабета, атеросклероза. Защищает клетки нервной системы и печени от воспаления и разрушения.

Доказана способность андрографолида подавлять активность ВИЧ-инфекции, вирусов гриппа, простого герпеса, вируса Эпштейна — Барр, лихорадки Денге, гепатита, вируса папилломы человека, золотистого стафилококка, синегнойной палочки и других патогенных бактерий. А в 2020–2021 гг. появились данные о том, что данный растительный экстракт способен подавлять размножение вируса *SARS-CoV-2* и уменьшать масштабы воспаления при данной инфекции.

Второй компонент комплекса DAST — глицирризин является основным действующим веществом солодки, всемирно известного целебного многолетнего растения. Корень и экстракты солодки используют с древних времен при лечении расстройств дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем.

Солодка славится своим отхаркивающим действием, способностью устранять застойные явления в органах дыхания. Помогает заживлению язв желудка и двенадцатиперстной кишки за счет усиления выработки защитной слизи и уничтожения микроба хеликобактер пилори. Благодаря антиоксидантной и противовоспалительной активности солодка предупреждает нейродегенеративные заболевания, в частности болезнь Альцгеймера.

Глицирризин напрямую подавляет рост ДНК- и РНК-вирусов в клетках. В исследованиях подтверждена его активность против вирусов гриппа А, гепатитов В и С, вируса простого герпеса, вируса Эпштейна — Барр, ВИЧ-инфекции, вируса везикулярного стоматита, коронавирусов, включая *SARS-CoV* и возбудителя текущей пандемии — *SARS-CoV-2*.

Также целебный экстракт стимулирует выработку иммунных белков, которые естественным образом уничтожают вирусы. Снижает активность свободных радикалов, ускоряющих старение и гибель клеток.

Третий компонент формулы DAST — птеростильбен — по праву признан «старшим братом» ресвератрола, природного антиоксиданта и ангиопротектора, который содержится в красном винограде и красном вине.

Это уникальное биоактивное соединение найдено в чернике и растениях вида птерокарпус. Во всех исследованиях оно продемонстрировало те же уникальные свойства, что и ресвератрол, и даже по ряду позиций, в том числе биодоступности, превзошло их. Птеростильбен способен регулировать процессы

жизнедеятельности клеток так, чтобы те могли выживать даже в самых неблагоприятных условиях — при нехватке питательных веществ, гипоксии, стрессе, накоплении ДНК-повреждений.

Кроме того, это соединение является сильным иммуностимулятором. Оно активирует выработку Т-лимфоцитов, которые обеспечивают первую линию защиты от вирусов и бактерий на слизистых оболочках.

В медицинской литературе приводятся данные об активности птеростильбена в отношении множества вирусов — ВИЧ, вирусов гриппа, возбудителя ближневосточного респираторного синдрома MERS, вируса Эпштейна — Барр, цитомегаловируса, энтеровирусов, вирусов простого герпеса, респираторно-синтициальной инфекции и коронавирусов, в том числе *SARS-CoV-2*.

Ферроцерон как источник легкоусваиваемого железа в составе DAST обладает иммуномодулирующим и антианемическим действием. Дотация железа улучшает выработку и функции иммунных клеток и, как следствие, повышает защиту от различных инфекций и пролиферативных процессов, образования атипичных клеток, неоплазий. Прием ферроцерона в составе комплекса DAST помогает поддерживать уровень гемоглобина, устранять слабость, головокружение, повышать уровень энергии и качество жизни.

Курсовой прием комплекса для повышения иммунитета DAST с ферроцероном рекомендуется взрослым людям для укрепления иммунитета при повышенных физических и умственных нагрузках; восстановления после продолжительных или тяжело протекающих заболеваний, в том числе инфекционных; при неполноценном и несбалансированном питании, в том числе во время соблюдения ограничительных диет; при частой смене климата и часовых поясов, во время стрессовых ситуаций. Противопоказаниями к применению являются индивидуальная непереносимость компонентов, беременность и период лактации, избыток железа в организме, детский возраст.

Согласно результатам многочисленных исследований, железо как незаменимый микроэлемент для жизни человека обеспечивает не только питание и дыхание всех клеток организма, но и выступает в качестве мощного иммуномодулирующего фактора, повышающего устойчивость к разного рода инфекциям и канцерогенам. Железо в форме ферроцерона, дополненное сильными биостимуляторами в составе формулы российского комплекса DAST, способно оказать эффективную поддержку иммунной системе в современных реалиях жизни. В условиях импортозамещения новая разработка российских ученых приобретает особый стратегический смысл. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Абдулкадыров К. М., Белякова Т. А., Адрианова Г. Биохимическая и гистохимическая оценки баланса железа у больных железодефицитной анемией // Казанский медицинский журнал. 1982; 63 (2): 40–42. [Abdulkadyrov K. M., Belyakova T. A., Adrianova G. Biochemical and histochemical assessment of iron balance in patients with iron deficiency anemia // Kazanskii meditsinskii zhurnal. 1982; 63 (2): 40–42.]
2. Bassi V., Apuzzi V., Calderaro F., Piroddi M. Successful Treatment of Iron Deficiency Anemia with Ferric Carboxymaltose in an Elderly Patient with Multiple Comorbidities and COVID-19 // Cureus. 2021; 13 (8): e16997. DOI: 10.7759/cureus.16997. eCollection 2021 Aug.
3. Bergamaschi G., Borrelli de Andreis F., Aronico N. et al. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance // Clin. Exp. Med. 2021; 21 (2): 239–246. DOI: 10.1007/s10238-020-00679-4. Epub 2021 Jan 8.

4. Augustine L. F., Mullapudi V., Subramanian S. et al. Infection-iron interaction during COVID-19 pandemic: Time to re-design iron supplementation programs // Kulkarni B. Med Hypotheses. 2020; 143: 110173. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110173. Epub 2020 Aug 10.
5. Drakesmith H., Pasricha S. R., Cabantchik I., et al. Vaccine efficacy and iron deficiency: an intertwined pair? // Lancet Haematol. 2021; 8 (9): e666-e669. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00201-5.
6. Fairhurst E., Dale T. L., Ridge B. D. The biochemical responses to a sustained release preparation of oral iron by women with low iron status // Br. J. Clin. Pract. 1981; 35 (3): 110-115.
7. Toros K. A review of iron deficiency and replacement // Ther. Hung. 1991; 39 (2): 71-74.
8. Круглов Д. С. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения железодефицитных состояний // Научное обозрение. Медицинские науки. 2017; 4: 26-41.  
[Kruglov D. S. Medicines used for the prevention and treatment of iron deficiency conditions // Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki. 2017; 4: 26-41.]
9. Биометаллоорганическая химия / Под ред. Ж. Жауэна; пер. с англ. М.: Бинум. Лаборатория знаний, 2009. С. 272-280.  
[Biometalloorganic chemistry / Edited by J. Jauen; translated from English by M.: Binom. Laboratoriya znaniy, 2009. Pp. 272-280.]
10. Методы элементоорганической химии. Железоорганические соединения / Под ред. А. Н. Несмеянова, К. А. Кочешкова. М.: Наука, 1983. 544 с.  
[Methods of organoelement chemistry. Iron-organic compounds / Edited by A. N. Nesmeyanov, K. A. Kocheshkov. M.: Nauka, 1983. 544 p.]
11. Абдулкадыров К. М., Белякова Т. А., Адрианова Г. Лечение железодефицитной анемии и профилактика ее рецидивов отечественными железосодержащими препаратами // Клин. Медицина. 1980; 4: 61-66.  
[Abdulkadyrov K. M., Belyakova T. A., Adrianova G. Treatment of iron deficiency anemia and prevention of its recurrence with domestic iron-containing preparations // Klin. meditsina. 1980; 4: 61-66.]
12. Белякова Т. А., Лешчев Л. С. Использование ферроцерона для лечения железодефицитной анемии // Тер. Архив. 1975; 47 (6): 115-119.  
[Belyakova T. A., Leshchev L. S. The use of ferrocerone for the treatment of iron deficiency anemia // Ter. arkhiv. 1975; 47 (6): 115-119.]
13. Митерев Ю. Г., Воронина Л. Н. Лечение и профилактика железодефицитных анемий // Клин. Мед. 1989; 8: 120-123.  
[Miterev Yu. G., Voronina L. N. Treatment and prevention of iron deficiency anemia // Klin. med. 1989; 8: 120-123.]
14. Митерев Ю. Г., Валова Г. М., Замчий А. А. Профилактика и лечение железодефицитной анемии беременных / Анемия и анемические синдромы. Уфа, 1991, 99-101.  
[Miterev Yu. G., Valova G. M., Zamchiy A. A. Prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women / Anemia and anemicheskie sindromy. Ufa, 1991, 99-101.]
15. Орлова Т. А., Киселев Р. К. Измерения запасов железа в различных видах повседневной деятельности // Космос БиолАвиакосм. Мед. 1989; 23 (6): 77-81.  
[Orlova T. A., Kiselev R. K. Measurements of iron reserves in various types of everyday activities // Kosmos Biol Aviakosm. Med. 1989; 23 (6): 77-81.]
16. Кирюхина С. А., Мельникова А. В. Применение ферроцерона в общем лечении пародонтоза // Стоматология. 1977; 56 (3): 10-14.  
[Kiryukhina S. A., Melnikova A. V. The use of ferroceron in the general treatment of periodontal disease // Stomatologiya. 1977; 56 (3): 10-14.]

## Сведения об авторе:

**Лыткина Каринэ Арнольдовна**, к.м.н., ревматолог высшей квалификационной категории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Госпиталь ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения г. Москвы; 129336, Россия, Москва, ул. Стартовая, 4; Lytkina.k@mail.ru

## Information about the author:

**Karine A. Lytkina**, MD, rheumatologist of the highest qualification category of the State Budgetary Healthcare Institution «War Veterans Hospital # 3 of the Moscow Department of Healthcare»; 4 Startovaya str., Moscow, 129336, Russia; Lytkina.k@mail.ru

Поступила/Received 24.05.2022

Принята в печать/Accepted 26.05.2022

# Патогенез диареи у пациентов с COVID-19 и подходы к терапии

Е. А. Лялюкова, ORCID: 0000-0003-4878-0838, lyalykova@rambler.ru

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

**Резюме.** Диарея наблюдается у значительной части пациентов с инфекцией, вызванной вирусом *SARS-CoV-2*, как в острую фазу, так и в постковидном периоде. Цель данного обзора — представить современные данные об эпидемиологии и патогенезе диареи у пациентов с COVID-19, о терапевтических и профилактических мероприятиях у больных в острую фазу и постковидном периоде. Поражение кишечника, связанное с COVID-19, часто является многофакторным и может быть обусловлено прямым цитопатическим действием на эпителий желудочно-кишечного тракта, иммуноопосредованным поражением, ишемическим/гипоксическим повреждением, а также нарушением микробного пейзажа кишечника или развитием *C. difficile*-ассоциированного колита, побочным эффектом ряда препаратов, применяемых для лечения COVID-19. Учитывая, что одним из ведущих у пациентов с COVID-19 является секреторный генез диареи, в лечении используются регидрационная терапия, сорбенты и цитопротекторы. У пациентов с *C. difficile*-ассоциированным колитом препаратами выбора являются метронидазол и ванкомицин. Профилактика *C. difficile*-ассоциированного колита включает использование пробиотиков *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* и других, а также пробиотических смесей. Важными направлениями лечебных мероприятий являются предупреждение развития тяжелого токсикоза, сорбция и элиминация из кишечника токсических соединений. Высокую способность к энтеросорбции продемонстрировали фитосорбенты — растительные препараты (пищевые волокна), основными свойствами которых являются их растворимость и ферментируемость кишечными бактериями. Псиллиум благодаря такой полифракционной структуре обладает комплексным воздействием не только на кишечник, но и на организм в целом. Основные эффекты псиллиума (дезинтоксикационный, антидиарейный, противовоспалительный, цитопротективный, восстановление микробиоты кишечника) позволяют использовать его как патогенетическое средство у пациентов с COVID-19, как в острую фазу, так и в постковидном периоде.

**Ключевые слова:** диарея, COVID-19, энтеросорбенты, псиллиум.

**Для цитирования:** Лялюкова Е. А. Патогенез диареи у пациентов с COVID-19 и подходы к терапии // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 77-83. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.014

## Pathogenesis of diarrhea in patients with COVID-19 and approaches to therapy

Elena A. Lyalyukova, ORCID: 0000-0003-4878-0838, lyalykova@rambler.ru

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

**Abstract.** Diarrhea is observed in a significant proportion of patients with *SARS-CoV-2* infection, both in the acute phase and in the post-COVID period. The purpose of the review is to present current data on the epidemiology and pathogenesis of diarrhea in patients with COVID-19, *SARS-CoV-2*, on therapeutic and preventive measures in patients during the acute phase and the post-COVID period. Intestinal injury associated with COVID-19 is often multifactorial and may be due to direct cytopathic effects on the gastrointestinal epithelium, immune-mediated injury, ischemic/hypoxic injury, as well as disruption of the gut microbial landscape or the development of *C. difficile*-associated colitis, a side effect of some drugs used to treat COVID-19. Given that one of the leading causes of diarrhea in patients with COVID 19 is the secretory genesis of diarrhea, rehydration therapy, sorbents and cytoprotectors are used in the treatment. In patients with *C. difficile*-associated colitis, metronidazole and vancomycin are the drugs of choice. Prevention of *C. difficile*-associated colitis includes the use of probiotics *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* and others, as well as probiotic mixtures. One of the therapeutic measures is the prevention of the development of severe toxicosis, sorption and elimination of toxic compounds from the intestines. Phytosorbents, herbal preparations (dietary fibers), the main properties of which are their solubility and fermentability by intestinal bacteria, demonstrated a high ability to enterosorption. Thanks to this polyfractional structure, psyllium has a complex effect not only on the intestines, but also on the body as a whole. The main effects of psyllium (detoxification, antidiarrheal, anti-inflammatory, cytoprotective restoration of the intestinal microbiota) make it possible to use it as a pathogenetic agent in patients with COVID-19, both in the acute phase and in the post-COVID period.

**Keywords:** diarrhea, COVID-19, enterosorbents, psyllium.

**For citation:** Lyalyukova E. A. Pathogenesis of diarrhea in patients with COVID-19 and approaches to therapy // Lechaschi Vrach. 2022; 5-6 (25): 77-83. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.014

**С**имптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как диарея, тошнота и рвота, являются частыми признаками новой коронавирусной инфекции (НКИ; COVID-19) и затрагивают до 28% пациентов [1].

В среднем распространенность гастроинтестинальных симптомов составляет 15-19%, а среди госпитализированных больных — 26-50,5% [2].

Гастроинтестинальная симптоматика связана с системным действием вируса *SARS-CoV-2* и инфицированием нескольких типов тканей, включая клетки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). ЖКТ является входными воротами инфекции.

Диарея — симптом, который нередко предшествует респираторным проявлениям или следует за ними. *SARS-CoV-2* выявляется у 2-10% пациентов с COVID-19 в образцах кала на ранней стадии заболевания [1, 2].

Наличие изолированных признаков поражения органов ЖКТ может приводить к поздней диагностике COVID-19.

Выделение РНК коронавируса в кале сохраняется дольше, чем в дыхательных путях [1, 2].

В постковидном периоде ( $110,9 \pm 11,1$  дня) после госпитализации стойкая диарея сохранялась у 24,2% пациентов [3].

Поражение кишечника, связанное с COVID-19, часто является многофакторным и включает:

- прямое цитопатическое повреждение, вызванное вирусом;
- иммуноопосредованное повреждение, вызванное цитокинами;
- ишемическое/гипоксическое повреждение;
- нарушение микробного пейзажа кишечника;
- развитие *C. difficile*-ассоциированного колита, а также побочные эффекты ряда препаратов, применяемых для лечения COVID-19 [4].

Прямые цитопатические эффекты *SARS-CoV-2*, анормальный иммунный ответ, ишемическое/гипоксическое повреждение, нарушения микробиоты кишечника в свою очередь приводят к повышению проницаемости кишечника, что может усугубить существующие симптомы и ухудшить прогноз. Дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вызывает ионный дисбаланс, нарушение целостности кишечного барьера и воспаление, что лежит в основе секреторной диареи при COVID-19 [5].

### Гастроинтестинальные проявления COVID-19

*SARS-CoV-2* проникает и реплицируется в клетках ЖКТ, печени, поджелудочной железе. Анализ экспрессии S-белка подтвердил присутствие вируса в слюнных железах и слизистой оболочке полости рта. *SARS-CoV-2* через модификацию уровня экспрессии рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) меняет состав микробиоты кишечника.

На начальном этапе заражения *SARS-CoV-2* проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы к АПФ2.

Уровень экспрессии АПФ2 в ЖКТ выше всего в эпителиальных клетках подвздошной кишки [6].

АПФ2 экспрессируется с участием трансмембранных сериновых протеаз (transmembrane protease serine 2; TMPRSS) 2-го и 4-го типов, представленных в кишечном эпителии [7].

Экспрессия двух специфичных для слизистых оболочек сериновых протеаз, TMPRSS2 и TMPRSS4, способствует проникновению коронавируса в клетку-мишень путем расщепления вирусного S-белка и слияния вируса с клеточной мембраной.

Когда АПФ2 и TMPRSS экспрессируются вместе, большинство клеточных линий становятся более восприимчивыми к инфекции.

*SARS-CoV-2* может вызывать персистирующую инфекцию в клетках кишечника человека, экспрессирующих щеточную кайму, что обуславливает наличие симптомов в постковидном периоде.

*SARS-CoV-2* инфицирует эпителиальные клетки, вызывая высвобождение цитокинов и хемокинов, а именно интерферонов ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\beta$ , ИНФ- $\lambda 1$ , ИНФ- $\lambda 2$ , ИНФ- $\lambda 3$  и интерлейкинов (ИЛ) в тканях кишечника, что приводит к его острому воспалению с активацией Т-клеток и инфильтрацией нейтрофилами.

Исследование, проведенное Zhang и соавт. [8], показало, что провоспалительные цитокины различаются у больных с COVID-19 с диареей и без нее. Уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-10 были значительно выше в сыворотке пациентов с диареей, чем в группе без нее [8]. Известно, что ФНО- $\alpha$  увеличивает экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, тромбоцитов и лейкоцитов, способствуя тем самым адгезии тромбоцитов к сосудам и инициируя образование тромбов в микроциркуляторном русле ЖКТ и других органов.

Кроме того, ФНО- $\alpha$  обладает способностью нарушать барьер плотных соединений слизистой оболочки, что, в свою очередь, ведет к развитию повышенной проницаемости кишечника, а ИЛ-6 увеличивает его проницаемость для небольших молекул с радиусом  $< 4 \text{ \AA}$  ( $< 0,4 \text{ нм}$ ) [8].

Исследования также показали, что повышение уровня сывороточного ИЛ-6 высоко коррелирует с уровнем фекального кальпротектина и характерно для острой диареи при COVID-19 [9]. Фекальный кальпротектин становится надежным фекальным биомаркером воспаления кишечника. Пациенты с COVID-19 с остановленной диареей и, в большей степени, пациенты с продолжающейся диареей имели повышенные концентрации фекального кальпротектина по сравнению с больными COVID-19 без диареи. Концентрация фекального кальпротектина напрямую коррелировала с тяжестью иммуновоспалительных реакций. Более тяжелое течение COVID-19 ассоциировалось с более высокими показателями частоты и выраженности гастроинтестинальных симптомов [9].

Таким образом, *SARS-CoV-2* обладает способностью разрушать плотные и спаянные контакты как в эндотелии, так и в кишечном эпителии, что, в свою очередь, может привести к локальной и системной инвазии нормальных представителей микробиоты, активации иммунной системы, усугублению тяжелой кишечной дисфункции и синдрому повышенной кишечной проницаемости [9].

Некоторые цитокины увеличивают кишечную и сосудистую проницаемость, а также вызывают образование тромбов в мелких кровеносных сосудах и изменение кишечной микробиоты, что приводит к перемещению бактерий в кровоток и мезентериальные лимфатические узлы [10]. Таким образом, опосредованное цитокинами поражение ЖКТ может дополнительно усиливать системный иммунологический ответ и способствовать ухудшению состояния пациента.

Получены данные, что те, кто выписан из стационара с гастроинтестинальными проявлениями, имели постоянно повышенный уровень D-димера и С-реактивного белка (30,1% и 9,5% соответственно) [10].

Исследования показали, что состав микробиоты кишечника у пациентов с COVID-19 сильно изменен: значительно

снижено разнообразие, уменьшена доля полезных комменсальных бактерий, доля условно-патогенных микроорганизмов повышена по сравнению с таковым у здоровых людей. Некоторые виды комменсальных *Bacteroides* spp. способны уменьшать экспрессию АПФ2, снижая уровень фекальной нагрузки *SARS-CoV-2* [11, 12].

Изменение микробиоты, в свою очередь, может быть дополнительным фактором, способствующим развитию диареи за счет ослабления резистентности к колонизации, снижения продукции полезных бактериальных метаболитов и запуска иммунопатологических реакций.

Применение противовирусных, антибактериальных препаратов, иммуносупрессоров следует рассматривать как причину диареи у больных COVID-19 [13]. Диарея является распространенной побочной реакцией на антибиотики (цефалоспорины, макролиды и фторхинолоны) вследствие нарушений нормальной микробиоты кишечника или результатом прямого мотилиноподобного эффекта препаратов. Более того, лечение антибиотиками широкого спектра действия может увеличить риск инфекции *Clostridioides difficile* (*C. difficile*), в том числе в постковидном периоде. При коинфекциях, вызванных *SARS-CoV-2* и *C. difficile*, повреждение кишечника является более обширным, а симптомы диареи более тяжелыми [14]. Ингибиторы ИЛ-6 и рецепторы ИЛ-6, такие как тоцилизумаб, сарилумаб и силтуксимаб, представляют собой класс препаратов, которые часто вызывают диарею [15].

Для диагностики инфекции, обусловленной *Clostridium difficile*, используют:

- иммуноферментный анализ (ИФА) для определения токсинов А/В *C. difficile* в кале (чувствительность 75-95%, специфичность 83-98%);
- исследование глутаматдегидрогеназы *C. difficile* (фермента, продуцируемого как токсигенными, так и нетоксигенными штаммами *C. difficile*, в связи с чем этот тест не позволяет дифференцировать наличие именно токсигенного штамма у конкретного пациента);
- тест амплификации нуклеиновых кислот (полимеразная цепная реакция) для токсигенного штамма *C. difficile*.

Нецелесообразно проводить повторные лабораторные исследования после курса терапии; при наступлении клинического улучшения тесты на основе ИФА могут оставаться положительными на протяжении 30 дней. При сигмодоскопии либо колоноскопии у некоторых пациентов могут быть обнаружены характерные фибриновые пленки [16, 17].

Отечественные рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) (2015) [16], Ассоциации колопроктологов России (АКР) и Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ) (2017) [17], рекомендуют для лечения инфекции *C. difficile* как метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней, так и ванкомицин (при отсутствии клинического эффекта через 5-7 дней) в дозе 125 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней. Применение метронидазола в условиях реальной клинической практики в РФ и других странах, где на сегодняшний день недоступен фидаксомицин (препарат не зарегистрирован в РФ), оправдано как при первом эпизоде, так и при первом рецидиве инфекции *C. difficile*. Российские рекомендации (РГА, 2015) при повторных рецидивах предлагают использовать ванкомицин в начальной дозе 500-1000 мг с постепенным ее снижением до 125 мг в сутки на протяжении

19-25 дней или же в дозе 500 мг в течение 10-14 дней (затем прием препарата продолжают по 125-500 мг каждые 3 дня в течение 3 недель) [16].

Согласно другим российским рекомендациям (АКР и НАСКИ, 2017) при рецидивах инфекции *C. difficile* следует использовать ванкомицин в дозе 500 мг 4 раза в день в течение 10 дней [17]. Рекомендуется применение пробиотиков (некоторые штаммы *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus rhamnosus*) после окончания курса лечения антибактериальными препаратами на срок не менее 3 месяцев [16]. В рекомендациях АКР и НАСКИ отмечается, что использование пробиотиков способно значительно снизить заболеваемость антибиотик-ассоциированной диареей и являться перспективным средством для лечения и профилактики инфекции *C. difficile* с указанием на то, что *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* и пробиотические смеси могут помочь предотвратить развитие заболевания [17].

### Симптоматическая терапия при гастроинтестинальных проявлениях COVID-19

Учитывая, что одним из ведущих механизмов у пациентов с COVID-19 является секреторный генез диареи, в лечении должны использоваться регидрационная терапия, сорбенты и цитопротекторы [4]. Энтеросорбция (от греческого *enteron* — кишечник и латинского *sorbeo* — поглощаю) — метод лечения, используемый при широком спектре заболеваний, в том числе вирусного генеза. Метод основан на способности энтеросорбентов связывать и выводить из организма различные экзогенные вещества, микроорганизмы и их токсины, эндогенные промежуточные и конечные продукты обмена [18].

История применения энтеросорбентов уходит в глубокую древность: еще врачи Древнего Египта, Индии и Греции использовали древесный уголь, глину, растертые туфы, пережженный рог для лечения отравлений, дизентерии, желтухи и других заболеваний. А лекари Древней Руси с этой целью применяли березовый или костный уголь [18].

Считается, что прибегать к энтеросорбции с профилактической целью впервые предложил Авиценна. В своем «Каноне врачебной науки», говоря об искусстве сохранения здоровья, из семи постулатов этого искусства на третье место он поставил методы очистки организма от излишков. В XVIII веке были описаны сорбционные свойства углей, а в России преемник М. В. Ломоносова Т. Е. Ловиц (1757-1804) в 1785 г., изучая химические свойства древесного угля, обосновал применение энтеросорбции [18].

Эффекты энтеросорбентов [18]:

1. Основные:

- дезинтоксикационный;
- антидиарейный.

2. Дополнительные:

- противовоспалительный;
- цитопротективный;
- восстановление микробиоты кишечника.

Препараты для энтеросорбции должны отвечать следующим обязательным требованиям [18]:

- иметь хорошие сорбционные свойства;
- хорошо эвакуироваться из кишечника;
- не должны обладать токсическими свойствами (в идеале должны восстанавливать микробиоту кишки);
- должны быть нетравматичными для слизистой оболочки (в идеале — обладающими мукоцитопротективным действием);

- обладать хорошими органолептическими свойствами (особенно важно в детской практике);

- иметь удобную для приема лекарственную форму.

Энтеросорбция входит в группу средств эфферентной терапии, то есть лечебных мероприятий, целями которых являются прекращение действия токсинов различного происхождения и их элиминация из организма [18].

Одно из основных свойств энтеросорбента — его сорбционная емкость, способность связывать экзо- и эндогенные вещества (микроорганизмы и их токсины, яды, избышек продуктов обмена и другие вредные для организма субстанции) путем адсорбции, абсорбции, ионообмена, комплексообразования [18].

По составу различают [18]:

- углеродные адсорбенты на основе активированного угля;

- ионообменные материалы или смолы;
- кремнийсодержащие минералы;
- энтеросорбенты на основе пищевых волокон;
- производные поливинилпирролидона.

Особое место занимают энтеросорбенты на основе пищевых волокон. Они являются самыми древними в истории человечества пребиотиками, к которым микробиота кишечника эволюционно адаптирована. По этому поводу выдающийся ученый-физиолог академик А. М. Уголев писал: «Пищевые волокна эволюционно включены в желудочно-кишечную технологию и необходимы для нормального функционирования пищеварительной системы и организма в целом. Эти вещества служат основой для продукции в ЖКТ за счет микрофлоры нескольких групп важнейших веществ: витаминов, незаменимых аминокислот, некоторых физиологически активных гормоноподобных веществ» [18].

Одним из главных направлений лечения при кишечных инфекциях должна быть не только борьба с возбудителем, но и мероприятия, направленные на предупреждение развития тяжелого токсикоза, то есть сорбция и элиминация (удаление) из кишечника токсических соединений и токсинов бактерий. В этом плане, особенно в начальном периоде заболевания, помимо назначения этиотропной и симптоматической терапии (противорвотных, жаропонижающих и др.) решающее значение могут сыграть энтеросорбенты.

В клинической практике используют различные энтеросорбенты, при выборе между которыми следует учитывать сорбционную емкость. Сорбционная емкость (мощность сорбента) определяется способностью препарата поглощать, прочно удерживать и выводить вещества. Сорбционная емкость сорбентов обусловлена наличием пористой структуры, обладающей активной поверхностью. Энтеросорбенты при приеме внутрь, помимо сорбции токсинов бактерий и других токсических соединений, оказывают и «этиотропное» действие за счет адсорбции или абсорбции и элиминации из кишечника возбудителей кишечных инфекций, в том числе устойчивых к антибиотикам [18].

Несомненный интерес сегодня представляют фитосорбенты — естественные растительные препараты (пищевые волокна). Основными свойствами пищевых волокон являются их растворимость и ферментируемость кишечными бактериями. Особый интерес представляет псиллиум — натуральные гидрофильные пищевые волокна из наружной оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata*), обладающие уникальными свойствами [18].

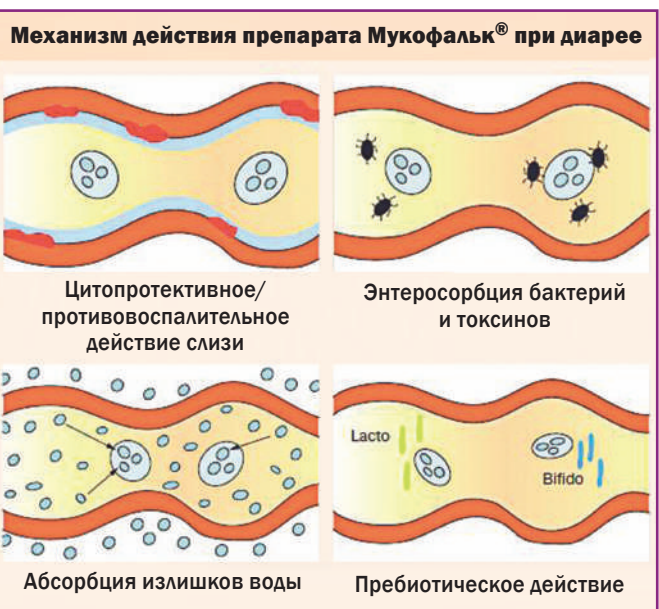


Рис. 1. Механизм действия препарата Мукофальк® при диарее [19] / The mechanism of action of the drug Mucofalk® in diarrhea [19]

Псиллиум (препарат Мукофальк®) состоит из трех основных фракций. Фракция А (около 25%) — нерастворимая в щелочной среде и неферментируемая бактериями — является своего рода балластным веществом (наполнителем), которое нормализует моторику кишечника, а также влияет на осмотическое давление, привлекая жидкость в просвет кишки и формируя объем кишечного содержимого. Активная, частично ферментируемая бактериями, гель-формирующая фракция В (55-65%) формирует матрикс, связывающий энтеротоксины и желчные кислоты, и обеспечивает образование слизи. Именно фракция В является ведущим физиологически активным компонентом псиллиума. Фракция С (не более 20%) — вязкая, но быстро ферментируемая, — обладает выраженными пребиотическими свойствами. Ферментация данной фракции в толстой кишке сопровождается стимулированием роста бифидо- и лактобактерий и активным образованием короткоцепочечных жирных кислот, в основном ацетата, пропионата и бутирата, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки. Благодаря такой полифракционной структуре псиллиум обладает комплексным воздействием не только на кишечник, но и на организм в целом.

Антидиарейное действие Мукофалька обусловлено двумя основными механизмами: гель-формирующая фракция связывает воду, конечные токсические продукты обмена и канцерогены, быстроферментируемая фракция оказывает пребиотическое действие.

Пищевые волокна являются хорошо известными натуральными энтеросорбентами, которые давно применяются в клинической практике в качестве лекарственных препаратов. Псиллиум в силу своего уникального состава и характеристик обладает эффективным энтеросорбирующим действием, которое используется не только в лечении диареи, но и при других показаниях.

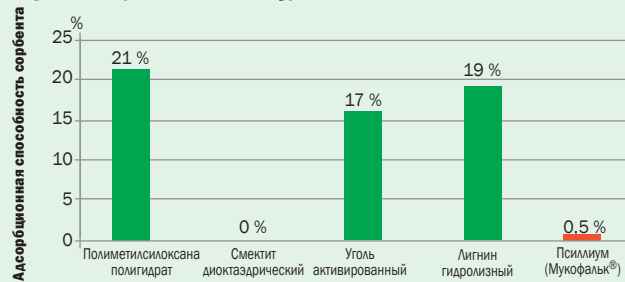
Энтеросорбентное действие псиллиума выходит на первый план при инфекционной диарее. Применение

### ■ Высокоэффективная адсорбция патогенов



### ■ Закисление среды в просвете кишечника — торможение роста патогенов

Остаточное содержание клеток в растворе после удаления сорбентов (в % к исходному) для *Escherichia coli* 075 №5557



pH воды и водных растворов различных сорбентов



Рис. 2. Противовирусное и антидиарейное действие препарата Мукофальк® при кишечных инфекциях [20] / Anti-infectious and antidiarrheal effect of the drug Mukofalk® in intestinal infections [20]

Динамика клинических проявлений инфекционного энтероколита на фоне терапии препаратом Мукофальк® [21] / Dynamics of clinical manifestations of infectious enterocolitis during therapy with Mukofalk® [21]

Таблица 1

| Симптомы                                          | Основная группа — Мукофальк (n = 29) (M ± m) | Контрольная группа — смектит (n = 30) (M ± m) |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Лихорадка интенсивность (T, °C) длительность, дни | 37,9 ± 0,2<br>1,8 ± 0,12                     | 37,9 ± 0,2<br>1,9 ± 0,15                      |
| Интоксикационный синдром, дни                     | 2,7 ± 0,2*                                   | 3,7 ± 0,3                                     |
| Диарея, дни                                       | 3,8 ± 0,2*                                   | 4,7 ± 0,3                                     |
| Патологические примеси в стуле, дни               | 3,0 ± 0,1                                    | 2,9 ± 0,15                                    |
| Рвота, дни                                        | 1,2 ± 0,05                                   | 1,2 ± 0,08                                    |
| Экзикоз, дни                                      | 1,8 ± 0,1                                    | 1,6 ± 0,08                                    |

Примечание. \*  $p < 0,05$ .

Мукофалька сокращало длительность диарейного синдрома в 1,5 раза [19].

Опубликованы результаты научного исследования «Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофальк®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях», проведенного на базе НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА и объясняющего высокую эффективность псиллиума при диареях инфекционной природы (рис. 1) [19].

● Противовирусное действие — энтеросорбция вирусных частиц на протяжении всего ЖКТ и уменьшение вирусной нагрузки.

● Антидиарейное действие (в первую очередь за счет купирования секреторной диареи в тонкой кишке).

● Связывание вирусных частиц в кишечнике предотвращает дальнейшую контаминацию и передачу вируса фекально-оральным путем.

● Противовоспалительное действие на слизистые тонкой и толстой кишки.

● Поддержание моторной функции кишечника у пациентов на постельном режиме (дома и в стационаре).

Наличие же у псиллиума противовоспалительного и пребиотического действия существенно повышает его возможности в патогенетической терапии и при других кишечных инфекциях, в том числе таких, как сальмонеллез и эшерихиоз (рис. 2). Одним из механизмов является выраженное снижение pH в просвете кишечника (до уровня 3,6), при котором отмечается торможение роста патогенных микроорганизмов. Известно, например, что сальмонеллы, как и большинство патогенных бактерий, предпочитают нейтральную или слабощелочную среду. Согласно многочисленным исследованиям, рост сальмонелл полностью прекращается в течение двух дней при вышеупомянутом уровне pH [19]. Опубликованы прямые сравнительные исследования препарата Мукофальк® и диоктаэдрического смектита, которые продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость препарата Мукофальк® в патогенетическом лечении пациентов с острыми энтероколитами, в том числе вирусной этиологии, что связано с высокой сорбционной емкостью препарата и его мукоцитопротективным действием на слизистую оболочку [21]. Назначение Мукофалька сокращает длительность инфекционного токсикоза и диспепсии (табл. 1). Клиническая эффективность Мукофалька подтверждена снижением лейкоцитарного индекса интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу (ЛИИ по КК) и Б. А. Райсу

Таблица 2

Динамические изменения лейкоцитарного индекса интоксикации [21] / Dynamic changes in the leukocyte index of intoxication [21]

| Показатель | Основная группа |                  | Контрольная группа |                  | p        |
|------------|-----------------|------------------|--------------------|------------------|----------|
|            | До лечения      | 5-й день терапии | До лечения         | 5-й день терапии |          |
| ЛИИ по КК  | 1,67 ± 0,05     | 0,4 ± 0,01*      | 0,91 ± 0,08        | 0,4 ± 0,01*      | p < 0,05 |
| ЛИИр       | 1,68 ± 0,1      | 0,4 ± 0,02*      | 0,94 ± 0,1         | 0,45 ± 0,01*     | p < 0,05 |

Примечание. \* p < 0,05; ЛИИ по Кальф-Калифу и модифицированный ЛИ по Райсу свидетельствовали о легкой степени токсикоза.

(ЛИИр), улучшением копрологических данных в динамике (табл. 2) [20]. Несмотря на сходную клиническую картину, больные в исследуемой группе, получавшие Мукофальк®, имели более выраженные (статистически достоверные), как выяснилось ретроспективно, исходные нарушения, чем больные контрольной группы [21].

## Закключение

Диарея наблюдается у значительной части пациентов с инфекцией COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как в острой фазе, так и в постковидном периоде. Инфекция вызывает воспалительную реакцию в кишечнике, которая характеризуется продукцией различных провоспалительных цито- и хемокинов, многие из которых, как известно, повышают проницаемость кишечника. Учитывая, что одним из ведущих у пациентов с COVID-19 является секреторный генез диареи, в ее лечении используют регидрационную терапию, сорбенты и цитопротекторы. Одним из главных направлений лечения при кишечных инфекциях должна быть не только борьба с возбудителем, но и мероприятия, направленные на предупреждение развития тяжелого токсикоза, сорбцию и элиминацию токсических соединений. Высокую способность к энтеросорбции продемонстрировали фитосорбенты — растительные препараты (пищевые волокна), основными свойствами которых является их растворимость и ферментируемость кишечными бактериями. Псиллиум (препарат Мукофальк®) благодаря такой полифракционной структуре обладает комплексным воздействием не только на кишечник, но и на организм в целом. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

- Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z. I. I., Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea // World J Gastroenterol. 2021; 27(23): 3208-3222. DOI: 10.3748/wjg.v27.i23.3208.
- Effenberger M., Grabherr F., Mayr L., et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19 // Gut. 2020; 69 (8): 1543-1544. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321388.
- Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H., Doucet L., Berkani S., Oliosi E., Mallart E., Corre F., Zarrouk V., Moyer J. D., Galy A., Honsel V., Fantin B., Nguyen Y. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19 // J Infect. 2020; 81 (6): e4-e6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
- Drapkina O. M., Maev I. B., Bakuin I. G., Nikonov E. L., Chulanov V. P., Belousova E. A., Veselov A. B., Sayganov S. A., Simanekov V. I., Bakulina N. V., Avaluyeva Ye. B., Oganezova I. A., Skalinskaya M. I., Skazyayeva Ye. V., Kashin S. V., Kuvayev R. O. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» // Профилактическая медицина. 2020; 23 (3): 2120-2152.  
[Drapkina O. M., Mayev I. V., Bakulin I. G., Nikonov Ye. L., Chulanov V. P., Belousova Ye. A., Veselov A. V., Sayganov S. A., Simanekov V. I., Bakulina N. V., Avaluyeva Ye. B., Oganezova I. A., Skalinskaya M. I., Skazyayeva Ye. V., Kashin S. V., Kuvayev R. O. Temporary guidelines: «Diseases of the digestive system in the context of a pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19)» // Profilakticheskaya meditsina. 2020; 23 (3): 2120-2152.]
- Zhong P., Xu J., Yang D., Shen Y., Wang L., Feng Y., Du C., Song Y., Wu C., Hu X., Sun Y. COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms // Signal Transduct Target Ther. 2020; 5 (1): 256. DOI: 10.1038/s41392-020-00373-7.
- Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection // Front Med. 2020; 14 (2): 185-192. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.
- Zhang H., Kang Z., Gong H., et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process // Gut. 2020; 69 (6): 1010-1018. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320953.
- Zhang L., Han C., Zhang S., Duan C., Shang H., Bai T., Hou X. Diarrhea and altered inflammatory cytokine pattern in severe coronavirus disease 2019: Impact on disease course and in-hospital mortality // J Gastroenterol Hepatol. 2021; 36: 421-429.
- Effenberger M., Grabherr F., Mayr L., Schwaerzler J., Nairz M., Seifert M., Hilbe R., Seiwald S., Scholl-Buergi S., Fritsche G., Bellmann-Weiler R., Weiss G., Müller T., Adolph T. E., Tilg H. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19 // Gut. 2020; 69 (8): 1543-1544. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321388.
- Mandal S., Barnett J., Brill S. E., Brown J. S., Denny E. K., Hare S. S., Heightman M., Hillman T. E., Jacob J., Jarvis H. C., Lipman M. C. I., Naidu S. B., Nair A., Porter J. C., Tomlinson G. S., Hurst J. R. ARC Study Group. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation

- for COVID-19 // *Thorax*. 2021; 76 (4): 396-398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
11. Li J. J., Lu Z. L., Kou W. R., Chen Z., Wu Y. F., Yu X. H., Zhao Y. C. Chinese Coronary Secondary Prevention Study CCSPS) Group. Long-term effects of Xuezhikang on blood pressure in hypertensive patients with previous myocardial infarction: data from the Chinese Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS) // *Clin Exp Hypertens*. 2010; 32 (8): 491-498. DOI: 10.3109/10641961003686427.
12. Zuo T., Zhang F., Lui G. C. Y., Yeoh Y. K., Li A. Y. L., Zhan H., Wan Y., Chung A. C. K., Cheung C. P., Chen N., Lai C. K. C., Chen Z., Tso E. Y. K., Fung K. S. C., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D. S. C., Chan F. K. L., Chan P. K. S., Ng S. C. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization // *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 944-955. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
13. Mifsud E. J., Hayden F. G., Hurt A. C. Antivirals targeting the polymerase complex of influenza viruses // *Antiviral Res*. 2019; 169: 104545. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.104545.
14. Granata G., Bartoloni A., Codeluppi M., Contadini I., Cristini F., Fantoni M., Ferraresi A., Fornabaio C., Grasselli S., Lagi F., Masucci L., Puoti M., Raimondi A., Taddei E., Trapani F. F., Viale P., Johnson S., Petrosillo N. On Behalf Of The CloVid Study Group. The Burden of Clostridioides Difficile Infection during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Case-Control Study in Italian Hospitals (CloVid) // *J Clin Med*. 2020; 9: E3855. DOI: 10.3390/jcm9123855.
15. Hanna R., Dalvi S., Sälägean T., Pop I. D., Bordea I. R., Benedicenti S. Understanding COVID-19 Pandemic: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies. An Evidence-Based Review // *J Inflamm Res*. 2021; 14: 13-56. DOI: 10.2147/JIR.S282213.
16. Ивашкин В. Т., Ющук Н. Д., Маев И. В., Лапина Т. Л., Полуэктова Е. А., Шифрин О. С., Тертычный А. С., Трухманов А. С., Шептулин А. А., Баранская Е. К., Ляшенко О. С., Ивашкин К. В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.* 2016; 26 (5): 56-65.  
[Ivashkin V. T., Yushchuk N. D., Mayev I. V., Lapina T. L., Poluektova Ye. A., Shifrin O. S., Tertychnyy A. S., Trukhmanov A. S., Sheptulin A. A., Baranskaya Ye. K., Lyashenko O. S., Ivashkin K. V. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile-associated disease // *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 2016; 26 (5): 56-65.]
17. Шелыгин Ю. А., Алёшкин В. А., Сухина М. А. и др. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи (CDI) // *Колопроктология*. 2018; 3 (65): 7-23. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23.  
[Shelygin Yu. A., Aleshkin V. A., Sukhina M. A. i dr. Clinical guidelines of the National Association of Infection Control Specialists associated with the provision of medical care and the All-Russian public non-profit organization «Association of Coloproctologists of Russia» on the diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea (CDI) // *Koloproktologiya*. 2018; 3 (65): 7-23. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23.]
18. Захаренко С. М. Энтеросорбция в практике инфекциониста // *Главврач Юга России*. 2011; 2 (25). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/enterosorbsiya-v-praktike-infeksionista-1> (дата обращения: 08.03.2022).  
[Zakharenko S. M. Enterosorption in the practice of an infectious disease specialist // *Glavvrach Yuga Rossii*. 2011; 2 (25). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/enterosorbsiya-v-praktike-infeksionista-1> (data obrashcheniya: 08.03.2022).]
19. <http://www.mucofalk.ru/>.
20. Полевая Е. В., Вахитов Т. Я., Ситкин С. И. Энтеросорбционные свойства псилиума (Мукофальк®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012; 2: 35-39.  
[Polevaya Ye. V., Vakhitov T. YA., Sitkin S. I. Enterosorption properties of psyllium (Mukofalk®) and possible mechanisms of its action in intestinal infections // *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2012; 2: 35-39.]
21. Чашчина С. Е., Старцева Е. В. Опыт применения Мукофалька в патогенетической терапии инфекционных энтероколитов у детей раннего возраста // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012 (4): 36-41.  
[Chashchina S. Ye., Startseva Ye. V. Experience in the use of Mucofalk in the pathogenetic therapy of infectious enterocolitis in young children // *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2012 (4): 36-41.]

#### Сведения об авторе:

Лялюкова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; [lyalykova@rambler.ru](mailto:lyalykova@rambler.ru)

#### Information about the author:

Elena A. Lyalyukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine of the Faculty of Additional Professional Education at the 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; [lyalykova@rambler.ru](mailto:lyalykova@rambler.ru)

Поступила/Received 23.05.2022

Принята в печать/Accepted 25.05.2022

# Классификация сахарного диабета: новый взгляд на проблему

Л. А. Куденцова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-0076-5594, lakudentsova@list.ru

Д. В. Давыдов<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0001-5449-9394, davydov\_dv@rudn.iniversity

С. В. Чернавский<sup>1, 3</sup>, ORCID: 0000-0001-5260-8761, chernavskijsv@mail.ru

А. А. Стремоухов<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-4393-3543, astremo@bk.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко Министерства обороны Российской Федерации; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125445, Россия, Москва, ул. Смольная, 38

**Резюме.** Сахарный диабет является одной из основных проблем современной медицины, что прежде всего обусловлено высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, а также ранней инвалидизацией больных и летальностью. Прогрессирующее увеличение числа больных сахарным диабетом и высокая смертность среди них диктуют необходимость дальнейшего изучения причин и механизмов развития заболевания. Несмотря на наличие современных диагностических методов, а также разработку новых лечебно-профилактических мероприятий, среди больных сахарным диабетом трудоспособного возраста продолжает увеличиваться число случаев ранней инвалидизации и летальности. Основной причиной таких исходов является развитие хронических сердечно-сосудистых осложнений. Оценка современных аспектов этиологии и патогенеза нарушений углеводного обмена позволит разработать более эффективные методы диагностики, лечения и профилактики развития осложнений у больных сахарным диабетом. Несмотря на более чем вековую историю изучения сахарного диабета, наши знания о патогенезе заболевания постоянно дополняются новыми звеньями. Патогенез сахарного диабета представляет собой многогранный процесс. Современная классификация данного заболевания основана на некоторых звеньях патогенеза и определяет его терапию. Рядом авторов представлен кластерный подход к видам сахарного диабета, отражающий не только звенья патогенеза, но и риск развития хронических осложнений. Всего выделяют 5 кластеров заболевания: SAID, SIDD, SARD, MOD, MARD. Нами изучено 1120 историй болезней пациентов с сахарным диабетом, определена частота встречаемости его кластеров и оценен прогноз развития хронических осложнений. При этом было установлено, что диабетическая ретинопатия наиболее часто встречалась в кластерах SAID, SIDD, MOD. Наряду с этим диабетическая нефропатия была характерна для SAID, SIDD, SIRD, а дистальная полинейропатия — для SIDD. Лица, отнесенные к кластеру MARD, были чаще подвержены развитию макроангиопатии нижних конечностей. Выделение и изучение кластеров сахарного диабета способствует оптимизации лечебно-профилактических мероприятий. **Ключевые слова:** сахарный диабет, патогенез сахарного диабета, классификация сахарного диабета, кластеры, осложнения сахарного диабета, прогноз течения сахарного диабета.

**Для цитирования:** Куденцова Л. А., Давыдов Д. В., Чернавский С. В., Стремоухов А. А. Классификация сахарного диабета: новый взгляд на проблему // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 84-90. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.015

## Classification of diabetes: a new view on the problem

Luydmila A. Kudentsova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-0076-5594, lakudentsova@list.ru

Denis V. Davydov<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0001-5449-9394, davydov\_dv@rudn.iniversity

Sergey V. Chernavsky<sup>1, 3</sup>, ORCID: 0000-0001-5260-8761, chernavskijsv@mail.ru

Anatoly A. Stremoukhov<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-4393-3543, astremo@bk.ru

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution Main Military Clinical Hospital named after Academician N. N. Burdenko Ministry of Defense of the Russian Federation; 3 Hospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 38 Smolnaya str., Moscow, 125445, Russia

**Abstract.** Diabetes mellitus is one of the main problems of modern medicine, which is primarily due to the high risk of developing cardiovascular complications in patients, as well as their early disability and mortality. The progressive increase in the number of patients with diabetes mellitus and high mortality among them dictate the need for further study of the causes and mechanisms of the development of the disease. Despite the availability of modern diagnostic methods, as well as the development of new therapeutic and preventive measures, the number of cases of early disability and mortality continues to increase among people with diabetes mellitus of working age. The main reason for such outcomes is the development of chronic cardiovascular complications. Evaluation of modern aspects of the etiology and pathogenesis of carbohydrate metabolism

disorders will allow developing more effective methods for diagnosing, treating and preventing the development of complications in patients with diabetes mellitus. Despite more than a century of history of the study of diabetes mellitus, our knowledge of the pathogenesis of the disease is constantly supplemented by new links. The pathogenesis of diabetes mellitus is a multifaceted process. The modern classification of diabetes mellitus is based on some links of pathogenesis and determines its therapy. A number of authors have presented a cluster approach of types of diabetes mellitus, reflecting not only the links of pathogenesis, but also the risk of developing chronic complications. There are 5 clusters of the disease in total: SAID, SIDD, SARD, MOD, MARD. We studied 1120 case histories of patients with diabetes mellitus, determined the frequency of occurrence of its clusters and estimated the prognosis of chronic complications. At the same time, it was found that diabetic retinopathy was most common in the clusters SAID, SIDD, MOD. Along with this, diabetic nephropathy was characteristic of SAID, SIDD, SIRD, and distal polyneuropathy was characteristic of SIDD. Individuals with the MARD cluster were more likely to develop macroangiopathy of the lower extremities. The identification and study of clusters of diabetes mellitus contributes to the optimization of therapeutic and preventive measures.

**Keywords:** diabetes mellitus, pathogenesis of diabetes mellitus, classification of diabetes mellitus, clusters, complications of diabetes mellitus, prognosis of the course of diabetes mellitus.

**For citation:** Kudentsova L. A., Davydov D. V., Chernavsky S. V., Stremoukhov A. A. Classification of diabetes: a new view on the problem // *Lechaschi Vrach*. 2022; 5-6 (25): 84-90. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.015

**В** настоящее время сахарный диабет (СД) является одной из основных проблем здравоохранения. Прежде всего это обусловлено высокой распространенностью заболевания. По оценкам Международной федерации диабета, в 2021 г. более 537 млн человек в возрасте от 20 до 70 лет страдали СД, к 2030 г. их число достигнет 643 млн, а к 2045 г. — 783 млн [1]. В 2021 г. у 541 млн человек была нарушена толерантность к глюкозе (рис. 1). СД является важнейшей медико-социальной проблемой. Развитие нарушений углеводного обмена способствует прогрессированию сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и ранней инвалидизации трудоспособного населения. Ежегодно вследствие развития хронических осложнений СД умирают около 6,7 млн человек в возрасте 40–70 лет [1–3]. Кроме того, в последнее время отмечается рост заболеваемости СД среди детей и подростков. К 2021 г. их число в популяции составило более 1,2 млн. К сожалению, значительное количество больных (около 45%) длительное время живут, не зная о наличии у себя такого грозного заболевания, и обращаются за медицинской помощью только в период развития осложнений [1].

Прогрессирующее увеличение числа больных СД и высокая смертность среди них диктуют необходимость дальнейшего изучения причин и механизмов развития заболевания.

Оценка современных аспектов этиологии и патогенеза нарушений углеводного обмена позволит разработать более эффективные методы диагностики, лечения и профилактики развития осложнений у больных СД.

### Новые звенья патогенеза СД

Несмотря на более чем вековую историю изучения СД, наши знания о патогенезе заболевания постоянно дополняются новыми звеньями.

В то же время СД 2 типа является более многофакторным заболеванием, в основе которого лежит сложное сочетание врожденных и приобретенных триггерных моментов. Результаты изучения его патогенеза постоянно пополняются новыми данными. Традиционная модель развития СД 2 типа была предложена известным профессором отдела диабета Центра медицинских наук Техасского университета Ральфом де Фронзо еще в 1988 г. Она включала в себя три компонента: повышенную продукцию глюкозы печенью, снижение захвата глюкозы на периферии и нарушение секреции инсулина [5–7, 9, 11].

Долгое время основным патогенетическим фактором развития СД 2 типа считалась резистентность тканей к инсулину, а нарушению функции  $\beta$ -клеток придавалось меньшее зна-

чение. Дальнейшие исследования показали, что в условиях инсулинорезистентности (ИР) здоровые  $\beta$ -клетки могут компенсировать ее за счет секреции нужного количества инсулина. Только при сочетании ИР и развившейся дисфункции  $\beta$ -клеток формируется СД 2 типа [16, 17].

На основании результатов собственных исследований Ральф де Фронзо в 2009 г. представил СД 2 типа как гетерогенное заболевание с множеством патогенетических звеньев. К существующим факторам развития СД 2 типа он добавил еще 5 компонентов:

- 1) снижение инкретинового эффекта;
- 2) дефект  $\alpha$ -клеток;
- 3) усиление реабсорбции глюкозы в почках;
- 4) усиление липолиза;
- 5) нарушение работы нервной системы (повышение аппетита, снижение утренней секреции дофамина, повышение симпатического тонуса) [12].

Сложившаяся структура патогенеза СД 2 типа объясняла принципы его формирования и определила новые методы лечения.

Позднее, в 2016 г., Ральф де Фронзо расширил патогенез СД 2 типа такими механизмами, как нарушение работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и постоянное персистирующее воспаление, представив новую модель патофизиологии СД 2 типа, состоящую уже из одиннадцати звеньев (рис. 2).

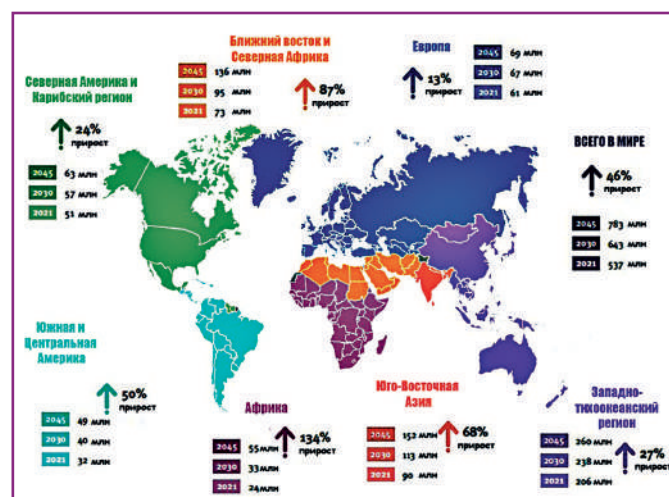


Рис. 1. Распространенность сахарного диабета в мире [1] / Prevalence of diabetes mellitus in the world [1]

При этом основным определяющим фактором развития СД 2 типа все же оставалась дисфункция  $\beta$ -клеток, проявляющаяся снижением их массы и функции, что способствует недостаточной секреции инсулина и гипергликемии [13–15].

Другим не менее важным звеном патогенеза СД 2 типа является ИР. Развиваясь в большей степени в печени, скелетных мышцах и жировой ткани, она способствует снижению плотности инсулиновых рецепторов, нарушению процесса поглощения глюкозы, угнетению антилипидного влияния инсулина, а также активации гликогенолиза и глюконеогенеза [18]. Вместе с этими процессами в патогенез СД 2 типа включен и дефект  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы, что способствует неадекватному высвобождению глюкагона, который нарушает процессы гликогенолиза, глюконеогенеза, а также окисления жирных кислот. Повышенная секреция глюкагона приводит к дополнительной продукции глюкозы печенью [19, 20].

Не менее важным звеном патогенеза СД 2 типа является дисфункция гастроинтестинальных факторов (инкретинов), наиболее важными из которых являются глюкозозависимый инсулинопотворный пептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Эти гормоны, вырабатываемые в ответ на прием пищи, способны влиять на углеводный обмен, вызывая глюкозозависимую секрецию инсулина поджелудочной железой и подавляя опосредованную глюкозой выработку глюкагона. Дисфункция инкретинов, проявляющаяся снижением их секреции и развитием резистентности тканей к ним, способствует уменьшению выработки инсулина и, как следствие, развитию СД 2 типа [21].

Повышение скорости реабсорбции глюкозы в желудке и тонком кишечнике, изменение состава кишечной микрофлоры также являются важным звеном патогенеза СД 2 типа. У лиц с избыточной массой тела отмечается снижение разнообразия микроорганизмов и количества бутират-продуцирующих бактерий в толстой кишке, что влечет за собой энергетический дефицит энтероцитов, дисбаланс иммунного гомеостаза ЖКТ, снижение секреции инкретинов, чувствительности к инсулину и накопление висцеральной жировой ткани [22].

Хроническое воспаление, развивающееся в большинстве случаев в жировой ткани, проявляется нарушением иммунной регуляции в виде избыточной реакции макрофагов и, как

следствие, развития местной и системной ИР, способствующей гипергликемии [23].

Немаловажным звеном патогенеза СД 2 типа является усиление почечного глюконеогенеза. В условиях развившейся ИР увеличивается базальная продукция глюкозы почками, что в сочетании с другими звеньями патогенеза способствует ускоренному формированию гипергликемии [12].

Все компоненты развития СД 2 типа тесно связаны друг с другом и напрямую или опосредованно обусловлены дисфункцией  $\beta$ -клеток, что позволяет рассматривать эту модель патогенеза как « $\beta$ -центрическую» [12, 20].

## Классификация СД

Существующая в настоящее время классификация СД основывается на различиях этиологии и патогенеза его основных типов. Для СД 1 типа, в основе которого лежит деструкция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности (ИН), характерно острое начало заболевания и быстрое развитие метаболических нарушений. При этом дебют СД 1 типа чаще происходит в детском и подростковом возрасте после перенесенной стрессовой ситуации или тяжелого инфекционного заболевания. В то же время СД 2 типа развивается вследствие формирования ИР и относительной ИН тканей с преимущественным нарушением секреции инсулина или без нее. В клинической картине этого типа СД преобладает медленное развитие обменных нарушений, которые чаще всего встречаются у лиц с избыточной массой тела или старше 40 лет. Другие (специфические) типы СД представляют собой выраженные нарушения углеводного обмена, развивающиеся вследствие генетических дефектов, заболеваний поджелудочной железы, эндокринопатий, а также индуцированные лекарственными препаратами, химическими веществами и инфекциями [4–10].

В большинстве случаев для определения того или иного типа СД достаточно оценки его начальных клинических проявлений и минимальных лабораторных показателей углеводного обмена. В то же время существуют нетипичные формы СД, течение которых существенно отличается от классических проявлений основных видов заболевания. В этом случае для диагностики используют дополнительные, в том числе и генетические, лабораторные исследования [4–10, 28].

Одним из таких вариантов СД является латентный аутоиммунный диабет взрослых (latent autoimmune diabetes in adults, LADA). Основным звеном его патогенеза является деструкция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы аутоантителами. Однако, в отличие от СД 1 типа, этот процесс развивается медленно и не приводит к абсолютной потребности в инсулине в дебюте заболевания. LADA характеризуется постепенным началом заболевания у лиц старше 30 лет. При этом в лабораторных показателях длительное время остается в норме уровень С-пептида и отсутствует кетонурия. Наличие клинической картины, характерной для СД 2 типа, в дебюте LADA затрудняет его диагностику и своевременное начало инсулинотерапии, что может приводить к раннему развитию хронических осложнений [24, 25].

Другим неклассическим вариантом СД является диабет взрослого типа у молодых (maturity onset diabetes of the young, MODY). Его основу составляют генетические нарушения. На сегодняшний день известно более 14 мутаций генов, ведущих к развитию этого заболевания, самой частой из которых является мутация гена глюкокиназы. Обычно MODY развивается у лиц в возрасте 25–30 лет. При этом клиническая картина заболевания зависит от вида генетических нарушений и может



Рис. 2. Современная схема патогенеза сахарного диабета 2 типа [20] / Modern scheme of the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [20]

проявляться как бессимптомно-умеренным течением нарушений углеводного обмена, так и быстро прогрессирующими симптомами с возможным развитием кетоза. Единственным достоверным методом диагностики этой формы СД является молекулярно-генетическое тестирование. Для компенсации углеводного обмена при MODY в некоторых случаях достаточно диетотерапии, а в других не обойтись без пероральных сахароснижающих препаратов или инсулинотерапии [26, 27].

Существующая в настоящее время классификация СД в основном построена с учетом некоторых звеньев патогенеза и ориентирована на назначение сахароснижающей терапии. В то же время наличие таких вариантов заболевания, как LADA и MODY, а также частое нетипичное развитие СД 2 типа у подростков с избыточной массой тела требуют рассмотрения нарушений углеводного обмена с более широким патогенетическим подходом.

Несмотря на наличие современных диагностических методов, а также разработку новых лечебно-профилактических мероприятий, среди больных СД трудоспособного возраста продолжает увеличиваться число случаев ранней инвалидизации и летальности. Основной причиной таких исходов является развитие хронических ССО.

Кроме того, современная терапия СД предусматривает не только снижение уровня гликемии, а индивидуализированный, персонифицированный подбор сахароснижающей терапии, направленной на ангио- и нефропротекцию [4].

Учитывая появление новых аспектов патогенеза нарушений углеводного обмена и сопоставление их с клиническими проявлениями, некоторыми авторами предложена новая классификация СД, основанная на кластерах ряда признаков. Такое ранжирование предусматривает возможность раннего назначения патогенетического лечения и прогнозирование развития хронических осложнений СД.

### Кластеры СД

Впервые новые принципы классификации СД были предложены Э. Альквист с соавт. в 2018 г. Авторы проанализировали клинические данные более 10 000 больных СД старше 18 лет из Скандинавских стран. На основании ведущих признаков, а именно возраста пациента на момент манифестации заболевания, индекса массы тела (ИМТ), наличия аутоантител к GAD, уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), индекса инсулинорезистентности (НОМА2-IR) и базальной секреции  $\beta$ -клеток (НОМА2- $\beta$ ) были предложены пять различных групп (кластеров) СД [30]:

1. Тяжелый аутоиммунный диабет (severe autoimmune diabetes, SAID).
2. Тяжелый инсулин-дефицитный диабет (severe insulin-deficient diabetes, SIDD).
3. Тяжелый инсулинорезистентный диабет (severe insulin-resistant diabetes, SIRD).
4. Умеренный диабет, связанный с ожирением (mild obesity-related diabetes, MOD).
5. Умеренный возрастной диабет (mild age-related diabetes, MARD).

Первый кластер составили больные молодого возраста со сниженным ИМТ, плохим гликемическим контролем, у которых определялся повышенный титр аутоантител к GAD, высокий уровень  $HbA_{1c}$  и выраженное снижение индекса НОМА2- $\beta$ . В классификации ВОЗ 1999 г. SAID соответствует СД 1 типа [29].

Кластер SIDD был значительно схож с первым по набору признаков. Единственное отличие заключалось в отсутствии у принадлежавших ко 2-му кластеру аутоантител к GAD. Для

пациентов с SAID и SIDD было характерно развитие таких осложнений СД, как кетоацидоз и диабетическая ретинопатия.

В кластер 3 (SIRD) вошли люди с высоким ИМТ и индексом НОМА2-IR. У этих больных СД часто диагностировалось снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и соответственно определялся высокий риск развития микроальбуминурии (МА) и хронической болезни почек (ХБП). Кроме того, для пациентов с SIRD также была характерна более высокая частота развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

К 4-му кластеру (MOD) исследователи отнесли лиц с высоким ИМТ, умеренным повышением индекса НОМА2-IR и незначительным снижением индекса НОМА2- $\beta$ .

В 5-й кластер (MARD) попали пожилые пациенты со стабильным течением СД и нормальным индексом НОМА2-IR [30].

В 2019 г. О. Захария и соавт., используя данные Немецкого исследования диабета (GDS) и оценивая базальную секрецию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы с помощью более точного внутривенного глюкозотолерантного теста, получили схожие результаты относительно кластеров СД [31].

Кроме того, было установлено, что у больных SIDD отмечались высокая распространенность и быстрое прогрессирование диабетической сенсомоторной полинейропатии и кардиальной автономной нейропатии, что требует более пристального динамического наблюдения за такими пациентами [31].

В дальнейшем в 2021 г. было проведено масштабное исследование, посвященное новым кластерам СД, — IMI RHAPSODY (Replication and cross-validation of type 2 diabetes subtypes based on clinical variables: an IMI-RHAPSODY study). Изучены данные 15 940 человек с СД 2 типа из трех групп: DCS (Нидерланды), GODARTS (Шотландия) и ANDIS (Швеция), входящих в полногеномный поиск ассоциаций (GWAS). Для более точного анализа кластеров авторы изучали заболевание у лиц старше 35 лет на момент его манифестации при отсутствии аутоантител к GAD и наличия клинических данных СД в первые 2 года. При этом для кластеризации использовались несколько иные признаки: вместо значений индексов НОМА2-IR и НОМА2- $\beta$  использовались показатели С-пептида и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [32].

Результаты исследования IMI RHAPSODY показали, что SIDD характеризуется наиболее быстрым прогрессированием СД 2 типа, требующим раннего назначения инсулинотерапии, по сравнению с другими кластерами. По потребности в назначении инсулинотерапии за 2-м кластером следовали 3-й (SIRD), 4-й (MOD) и 5-й (MARD) соответственно.

Оценка уровня ЛПВП привела к образованию двух подгрупп в кластере MARD: с низким (mild diabetes, MD) и высоким (mild diabetes with high HDL-cholesterol, MDH) уровнем ЛПВП. У больных СД 2 типа с высоким уровнем ЛПВП отмечалось самое медленное прогрессирование заболевания в сравнении с другими кластерами, рассмотренными в этом исследовании [32].

В 2021 г. Линь Син и соавт. изучили течение СД 2 типа у 1000 больных с учетом предложенной ранее кластерной классификации заболевания [33].

Результаты исследования показали, что у пациентов с SIDD чаще диагностировалось атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей. При этом в лабораторных показателях определялся высокий уровень общего холестерина и МА, что способствует повышенному риску ССО.

Больные из 2-го и 4-го кластеров (SIDD и MOD) оказались более подвержены риску развития диабетической ретинопатии. Для них были характерны высокие цифры АД, а значе-

ния гипергликемии натощак были выше, чем у пациентов из других кластеров СД.

У обследованных с SIRD наблюдалась высокая распространенность диабетической полинейропатии, ХБП в сочетании со сниженным уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

В то же время у больных с MOD наряду с повышенным риском диабетической ретинопатии наблюдалась незначительная частота развития диабетической полинейропатии.

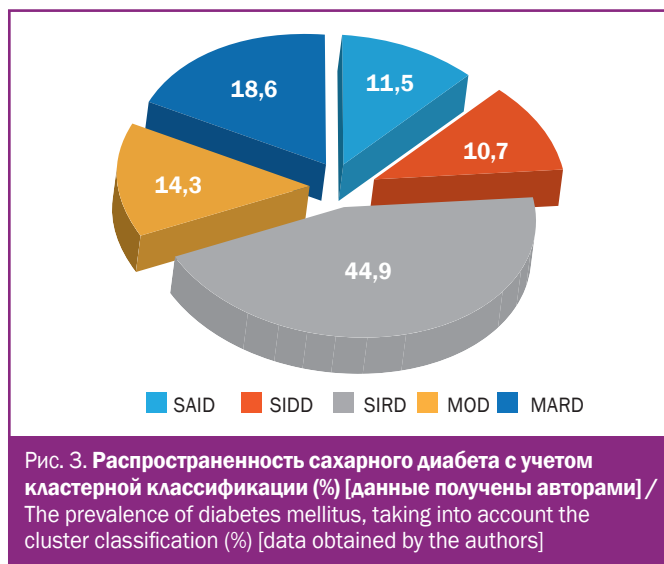
У принадлежавших к 5-му кластеру (MARD) в лабораторных показателях отмечались низкий уровень триглицеридов и самый высокий уровень ЛПВП по сравнению с пациентами из других кластеров, что определяло у них низкий риск развития ССО (табл. 1) [33].

Необходимо отметить, что полученные данные основаны на сравнительно небольшом количестве больных и требуют дальнейшего изучения.

Так, в 2021 г. Сликер и соавт., изучив данные около 16 000 больных с СД, показали, что, помимо кластерных различий клинических характеристик заболевания, существуют также значительные изменения в молекулярных профилях больных, связанные с метаболизмом β-клеток поджелудочной железы (при SIDD), гепатоцитов (при SIRD) и жировой ткани (при MOD и MDH) [34].

## Материалы, методы и результаты

Нами проведено исследование клинических проявлений СД с учетом новой кластерной классификации заболевания. Всего было изучено 1120 историй болезней пациентов с СД, находившихся на лечении в терапевтических отделениях ГВКГ. Используя вышеописанные принципы для разделения на кластеры СД, мы рассмотрели следующие показатели: возраст на момент манифестации заболевания, ИМТ, наличие аутоантител к GAD, уровни HbA<sub>1c</sub> и С-пептида. Также были проанализированы данные углеводного и липидного обмена, печеночных трансаминаз, уровня креатинина с определением СКФ и МА. При этом было установлено, что больные из 1-го



кластера составили 10% всех обследованных, 2-го — 10%, 3-го — 45%, 4-го и 5-го — 15% и 20% соответственно (рис. 3).

При изучении лабораторных показателей обнаружилось, что гликемия натощак была наиболее выражена в кластерах SAID и SIDD. У пациентов из этих групп, также как и у обследованных из SIRD-кластера, отмечалось повышение значений HbA<sub>1c</sub>. Кроме того, для больных SAID и SIDD было характерно повышение уровней общего холестерина и ЛПНП, а у пациентов с СД из 3-го и 4-го кластеров отмечалось изолированное повышение уровней триглицеридов. Лабораторные признаки диабетической нефропатии (гиперкреатининемия, МА, а также снижение значений СКФ) были максимально значимыми у обследованных из SAID-, SIDD- и SIRD-кластеров СД. В то же время повышение уровня печеночных трансаминаз наиболее часто отмечалось у представителей 3-го и 4-го кластеров (табл. 2).

| Современные кластеры сахарного диабета [30-32] / Modern clusters of diabetes [30-32] |                                                                                                |                                                                                                                                                                                            |                                                                |                                                         |                                                                                                        | Таблица 1 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Признаки                                                                             | Кластер 1 (SAID)                                                                               | Кластер 2 (SIDD)                                                                                                                                                                           | Кластер 3 (SIRD)                                               | Кластер 4 (MOD)                                         | Кластер 5 (MARD)                                                                                       |           |
|                                                                                      |                                                                                                |                                                                                                                                                                                            |                                                                |                                                         | MD                                                                                                     | MDH       |
| Возраст                                                                              | ↓                                                                                              | ↓                                                                                                                                                                                          | ↑                                                              | ↓                                                       | ↑↑                                                                                                     |           |
| ИМТ                                                                                  | ↓↓                                                                                             | ↓                                                                                                                                                                                          | ↑↑                                                             | ↑↑                                                      | ↓                                                                                                      |           |
| Аутоантитела к GAD                                                                   | +                                                                                              | —                                                                                                                                                                                          | —                                                              | —                                                       | —                                                                                                      |           |
| HbA <sub>1c</sub>                                                                    | ↑↑                                                                                             | ↑↑                                                                                                                                                                                         | ↑                                                              | ↑                                                       | ↑                                                                                                      |           |
| НОМА2-IR                                                                             | ↓↓                                                                                             | ↓                                                                                                                                                                                          | ↑                                                              | ↑                                                       | ↓                                                                                                      |           |
| НОМА2-β                                                                              | ↓↓                                                                                             | ↓↓                                                                                                                                                                                         | ↑↑                                                             | ↑                                                       | ↑                                                                                                      |           |
| Триглицериды                                                                         | ↑                                                                                              | ↑                                                                                                                                                                                          | ↑↑                                                             | ↑↑                                                      | ↑                                                                                                      |           |
| Общий холестерин                                                                     | ↑↑                                                                                             | ↑                                                                                                                                                                                          | ↑↑                                                             | ↑                                                       | ↑                                                                                                      |           |
| ЛПВП                                                                                 | ↓                                                                                              | ↓                                                                                                                                                                                          | ↓                                                              | ↓                                                       | ↓                                                                                                      | ↑         |
| С-пептид                                                                             | ↓↓                                                                                             | ↓                                                                                                                                                                                          | ↑                                                              | ↑                                                       |                                                                                                        |           |
| Гликемия натощак                                                                     | ↑↑                                                                                             | ↑                                                                                                                                                                                          | ↑                                                              | ↑↑                                                      | ↑                                                                                                      |           |
| МА                                                                                   | ↑↑                                                                                             | ↑↑                                                                                                                                                                                         | ↑↑↑                                                            | ↑                                                       | ↑                                                                                                      |           |
| Прогноз                                                                              | Плохой гликемический контроль, быстрое прогрессирование, кетоацидоз, диабетическая ретинопатия | Кетоацидоз, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, сенсомоторная полинейропатия, кардиальная автономная нейропатия, атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей | Диабетическая нефропатия, неалкогольная жировая болезнь печени | Диабетическая ретинопатия, сенсомоторная полинейропатия | Стабильное течение, медленное прогрессирование СД, низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений |           |

Таблица 2

Результаты исследования [данные получены авторами] / Research results [data obtained by the authors]

| Показатели                     | Кластер 1 (SAID) | Кластер 2 (SIDD) | Кластер 3 (SIRD) | Кластер 4 (MOD) | Кластер 5 (MARD) |
|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|
| Гипергликемия натощак, ммоль/л | 11,4 ± 2,2       | 10,1 ± 1,7       | 8,1 ± 1,1        | 7,2 ± 2,2       | 7,4 ± 2,1        |
| HbA <sub>1c</sub> , %          | 12,9 ± 1,9       | 11,1 ± 0,8       | 9,0 ± 0,7        | 8,1 ± 0,6       | 7,3 ± 0,3        |
| С-пептид, нг/мл                | 0,57 ± 0,2       | 0,92 ± 0,1       | 1,5 ± 0,5        | 2,5 ± 0,9       | 1,6 ± 0,4        |
| Креатинин, мкмоль/л            | 117,1 ± 13,0     | 126,3 ± 11,0     | 114,2 ± 9,5      | 87,3 ± 3,3      | 93,2 ± 2,5       |
| СКФ, мл/мин                    | 78,2 ± 5,2       | 81,4 ± 3,1       | 84,1 ± 2,5       | 99,2 ± 3,2      | 96,3 ± 3,4       |
| Триглицериды, ммоль/л          | 1,16 ± 0,2       | 0,96 ± 0,11      | 2,43 ± 1,21      | 1,76 ± 1,1      | 0,96 ± 0,9       |
| Общий холестерин, ммоль/л      | 6,1 ± 1,7        | 5,8 ± 0,4        | 3,3 ± 0,7        | 4,46 ± 1,9      | 5,16 ± 1,7       |
| ЛПВП, ммоль/л                  | 1,73 ± 0,4       | 1,11 ± 0,1       | 1,51 ± 0,12      | 0,52 ± 0,11     | 0,66 ± 0,13      |
| ЛПНП, ммоль/л                  | 0,53 ± 0,09      | 0,62 ± 0,11      | 0,56 ± 0,19      | 1,26 ± 0,12     | 1,76 ± 0,14      |
| МА, мг/г                       | 44 ± 1,4         | 38 ± 3,9         | 58 ± 2,8         | 23 ± 1,6        | 14 ± 3,1         |
| АСТ, ЕД/л                      | 34,3 ± 1,1       | 29,7 ± 3,1       | 58,1 ± 4,2       | 51,0 ± 2,1      | 41,2 ± 3,3       |
| АЛТ, ЕД/л                      | 22,6 ± 3,2       | 26,4 ± 2,2       | 46,2 ± 1,2       | 49,4 ± 4,1      | 42,2 ± 4,0       |

Далее проводилась оценка клиничко-лабораторных данных для определения частоты встречаемости хронических осложнений СД. Для диагностики микрососудистых осложнений использовались такие методы, как офтальмоскопия на расширенном зрачке. Наличие микроаневризм, мягких экссудатов, венозных деформаций, ретинальных геморрагий являлось критерием для выборки. Диабетическая нефропатия устанавливалась по лабораторным данным — снижению СКФ и наличию МА. Для подтверждения дистальной полинейропатии у всех пациентов производились осмотр лечащим врачом с определением чувствительности нижних конечностей и электронейромиография. НАЖБП устанавливалась на основании лабораторных показателей липидного обмена, нестабильных уровней трансаминаз, а также по данным ультразвукового исследования печени. О наличии макроангиопатии нижних конечностей судили по данным ультразвуковой доплерографии артерий нижних конечностей.

При изучении течения СД было установлено, что у лиц с 1-м, 2-м и 4-м набором признаков среди хронических осложнений наиболее часто встречается диабетическая ретинопатия (рис. 4). В то же время диабетическая нефропатия была характерна как для больных из 1-го и 2-го, так и для обследованных из 3-го кластера. Диабетическое поражение периферических нервных стволов наиболее часто отмечалось у обследованных из 2-го кластера СД, а в 3-й, 4-й и 5-й группе признаков оно показало примерно одинаковую частоту распространенности. Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей значительно чаще отмечалась у больных из 5-го и 2-го кластера, а НАЖБП была больше характерна для лиц с абдоминальным ожирением, у которых наиболее часто отмечался 3-й и 4-й кластер признаков СД.

## Выводы

Оценка клинического течения СД, определение новых факторов прогнозирования развития его ССО с позиции кластерных подходов позволят оптимизировать алгоритмы лечебно-профилактических мероприятий. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th edition. IDF; 2020.
2. Care D., Suppl S. S. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 // Diabetes Care. 2020; 43 (June): S111-134.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Видулова О. К. и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // Сахарный диабет. 2019; 22 (2S): 4-61.  
[Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. i dr. Atlas of the diabetes registry of the Russian Federation. Status 2018. // Sakharnyy diabet. 2019; 22 (2S): 4-61.]
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 10-й вып. (доп.). М., 2021.  
[Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus / Pod red. I. I. Dedova, M. V. Shestakovoy, A. Yu. Mayorova. 10-y vyp. (dop.). M., 2021.]
5. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у взрослых // Сахарный диабет. 2020; 23 (1S): 42-114.

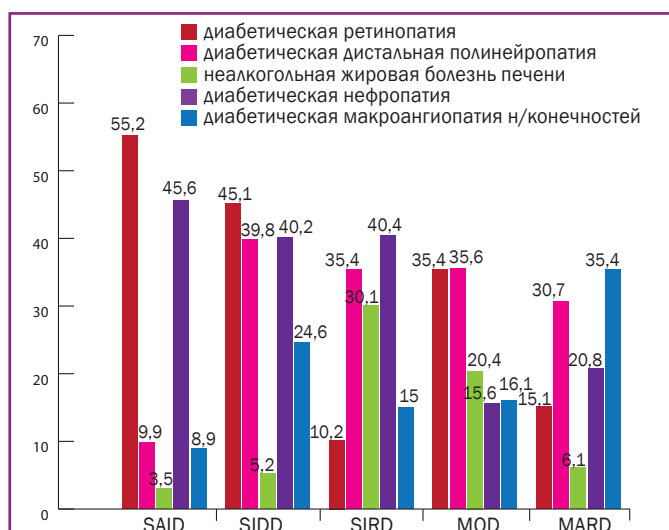


Рис. 4. Распространенность хронических осложнений СД с учетом кластерной классификации (%) [данные получены авторами] / The prevalence of chronic complications of diabetes mellitus, taking into account the cluster classification (%) [data obtained by the authors]

- [Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. i dr. Clinical recommendations. Diabetes mellitus type 1 in adults // *Sakharnyy diabet*. 2020; 23 (1S): 42-114.]
6. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // *Сахарный диабет*. 2020; 23 (2S): 4-102.
- [Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. i dr. Clinical recommendations. Diabetes mellitus type 2 in adults // *Sakharnyy diabet*. 2020; 23 (2S): 4-102.]
7. Петеркова В. А., Безлепкина О. Б., Кураева Т. Л. и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у детей.
- [Peterkova V. A., Bezlepina O. B., Kurayeva T. L. i dr. Clinical recommendations. Type 2 diabetes in children.]
8. Петеркова В. А., Шестакова М. В., Безлепкина О. Б. и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у детей // *Сахарный диабет*. 2020; 23 (1S): 4-40.
- [Peterkova V. A., Shestakova M. V., Bezlepina O. B. i dr. Clinical recommendations. Diabetes mellitus type 1 in children // *Sakharnyy diabet*. 2020; 23 (1S): 4-40.]
9. Дедов И. И. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
- [Dedov I. I. Endocrinology: national leadership / Pod red. I. I. Dedova, G. A. Mel'nichenko. 2-ye izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2021.]
10. Сахарный диабет: многообразие клинических форм / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016.
- [Diabetes mellitus: variety of clinical forms / Pod red. I. I. Dedova, M. V. Shestakovoy. M.: ООО «Izdatel'stvo «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo», 2016.]
11. DeFronzo R. A. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM // *Diabetes*. 1988; 37 (6): 667-687. DOI: 10.2337/diab.37.6.667. PMID: 3289989.
12. DeFronzo R. A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes*. 2009; 58 (4): 773-795. DOI: 10.2337/db09-9028B.
13. DeFronzo R. A., Ferrannini E., Groop L. et al. Type 2 diabetes mellitus // *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1: 15019. DOI: 10.1038/nrdp.2015.19. PMID: 27189025.
14. Solis-Herrera C., Triplitt C., Reasner C., DeFronzo R. A. et al. Classification of Diabetes Mellitus. 2018 Feb 24. In: Feingold K. R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., de Herder W. W., Dhatariya K., Dungan K., Hershman J. M., Hofland J., Kalra S., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., Kovacs C. S., Kuohung W., Laferrière B., Levy M., McGee E. A., McLachlan R., Morley J. E., New M., Purnell J., Sahay R., Singer F., Sperling M. A., Stratakis C. A., Trencle D. L., Wilson D. P., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905343.
15. Solis-Herrera C., Triplitt C., Cersosimo E., DeFronzo R. A. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. 2021 Sep 27. In: Feingold K. R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., de Herder W. W., Dhatariya K., Dungan K., Hershman J. M., Hofland J., Kalra S., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., Kovacs C. S., Kuohung W., Laferrière B., Levy M., McGee E. A., McLachlan R., Morley J. E., New M., Purnell J., Sahay R., Singer F., Sperling M. A., Stratakis C. A., Trencle D. L., Wilson D. P., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905339.
16. Шестакова Е. А., Скляник И. А., Паневина А. С. и др. С чем связано отсутствие нарушений углеводного обмена у лиц с длительным анамнезом ожирения — с низкой инсулинорезистентностью или сохранной секрецией инсулина? // *Вестник РАМН*. 2018; 73 (5): 344-353. DOI: 10.15690/vramn1027.
- [Shestakova Ye. A., Sklyanik I. A., Panevina A. S. i dr. What is the reason for the absence of carbohydrate metabolism disorders in persons with a long history of obesity — with low insulin resistance or preserved insulin secretion? // *Vestnik RAMN*. 2018; 73 (5): 344-353. DOI: 10.15690/vramn1027.]

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

#### Сведения об авторах:

Куденцова Людмила Александровна, эндокринолог Федерального государственного бюджетного учреждения Главный военный клини-

ческий госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко Министерства обороны Российской Федерации; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3; [akudentsova@list.ru](mailto:akudentsova@list.ru)

Давыдов Денис Владимирович, д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии Федерального государственного автономного университета дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; начальник Федерального государственного бюджетного учреждения Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко Министерства обороны Российской Федерации; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3; [davydov\\_dv@rudn.iniversity](mailto:davydov_dv@rudn.iniversity)

Чернавский Сергей Вячеславович, д.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125445, Россия, Москва, ул. Смольная, 38; эндокринолог Федерального государственного бюджетного учреждения Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко Министерства обороны Российской Федерации; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3; заслуженный врач Российской Федерации; [chernavskijsv@mail.ru](mailto:chernavskijsv@mail.ru)

Стремоухов Анатолий Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125445, Россия, Москва, ул. Смольная, 38; [astremo@bk.ru](mailto:astremo@bk.ru)

#### Information about the authors:

Luydmila A. Kudentsova, endocrinologist of the Federal State Budgetary Institution Main Military Clinical Hospital named after Academician N. N. Burdenko Ministry of Defense of the Russian Federation; 3

Hospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia; [akudentsova@list.ru](mailto:akudentsova@list.ru)

Denis V. Davydov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; Head of the Federal State Budgetary Institution Main Military Clinical Hospital named after Academician N. N. Burdenko Ministry of Defense of the Russian Federation; 3 Hospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia; [davydov\\_dv@rudn.iniversity](mailto:davydov_dv@rudn.iniversity)

Sergey V. Chernavsky, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 38 Smolnaya str., Moscow, 125445, Russia; endocrinologist of the Federal State Budgetary Institution Main Military Clinical Hospital named after Academician N. N. Burdenko Ministry of Defense of the Russian Federation; 3 Hospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia; Honored Doctor of the Russian Federation; [chernavskijsv@mail.ru](mailto:chernavskijsv@mail.ru)

Anatoly A. Stremoukhov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 38 Smolnaya str., Moscow, 125445, Russia; [astremo@bk.ru](mailto:astremo@bk.ru)

Поступила/Received 18.04.2022

Принята в печать/Accepted 21.04.2022

# Пациентка с очень высоким сердечно-сосудистым риском и псевдорезистентной артериальной гипертензией: фокус на приверженность лечению

Ю. А. Лутохина, ORCID: 0000-0002-7154-6794, lebedeva12@gmail.com

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, 8, стр. 2

**Резюме.** Успешные выявление и коррекция артериальной гипертензии играют ключевую роль в контроле сердечно-сосудистых рисков и, как следствие, в снижении частоты инфарктов и инсультов в популяции. В Российской Федерации артериальная гипертензия имеется у трети взрослого населения, но далеко не все пациенты осведомлены о своем заболевании и получают соответствующее лечение. При этом, несмотря на большой выбор антигипертензивных средств, эффективность лечения недостаточно высока и отмечается низкая приверженность больных к приему назначенных препаратов в целом. В данном клиническом наблюдении представлена пациентка 63 лет с очень высоким сердечно-сосудистым риском, перенесшая инфаркт миокарда без Q-зубца, страдающая фибрилляцией предсердий, сахарным диабетом, ожирением, гиперлипидемией, гиперурикемией и плохо контролируемой артериальной гипертензией. Больная была направлена в Клинику факультетской терапии им. В. Н. Виноградова в связи с «резистентной артериальной гипертензией», однако по результатам обследования артериальная гипертензия расценена как псевдорезистентная. Разнообразная предшествующая антигипертензивная терапия, которую пациентка получала до госпитализации в клинику, включала неадекватно низкие дозы препаратов, а назначаемые схемы были трудновыполнимыми, поскольку предполагали прием лекарственных средств в дневное время. Наблюдалась неадекватно частая смена терапевтических режимов вместо наращивания доз внутри существующей схемы. Назначение антигипертензивных препаратов в адекватных дозах, с применением фиксированных комбинаций и однократным утренним приемом лекарств, а также тщательное разъяснение больной правил приема препаратов позволили достичь целевых значений АД и добиться контроля над другими модифицируемыми факторами риска. Таким образом, в случае подозрения на резистентную артериальную гипертензию следует прежде всего оценить приверженность пациента лечению и назначить адекватные дозы антигипертензивных препаратов. Необходимо отдавать предпочтение фиксированным комбинациям и, по возможности, избегать сложных схем с двукратным и тем более трехкратным приемом препаратов в течение дня, поскольку при современном ритме жизни даже самый аккуратный пациент рискует не справиться с выполнением подобных назначений.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, сердечно-сосудистый риск, фиксированная комбинация, приверженность лечению, лизиноприл, амлодипин, розувастатин.

**Для цитирования:** Лутохина Ю. А. Пациентка с очень высоким сердечно-сосудистым риском и псевдорезистентной артериальной гипертензией: фокус на приверженность лечению // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 91-95. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.016

## Patient with very high cardiovascular risk and pseudoresistant arterial hypertension: a focus on treatment adherence

Yuliya A. Lutokhina, ORCID: 0000-0002-7154-6794, lebedeva12@gmail.com

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

**Abstract.** Successful detection and management of arterial hypertension play a key role in the control of cardiovascular risks and, consequently, in reducing the incidence of heart attacks and strokes in the population. In the Russian Federation, arterial hypertension is present in a third of the adult population, but not all patients are aware of their disease and receive appropriate treatment. At the same time, despite the large selection of antihypertensive drugs, the effectiveness of treatment is not high enough, and there is a low adherence of patients to taking the prescribed drugs in general. This case report presents a 63-year-old female patient with a very high cardiovascular risk, a history of prior non-ST-elevated myocardial infarction, atrial fibrillation, diabetes mellitus, obesity, hyperlipidemia, hyperuricemia and poorly controlled arterial hypertension. The patient was referred to the Vinogradov Faculty Therapeutic Clinic for «resistant arterial hypertension», but the results of

the examination showed that the arterial hypertension was considered to be pseudo-resistant. The variety of previous antihypertensive therapy she received prior to her admission to our clinic included inappropriately low doses of drugs, and the prescribed regimens were difficult to implement, since they assumed drugs were taken during the daytime. There was an inappropriately frequent change of therapeutic regimens instead of increasing doses within the existing regimen. The prescription of antihypertensive drugs in adequate doses, using fixed combinations and a single morning medication administration, as well as careful explanation to the patient the rules of medication administration allowed to achieve the target blood pressure values and to gain control of other modifiable risk factors. Thus, in case of suspected resistant arterial hypertension, the patient's adherence to treatment should first of all be assessed and appropriate doses of antihypertensive drugs should be prescribed. It is necessary to give preference to fixed combinations and, if possible, to avoid complex schemes with two and, moreover, three doses of drugs during the day, since in the modern rhythm of life, even the most accurate patient risks not coping with such prescriptions.

**Keywords:** arterial hypertension, coronary heart disease, diabetes mellitus, atrial fibrillation, cardiovascular risk, fixed combination, adherence to treatment, lisinopril, amlodipine, rosuvastatin.

**For citation:** Lutokhina Yu. A. Patient with very high cardiovascular risk and pseudoresistant arterial hypertension: a focus on treatment adherence // *Lechaschi Vrach. 2022; 5-6 (25): 91-95. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.016*

Гипертоническая болезнь (ГБ) — самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) в мире [1]. ГБ страдает не менее 1,3 млрд человек на земном шаре, успешные выявление и коррекция этого заболевания играют ключевую роль в контроле сердечно-сосудистых рисков (ССР) и, как следствие, в снижении частоты инфарктов и инсультов в популяции [1-3]. В Российской Федерации, по данным исследования ЭССЕ-РФ [4], в которое вошли 15,3 тыс. человек, артериальная гипертензия (АГ) имеется у трети взрослого населения, однако осведомлены о наличии у себя повышения артериального давления (АД) лишь 67,5% мужчин и 78,9% женщин; из них соответствующее лечение получают только 39,5% мужчин и 60,9% женщин. При этом, несмотря на огромный выбор лекарственных средств для лечения ГБ на рынке и многочисленные мастер-классы, лекции на конгрессах и прекрасные отечественные рекомендации, в которых детально разбираются подходы к лечению АГ, целевые значения АД достигнуты лишь у 16,4% мужчин и 32,6% женщин. Какова же приверженность этих пациентов лечению, в данном исследовании осталось доподлинно неизвестным. Тем не менее есть данные еще одного исследования, проведенного ранее, по результатам которого целевые значения АД были достигнуты у 20,5% мужчин и у 22,5% женщин, и в котором отражена низкая приверженность нашего населения к приему назначенных препаратов в целом [5]. Крайне важно не только активно выявлять ССР у пациентов, но и назначать адекватное лечение, которое больной действительно будет осуществлять в условиях современного ритма жизни. Об этом и пойдет речь в данной статье.

### Клиническое наблюдение

*Пациентка С., 63 года*, поступила в Клинику факультетской терапии им. В. Н. Виноградова с жалобами на эпизоды повышения АД до 190/110 мм рт. ст., несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, а также одышку при умеренных физических нагрузках, общую слабость и тревожность.

*Семейный анамнез* отягощен по ССЗ. Отец пациентки умер в 44 года от острого инфаркта миокарда (ОИМ). Мать умерла в 83 года от острого нарушения мозгового кровообращения, в течение жизни страдала ГБ, сахарным диабетом 2 типа (СД). Брату больной 60 лет, в 54 года перенес ОИМ с последующими баллонной ангиопластикой и стентированием двух коронарных артерий, страдает ГБ, нарушениями ритма. Сыну пациентки 41 год, недавно у него также была выявлена АГ. Дочери 37 лет, клинически здорова.

*ИЗ анамнеза жизни.* С детства и до 40 лет страдала частыми ангинами и бронхитами. Два года назад (в 61 год) впервые выявлен СД, однако сахароснижающую терапию не получает «в связи с небольшим повышением уровня глюкозы» в единичных анализах, гликозилированный гемоглобин не контролирует. По профессии адвокат, в настоящее время продолжает трудовую деятельность. Курила на протяжении

40 лет по 1 пачке сигарет в день, после перенесенного ОИМ от курения отказалась, алкоголем не злоупотребляет.

*Анамнез заболевания.* Приблизительно с 52 лет, в период перименопаузы, появились эпизоды подъемов АД максимально до 160-170/110 мм рт. ст. Эпизодически принимала антигипертензивные препараты (каптоприл, бисопролол) с неполным эффектом. Примерно в 55 лет впервые появились непродолжительные эпизоды одышки при стрессе и умеренных физических нагрузках, а также боли в шее. Одышка при стрессе была расценена неврологом как проявление гипервентиляционного синдрома, а боли в шее — как мышечно-тонический синдром. Время от времени принимала седативные препараты и миорелаксанты без четкого эффекта, в дальнейшем по этому поводу не обследовалась, к врачам не обращалась в связи с напряженным рабочим графиком.

Спустя три года, в возрасте 58 лет после стресса на работе пациентка почувствовала сильную боль в левой половине грудной клетки с иррадиацией в шею, онемение в левой руке, внезапное чувство страха. АД составило 210/120 мм рт. ст. Бригадой скорой медицинской помощи была снята электрокардиограмма (ЭКГ), на которой зарегистрирована фибрилляция предсердий, а также отмечались негативные зубцы Т в переднебоковых отведениях, в связи с чем даны нагрузочные дозы ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. Пациентку госпитализировали в блок реанимации и интенсивной терапии с диагнозом острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. При поступлении выявлено повышение кардиоспецифических ферментов, в связи с чем пациентка была доставлена в рентген-операционную. При коронарографии выявлен 80%-й стеноз передней нисходящей артерии (ПНА) в проксимальной трети, окклюзия устья огибающей артерии (ОА), выполнены баллонная ангиопластика и стентирование ПНА и ОА. Попытки восстановления синусового ритма не предпринимались в связи с неустановленной давностью пароксизма и нормосистолий.

Пациентке назначили эналаприл (20 мг/сут), бисопролол (5 мг/сут), аторвастатин (20 мг/сут), ацетилсалициловую кислоту, ривароксабан и клопидогрел в сниженной дозе. В дальнейшем была произведена замена последнего на тикагрелор в связи с аллергической реакцией на клопидогрел в виде крапивницы, которая во время госпитализации была расценена как реакция на введение контрастного препарата при чрескожном вмешательстве. Впоследствии, через три месяца, тройная терапия была заменена на сочетание ацетилсалициловой кислоты и ривароксабана, а через год пациентка продолжила прием ривароксабана (20 мг/сут) в сочетании с кардиотропной терапией и статинами.

После перенесенного инфаркта пациентка чувствовала себя удовлетворительно: ангинозные боли и одышка как эквивалент стенокардии не беспокоили, однако отмечались сложности с контролем АД. Пациентке часто меняли схемы приема

антигипертензивных средств: эналаприл последовательно заменяли на лозартан (50 мг/сут), затем на сочетание лизиноприла (10 мг/сут) сначала с индапамидом (1,5 мг/сут), потом с гидрохлоротиазидом (12,5 мг/сут). Около года назад женщине была назначена фиксированная комбинация периндоприла (8 мг) с индапамидом (2,5 мг), в дневное время были добавлены блокаторы кальциевых каналов, которые пациентка нередко забывала принимать, на фоне чего АД сохранялось на уровне 160/100 мм рт. ст. Последняя схема включала сочетание валсартана (160 мг/сут) и амлодипина (5 мг/сут) утром в виде фиксированной комбинации, далее в обед и вечером был назначен моксонидин (0,2 г). В связи с вышеуказанными жалобами с направительным диагнозом «ИБС: постинфарктный кардиосклероз; резистентная артериальная гипертензия» пациентка была госпитализирована в отделение кардиологии Клиники факультетской терапии им. В. Н. Виноградова.

При осмотре: рост 166 см, вес 84 кг, ИМТ = 30,1 кг/м<sup>2</sup> (ожирение 1-й степени). Конституция гиперстеническая. Кожные покровы чистые. Отеков нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 20 в мин. Аускультативно дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, аритмичны, шумов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 80 ударов в мин. АД — 170/90 мм рт. ст. Печень — по краю реберной дуги, селезенка не увеличена. Щитовидная железа при пальпации не изменена. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Общий анализ крови, коагулограмма, тиреоидные гормоны — без особенностей. В общем анализе мочи — глюкозурия, в остальном — в пределах нормальных значений. Определение уровня микроальбуминурии не было выполнено по техническим причинам. В биохимическом анализе крови (табл. 1)

Таблица 1

**Результаты биохимического анализа крови пациентки С. при поступлении в отделение кардиологии Клиники факультетской терапии [данные из личного архива автора] / Biochemical panel results of patient S. on admission to the cardiology department of the Faculty Therapeutic clinic [data from the author's personal archive]**

| Параметр                                   | При поступлении | Норма       |
|--------------------------------------------|-----------------|-------------|
| Общий белок, г/л                           | 68,2            | 57-82       |
| Альбумин, г/л                              | 44,8            | 32-48       |
| Креатинин, мг/дл                           | 1,43            | 0,5-1,2     |
| СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 41              | > 90        |
| Глюкоза, ммоль/л                           | 10,2            | 4,1-5,9     |
| Натрий, мэкв/л                             | 143             | 132-149     |
| Калий, мэкв/л                              | 4,1             | 3,5-5,5     |
| Щелочная фосфатаза, ед/л                   | 117             | 68-115      |
| ГГТ, ед/л                                  | 53              | 0-78        |
| АСТ, ед/л                                  | 27              | 0-40        |
| АЛТ, ед/л                                  | 31              | 0-40        |
| Мочевая кислота, мкмоль/л                  | 420             | 145-415     |
| Общий билирубин, мкмоль/л                  | 17              | 5-21        |
| Прямой билирубин, мкмоль/л                 | 3,0             | 0-3,4       |
| Общий холестерин, ммоль/л                  | 4,68            | 3,88-5,3    |
| Триглицериды, ммоль/л                      | 2,21            | 0,57-2,88   |
| ЛПВП-ХС, ммоль/л                           | 0,92            | > 1,2       |
| ЛПНП-ХС, ммоль/л                           | 3,29            | 2,6-4,2     |
| ЛПОНП-ХС, ммоль/л                          | 1,0             | 0,114-0,342 |
| Коэффициент атерогенности                  | 4,71            | 1,2-4,2     |

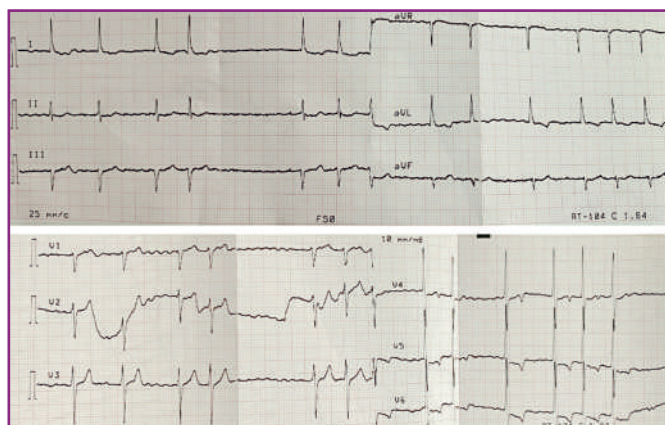


Рис. ЭКГ пациентки С. [из личного архива автора] / ECG of patient S. [from the author's personal archive]

отмечается нецелевое значение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), для пациентки очень высокого риска уровень ЛПНП не должен превышать 1,4 ммоль/л [6]), повышение уровня креатинина до 1,43 мг/дл, что соответствует скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по CKD-EPI, 41 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и указывает на поражение почек как в рамках гипертензии, так и диабетической нефропатии; электролиты в пределах референсных значений, мочевая кислота по верхней границе нормы для пациентки с несомненным метаболическим синдромом. Уровень глюкозы повышен до 10,2 ммоль/л, в связи с чем был определен гликозилированный гемоглобин (9,1%) и выполнен гликемический профиль: глюкоза в 8, 12, 16 и 21 час составила 10,4, 12,1, 8,6 и 12,4 ммоль/л соответственно, что говорит об абсолютных показаниях к назначению сахароснижающей терапии. На ЭКГ (рис.) регистрировалась фибрилляция предсердий с частотой желудочковых комплексов 78/мин, интервалы RR варьировали от 480 до 1560 мс, отмечались признаки гипертрофии левого желудочка (по Корнеллу: R<sub>aVL</sub> + S<sub>V3</sub> = 25 мм), негативные зубцы Т в I, aVL, V4–V6, что соответствует локализации перенесенного инфаркта миокарда, а также может быть расценено как проявление перегрузки левого желудочка (ЛЖ). При суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру в течение всей записи регистрировалась фибрилляция предсердий, минимальный RR — 340 мс, максимальный RR — 2360 мс, ЧСС днем — 48-136 уд./мин (средняя — 94 уд./мин), ночью — 45-111 уд./мин (средняя — 65 уд./мин), пауз более 2 секунд — 102/сут, также зарегистрированы 94 одиночные желудочковые экстрасистолы, отмечалась фоновая депрессия сегмента ST до 1 мм без диагностически значимой динамики. Обращает на себя внимание тенденция к тахисистолии и большой разброс RR, что требует оптимизации структуры ритма не за счет наращивания дозы бета-блокаторов, а за счет добавления небольших доз дигоксина.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечается дилатация обоих предсердий, в большей степени левого (110 мл), конечный диастолический размер ЛЖ — по верхней границе нормы (5,7 см), фракция выброса составляет 56%, достоверных данных за нарушения локальной сократимости не получено. Стенки ЛЖ утолщены до 12 мм, его диастолическая функция снижена (E — 93 см/с; E med — 6,6 см/с; E/E med — 14; E lat — 10,2 см/с; E/E lat — 11,5) вследствие длительного течения не в полной мере компенсированной АГ. Присутствует незначительный аортальный стеноз с регургитацией 1 степени, в остальном клапанный аппарат без отклонений от нормы, аорта уплотнена.

С учетом очень высокого ССР пациентке с метаболическим синдромом было выполнено триплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, при котором обнаружен гемодинамически незначимый атеросклероз

правой общей сонной артерии (до 20% по площади) и левой подключичной артерии (30%).

В связи с направительным диагнозом резистентной АГ и данными об атеросклерозе аорты, коронарных, брахиоцефальных и подключичных артерий, а также повышением уровня креатинина необходимо было исключить атеросклероз почечных артерий как причину плохо корригируемой артериальной гипертензии. Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости с контрастным усилением: данных за атеросклеротические изменения почечных артерий не получено. Остальные органы брюшной полости без значимой патологии. Единственной случайной находкой стал конкремент в желчном пузыре размером до 7 мм. При контроле уровня креатинина в динамике данных за контраст-индуцированное поражение почек нет.

С пациенткой проведена дополнительная беседа в отношении комплаенса: при детальном расспросе выяснилось, что она не только часто забывает принимать дневные препараты, так как занята на работе, но и нередко пропускает утренний прием, если видит на тонометре нормальные цифры АД. Ранее ей не была разъяснена необходимость регулярного приема антигипертензивной терапии вне зависимости от уровня АД. Медикаментозная схема больной была оптимизирована следующим образом:

- лизиноприл 20 мг — 1 табл. утром;
- амлодипин 10 мг — 1 табл. утром;
- розувастатин 20 мг — 1 табл. утром;
- бисопролол 5 мг — 1 табл. утром;
- дигоксин 0,25 мг — 1/2 табл. утром (для оптимизации ЧСС и структуры ритма);
- ривароксабан 15 мг — 1 табл. утром (доза скорректирована с учетом скорости клубочковой фильтрации);
- метформин 850 мг — по 1 табл. 2 раза в день.

На этом фоне выполнены контрольное суточное мониторирование АД и ЭКГ. Среднее АД днем составило 127/81 мм рт. ст., ночью — 117/69 мм рт. ст., максимальное АД в течение регистрации — 148/89 мм рт. ст. во время подъема на пятый этаж, что является приростом, адекватным выполняемой физической нагрузке. При холтеровском мониторировании ЭКГ также отмечена положительная динамика: средняя ЧСС днем снизилась с 94 до 61 уд./мин, ночью — с 65 до 58 уд./мин, при этом количество пауз свыше 2 сек сократилось до 24/сут и уменьшился разброс RR (минимальный RR — 460 мс, максимальный RR — 2230 мс), не отмечено нарастания желудочковой эктопии на фоне приема дигоксина (что имеет место у ряда пациентов и требует активного контроля). Сама пациентка отмечает значительное улучшение общего самочувствия, одышка на фоне нормализации АД и адекватного контроля ЧСС полностью регрессировала. При выписке для повышения приверженности назначенной терапии лизиноприл, амлодипин и розувастатин в аналогичных дозах были заменены на фиксированную комбинацию — препарат Эквамер®, что позволило снизить количество принимаемых лекарственных средств с 7 до 5. Кроме того, для удобства пациентки все препараты назначены на утренний прием, что вполне позволяет их фармакокинетика.

Спустя 3 месяца пациентка приехала на повторный осмотр. Жалоб активно не предъявляла, на фоне назначенной антигипертензивной терапии чувствовала себя хорошо. Препараты принимала регулярно, контролируя их прием при помощи таблетницы, при этом АД находилось на целевом уровне для пациентки с хронической болезнью почек — 130-140/70-80 мм рт. ст. В результате адекватного контроля АД и уровня гликемии в биохимическом анализе крови отмечается положительная динамика в виде снижения уровня креатинина и, как следствие, повышения скорости клубочковой фильтрации до 57 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также снижение уровня мочевой кислоты (табл. 2). На фоне сахароснижающей терапии наблюдается тенденция к нормализации уровня гликемии и гликозили-

рованного гемоглобина. В липидном спектре также присутствует очевидная положительная динамика: уровень ЛПНП максимально приблизился к целевому, существенно снизился коэффициент атерогенности. Лечение больной продолжено в прежнем объеме за исключением увеличения дозы ривароксабана до 20 мг/сут в соответствии с повысившейся скоростью клубочковой фильтрации. Кроме того, пациентка похудела на 2 кг, и ей даны рекомендации относительно дальнейшего снижения массы тела, что, несомненно, может положительно сказаться не только на общем самочувствии, но и на уровне АД и таких биохимических показателей, как содержание мочевой кислоты, холестерина и, отчасти, гликемия.

## Обсуждение

В данном клиническом наблюдении представлена пациентка с очень высоким ССР, перенесшая ОИМ без Q-зубца, страдающая фибрилляцией предсердий, СД, ожирением, гиперлипидемией, гиперурикемией и плохо контролируемой АГ. Больная была направлена в ФТК в связи с «резистентной артериальной гипертензией». Однако, если разобрать разнообразную антигипертензивную терапию, которую она получала до госпитализации к нам в клинику, дозы препаратов преимущественно были неадекватно низкими, а назначаемые схемы трудновыполнимыми из-за необходимости приема лекарств в дневное время. Кроме того, бросается в глаза неадекватно частая смена терапевтических режимов вместо наращивания доз внутри существующей схемы. К сожалению, это не единичный подобный случай не только в нашей клинической практике, но и в стране в целом. По результатам российской наблюдательной программы АЛГОРИТМ [7], мода дозировок большинства назначаемых антигипертензивных препаратов получилась достаточно низкая. Так, например, для лизиноприла она составляет всего 10 мг/сут. Кроме того, в назначаемых схемах присутствуют медикаменты, не относящиеся к первому ряду, такие как моксонидин или ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) короткого действия каптоприл, а также бета-блокаторы у пациентов без ишемической болезни сердца или сердечной недостаточности.

После исключения реноваскулярной природы АГ мы сделали акцент на повышении приверженности лечению: перенесли прием всех лекарств на утро, а также снизили количество таблеток с 7 до 5 за счет назначения фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина — препарата Эквамер®. По данным японского исследования, в котором приверженность пациентов лечению контролировалась при помощи оценки концентрации метаболитов лекарств в моче, количество принятых лекарственных средств оказалось обратно пропорционально комплаенсу: так, 7 различных лекарств не смог аккуратно принимать никто из участников исследования, а 5 erroneously принимали уже 58,3% пациентов [8]. В действующих российских рекомендациях по АГ у взрослых сделан акцент на назначении фиксированных комбинаций для повышения приверженности лечению [9], причем комбинация иАПФ с блокатором кальциевых каналов предпочтительнее, чем комбинация иАПФ с диуретиком в плане прогноза [10]. В результате при контрольном визите пациентки мы наглядно убедились, что АГ в ее случае носила псевдорезистентный характер, а ключом к контролю АД стала именно приверженность лечению за счет потенциально выполнимой схемы приема препаратов.

## Заключение

При подозрении на резистентную артериальную гипертензию следует прежде всего оценить приверженность пациента лечению и назначить адекватные дозы антигипертензивных средств. Необходимо отдавать предпочтение фиксированным комбинациям и по возможности избегать сложных схем

с двукратным и тем более трехкратным приемом препаратов в течение дня, поскольку при современном ритме жизни даже самый аккуратный пациент рискует не справиться с подобными назначениями. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Zhou B., Carrillo-Larco R. M., Danaei G., Riley L. M., Paciorek C. J., Stevens G. A., et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants // *The Lancet*. 2021; 398: 957-980. DOI: 0.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. Yusuf S., Joseph P., Rangarajan S., Islam S., Mente A., Hystad P., et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study // *Lancet*. 2020; 395: 795-808. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2.
3. O'Donnell M., Hankey G. J., Rangarajan S., Chin S. L., Rao-Melacini P., Ferguson J., et al. Variations in knowledge, awareness and treatment of hypertension and stroke risk by country income level // *Heart*. 2020 Dec 14; heartjnl-2019-316515. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-316515.

Таблица 2

**Результаты биохимического анализа крови пациентки С. на фоне лечения в динамике, через 3 месяца после выписки [данные из личного архива автора] / Biochemical panel results of patient S. in dynamics on the background of treatment, 3 months after discharge [data from the author's personal archive]**

| Параметр                                   | При поступлении | Через 3 мес | Норма       |
|--------------------------------------------|-----------------|-------------|-------------|
| Общий белок, г/л                           | 68,2            | 61,4        | 57-82       |
| Альбумин, г/л                              | 44,8            | 39,1        | 32-48       |
| Креатинин, мг/дл                           | 1,43            | 1,09 ↓      | 0,5-1,2     |
| СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 41              | 57 ↑        | > 90        |
| Глюкоза, ммоль/л                           | 10,2            | 6,1 ↓       | 4,1-5,9     |
| HbA <sub>1c</sub> , %                      | 9,1             | 6,9 ↓       | < 6         |
| Натрий, мэкв/л                             | 143             | 139         | 132-149     |
| Калий, мэкв/л                              | 4,1             | 4,6         | 3,5-5,5     |
| Щелочная фосфатаза, ед/л                   | 117             | 110         | 68-115      |
| ГГТ, ед/л                                  | 53              | 61          | 0-78        |
| АСТ, ед/л                                  | 27              | 31          | 0-40        |
| АЛТ, ед/л                                  | 31              | 28          | 0-40        |
| Мочевая кислота, мкмоль/л                  | 420             | 404 ↓       | 145-415     |
| Общий билирубин, мкмоль/л                  | 17              | 19          | 5-21        |
| Прямой билирубин, мкмоль/л                 | 3,0             | 2,8         | 0-3,4       |
| Общий холестерин, ммоль/л                  | 4,68            | 3,81 ↓      | 3,88-5,3    |
| Триглицериды, ммоль/л                      | 2,21            | 2,04 ↓      | 0,57-2,88   |
| ЛПВП-ХС, ммоль/л                           | 0,92            | 0,98 ↑      | > 1,2       |
| ЛПНП-ХС, ммоль/л                           | 3,29            | 1,5 ↓       | 2,6-4,2     |
| ЛПОНП-ХС, ммоль/л                          | 1,0             | 0,88 ↓      | 0,114-0,342 |
| Коэффициент атерогенности                  | 4,71            | 2,89 ↓      | 1,2-4,2     |

4. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М. и соавт. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13 (4): 4-14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. [Boytsov S. A., Balanova Yu. A., Shal'nova S. A., Deyev A. D., Artamonova G. V., Gatagonova T. M. et al. Arterial hypertension among people aged 25-64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSE study// *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 13 (4): 4-14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.]
5. Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // *Российский кардиологический журнал*. 2006; (4): 45-50. DOI: 10.15829/1560-4071-2006-4-45-50. [Shal'nova S. A., Balanova Yu. A., Konstantinov V. V. et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, use of antihypertensive drugs and treatment efficacy among the population of the Russian Federation // *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2006; (4): 45-50. DOI: 10.15829/1560-4071-2006-4-45-50]
6. Mach F., Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // *European Heart Journal*. 2020; 41: 111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Напалков Д. А. Российская наблюдательная программа алгоритм: реализация идеи комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии для достижения клинического результата в рутинной клинической практике // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019; 15 (6): 779-788. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-779-788. [Napalkov D. A. Russian observational program ALGORITHM: implementation of the idea of combined antihypertensive and lipid-lowering therapy to achieve a clinical result in routine clinical practice // *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2019; 15 (6): 779-788. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-779-788.]
8. Tomaszewski M., White C., Patel P., Masca N., Damani R., Hepworth J., et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis // *Heart*. 2014; 100 (11): 855-861. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305063.
9. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и соавт. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. [Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Nedogoda S. V., Shlyakhto Ye. V., Arutyunov G. P., Baranova Ye. I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020 // *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.]
10. Jamerson K., Weber M. A., Bakris G. L., Dahlöf B., Pitt B., Shi V., et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N Engl J Med*. 2008; 359: 2417-2428. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182.

## Сведения об авторе:

Лутохина Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; lebedeva12@gmail.com

## Information about the author:

Yuliya A. Lutokhina, MD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1 of the N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8 b. 2 str., Moscow, 119991, Russia; lebedeva12@gmail.com

Поступила/Received 11.05.2022

Принята в печать/Accepted 13.05.2022

# Последипломное образование

| Наименование цикла                                                                                                               | Место проведения                                                                                             | Контингент слушателей                                                                                                                                                                                                                                                               | Даты проведения цикла | Продолжительность обучения, мес |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| Гериатрические синдромы                                                                                                          | РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра болезней старения ФДПО, Москва                                             | Врачи специальностей «терапия», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «пульмонология», «гастроэнтерология», «аллергология и иммунология», «ревматология», «эндокринология», «кардиология», «неврология», «фтизиатрия», «онкология», «гематология», «инфекционные болезни» | 20.06-24.06           | 1 нед                           |
| Неинвазивная искусственная вентиляция легких при оказании медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 | РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО, Москва                  | Врачи всех специальностей                                                                                                                                                                                                                                                           | 06.06-10.06           | 1 нед                           |
| Наследственные метаболические болезни печени у детей                                                                             | РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва                                | Врачи специальностей «педиатрия», «гастроэнтерология», «терапия», «общая врачебная практика (семейная медицина)»                                                                                                                                                                    | 14.06-17.06           | 1 нед                           |
| Алгоритмы и протоколы ведения больных с сердечной недостаточностью                                                               | РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФДПО, Москва                                                   | Кардиологи, терапевты, врачи общей практики                                                                                                                                                                                                                                         | 20.06-22.06           | 3 дня                           |
| Лабораторные исследования сыворотки крови                                                                                        | МГМСУ, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики ФДПО, Москва                                  | Врачи лечебных специальностей и врачи специальности «клиническая лабораторная диагностика», биологи                                                                                                                                                                                 | 20.06-24.06           | 1 нед                           |
| Особенности клинической лабораторной диагностики в условиях пандемии COVID-19                                                    | МГМСУ, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики ФДПО, Москва                                  | Врачи лечебных специальностей и врачи специальности «клиническая лабораторная диагностика», биологи                                                                                                                                                                                 | 04.05-12.05           | 1 нед                           |
| Поражения почек при коронавирусной инфекции                                                                                      | МГМСУ, кафедра нефрологии ФДПО, Москва                                                                       | Нефрологи, инфекционисты, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ, анестезиологи-реаниматологи                                                                                                                                                                    | 06.06-10.06           | 1 нед                           |
| Краткосрочная психотерапия тревожных расстройств                                                                                 | МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО, Москва                                            | Психиатры, психиатры-наркологи, психотерапевты                                                                                                                                                                                                                                      | 20.06-24.06           | 1 нед                           |
| Вирусные и бактериальные оппортунистические инфекции                                                                             | РМАНПО, кафедра инфекционных болезней терапевтического факультета, Москва                                    | Инфекционисты, врачи общей практики (семейные врачи), гастроэнтерологи, аллергологи-иммунологи, нефрологи, гематологи, онкологи                                                                                                                                                     | 21.06-04.07           | 2 нед                           |
| Выявление лиц, злоупотребляющих алкоголем, и мотивирование на обращение за наркологической помощью                               | РМАНПО, кафедра наркологии терапевтического факультета, Москва                                               | Психиатры-наркологи, психотерапевты, психиатры, медицинские психологи ЛПМО                                                                                                                                                                                                          | 13.06-20.06           | 1 нед                           |
| Нейродегенеративные заболевания: клиника, диагностика, лечение                                                                   | РМАНПО, кафедра неврологии с курсом рефлексотерапии и мануальной терапии терапевтического факультета, Москва | Неврологи, гериатры, терапевты                                                                                                                                                                                                                                                      | 06.06-20.06           | 2 нед                           |
| Избранные вопросы нефрологии детского возраста для врачей клинических специальностей                                             | РМАНПО, кафедра нефрологии и гемодиализа терапевтического факультета, Москва                                 | Нефрологи, детские урологи-андрологи, детские эндокринологи, инфекционисты, ревматологи, детские кардиологи, детские хирурги, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), педиатры                                                                                            | 06.06-20.06           | 2 нед                           |
| Общая врачебная практика                                                                                                         | МГМУ, кафедра общей врачебной практики ИПО, Москва                                                           | Врачи общей практики (семейные врачи)                                                                                                                                                                                                                                               | 05.09-30.09           | 1 мес                           |
| Акушерство и гинекология                                                                                                         | МГМУ, кафедра акушерства и гинекологии ИКМ, Москва                                                           | Акушеры-гинекологи                                                                                                                                                                                                                                                                  | 05.09-30.09           | 1 мес                           |
| Анестезиология и реаниматология                                                                                                  | МГМУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии ИКМ, Москва                                                    | Анестезиологи-реаниматологи                                                                                                                                                                                                                                                         | 05.09-30.09           | 1 мес                           |
| Терапия                                                                                                                          | МГМУ, кафедра терапии ИПО, Москва                                                                            | Терапевты                                                                                                                                                                                                                                                                           | 05.09-30.09           | 1 мес                           |

# Medical Journal Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

## УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

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

- в каталоге Почты России (Индекс П1642)
- на сайте издательства на физическое или юридическое лицо

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

## ТЕМЫ НОМЕРОВ:

01 Педиатрия  
Уронефрология

02 Кардиология  
Ангиология  
Гастроэнтерология  
Гепатология

03 Эндокринология  
Гинекология

04 Аллергология  
Ревматология

05 Психоневрология  
Дерматовенерология

06 Педиатрия  
Нутрициология

07 Кардиология  
Ангиология  
Ревматология

08 Гастроэнтерология  
Гепатология

09 Уронефрология  
Педиатрия  
Неонатология

10 Бронхопульмонология  
ЛОР-заболевания  
Психоневрология

11 Дерматовенерология  
Инфекции  
Вакцинопрофилактика

12 Гинекология  
Эндокринология



## Научно-практический журнал «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»

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

Реклама 16+

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

Натуральное действие псиллиума



# МУКОФАЛЬК®

Уникальный лекарственный препарат растительного происхождения

- Препарат мягких пищевых волокон для лечения запора, в том числе при синдроме раздраженного кишечника
- Улучшает переносимость диеты при избыточной массе тела и снижает уровень холестерина
- Нормализует микрофлору кишечника



Все о псиллиуме  
и его применении  
на сайте

[www.mukofalk.ru](http://www.mukofalk.ru)



Представительство компании «Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия  
Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 4, 5  
+7 (495) 933-99-04  
[info@drfalkpharma.net](mailto:info@drfalkpharma.net)