

Лечащий Врач

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 25 № 9 2022



УРОНЕФРОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ. НЕОНАТОЛОГИЯ

• Новые возможности нефропротекции у больных хронической сердечной недостаточностью • Патология почек у пациентов с COVID-19 • Лечение хронического цистита в сочетании с папилломавирусной инфекцией и урогенитальным герпесом

• Кальципенические состояния в педиатрии и нейропедиатрии • Клинико-эпидемиологическая характеристика головного педикулеза у детей • Представления о неклеточной гиперглициемии в XXI веке • Трудности дифференциальной диагностики патологии кожи у новорожденных • Клинический случай дефицита лизосомной кислой липазы — болезни накопления эфиров холестерина

Интервью

Актуальная тема

• Что нового в этиотропной терапии коронавирусной инфекции?

• Преимущества применения современных форм антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими свойствами • Препараты витамина D: от действующего начала к терапевтическим эффектам • Подходы к профилактике гриппа у пожилых

Издается с 1998 года

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

ISSN 1560 5175



Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

Превенар 13

Пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина (13-валентная, адсорбированная)

- Входит в национальные календари прививок в 159 странах мира¹
- Более 286 миллионов детей вакцинировано за 10 лет по всему миру^{2*}

**Залог эффективности вакцинации
в соблюдении схемы иммунизации**



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ
Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

– профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, с 2 месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;
– в рамках национального календаря профилактических прививок;
– у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.
Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующейся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурщикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
– повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
– острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2–6 мес.	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед. между введениями. Первую дозу можно вводить с 2 мес. Ревакцинация однократно в 11–15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед. между введениями. Ревакцинация однократно в 11–15 мес.
7–11 мес.	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед. между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12–23 мес.	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед. между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 16 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3 доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12–15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2–25 °С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2–8 °С не более пяти дней.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Предприятие-производитель

1) Пфайзер Айрланд Фармасьютикалс, Ирландия Грейндж Кастил Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия
2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

Упаковано:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

Претензии потребителей направлять по адресу:

1) ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3) Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230



PR-PRV-RUS-0017 апрель 2022
На правах рекламы
Материал предназначен для работников
системы здравоохранения

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.ru



* Расчетные данные моделирования. ** Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок».

1. Gamil A, et al. Pneumococcal disease in Thailand // Int J Infect Dis. 2021 Jan; 102: 429–436. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.048. 2. Chapman R, et al. Ten year public health impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in infants: A modelling analysis // Vaccine. 2020 Oct 21; 38 (45): 7138–7145. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.08.068.

Medical Journal Лечащий Врач

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 № 9 2022

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Елена Ольгертовна Гируцкая, Lvrach@osp.ru

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР Марина Чиркова

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Ирина 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 — 27.09.2022 г.

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

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

Подписные индексы:

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

РЕКЛАМА

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

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

МАРКЕТИНГ

Полина Коротун, marketing@osp.ru

Отпечатано в ООО «РИММИНИ»

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

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Иллюстрации — Adobe Stock.



ПРЕЗИДЕНТ Михаил Борисов
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР Галина Герасина
КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР Татьяна Филина

Has been published since 1998

VOL. 25 № 9 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, Dobrolyubovapr-d, Build. 3 Moscow, 127254, Russia

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

© 2022 Open Systems Publishing House LLC

All rights reserved.

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

Certificate of Registration of Print Media № ФС77-62007

ISSN (print) — 1560 5175

ISSN (online) — 2687 1181

Release date — 27.09.2022

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

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

Subscription indices:

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

DEPARTMENT OF ADVERTISING

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

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

MARKETING

Polina Korotun, marketing@osp.ru

Printing house ООО «РИММИНИ»

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

The journal is published 12 times a year.

Circulation 30,000 copies.

Price: free

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

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

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

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

Illustrations — Adobe Stock.

PRESIDENT MICHAEL Borisov

DIRECTOR GENERAL Galina Gerasina

COMMERCIAL DIRECTOR Tatyana Filina

Лечащий Врач

ТОМ 25 № 9 2022

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

Новости

News

Уронефрология

Uronephrology

6 Достижения, события, факты

6 Achievements, developments, facts

8 Новые возможности нефропротекции у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа или без него/ Е. В. Коваленко, Л. И. Маркова, О. Л. Белая

8 New possibilities of nephroprotection in patients with chronic heart failure in combination with chronic kidney disease and diabetes mellitus 2 or without it/ E. V. Kovalenko, L. I. Markova, O. L. Belaya

19 Патология почек у пациентов с COVID-19/ А. В. Киселева, А. В. Лескова, В. В. Скворцов

19 Kidney pathology in COVID-19 patients/ A. V. Kiseleva, A. V. Leskova, V. V. Skvortsov

24 Лечение хронического цистита в сочетании с папилломавирусной инфекцией и урогенитальным герпесом 1-го и 2-го типов/ Е. В. Ткаченко, П. И. Некрасов

24 The treatment of chronic cystitis with combination with papillomavirus infection and urogenital herpes 1 and 2/ E. V. Tkachenko, P. I. Nekrasov

Интервью

Interview

32 Что нового в этиотропной терапии коронавирусной инфекции?/ А. В. Будневский

32 What's new in the etiotropic therapy of coronavirus infection/ A. V. Budnevsky

Педиатрия. Неонатология

Pediatry. Neonatology

34 Кальципенические состояния в педиатрии и нейрорпедиатрии: подходы к профилактике и лечению/ В. М. Студеникин

34 Calcipenic states in pediatrics and neuropaediatrics: approaches to its prevention and treatment/ V. M. Studenikin

39 Клинико-эпидемиологическая характеристика головного педикулеза у детей. Ретроспективное исследование/ Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова

- 39 Clinical and epidemiological characteristics of head pediculosis in children. A retrospective study/** G. A. Kharchenko, O. G. Kimirilova
-
- 44 Представления о некетотической гиперглицинемии в XXI веке/**
В. М. Студеникин
-
- 44 Considerations on non-ketotic hyperglycinemia in 21st century/**
V. M. Studenikin
-
- 49 Трудности дифференциальной диагностики патологии кожи у новорожденных. Клиническое наблюдение/** Т. И. Пожидаева, Е. А. Балакирева, М. В. Сарычева, Е. В. Матвиенко, М. АТ Лахлух, А. РМ Альнажахра, И. В. Кизилова
-
- 49 Difficulties of differential diagnosis of skin pathology in newborn. Clinical observation/** Т. I. Pozhidaeva, E. A. Balakireva, M. V. Sarycheva, E. V. Matvienko, M. AT Lakhluh, A. RM Alnazhazhra, I. V. Kizilova
-
- 56 Клинический случай дефицита лизосомной кислой липазы — болезни накопления эфиров холестерина/** Е. В. Савельева, А. П. Пахомов, А. А. Вялкова, В. В. Тырсин, И. В. Зорин, Е. В. Азарова, А. И. Мещерякова
-
- 56 Clinical case of lysosomic acid lipase deficiency — cholesterol ethers accumulation diseases/** E. V. Savelieva, A. P. Pakhomov, A. A. Vyalkova, V. V. Tyrsin, I. V. Zorin, E. V. Azarova, A. I. Meshcheryakova
-
- 61 Особенности и преимущества применения современных форм антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими свойствами/**
А. Л. Вёрткин, М. М. Шамуилова, Г. Ю. Кнорринг
-
- 61 Features and benefits of using new forms of antibiotics with improved pharmacokinetic properties/** A. L. Vertkin, M. M. Shamuilova, G. Yu. Knorring
-
- 66 Препараты витамина D: от действующего начала к терапевтическим эффектам/** А. С. Духанин
-
- 66 Vitamin D drug formulation: from active substance to therapeutic effects/** A. S. Dukhanin
-
- 72 Подходы к профилактике гриппа у пожилых/** Е. И. Краснова, В. В. Проворова, Н. И. Хохлова
-
- 72 Approaches to prevention of flu at elderly/** E. I. Krasnova, N. I. Khokhlova, V. V. Provorova
-
- 80 Последипломное образование**
-
- 80 Postgraduate education**
-

Актуальная тема

Topical theme

Alma mater

РОССИЯ

М. Б. Анциферов, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный врач ГУЗ 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 ГУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)
Н. В. Болотова, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детского иммунологии 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. Друж, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
М. И. Дубровская, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В. А. Таболина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
Т. М. Желтикова, д. б. н., заведующая лабораторией экологической биотехнологии ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова (Москва, Россия)
Н. В. Зильберберг, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУ СО УрНИИД-Вини (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. Минущкин, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)
А. М. Мкртумян, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Т. Е. Морозова, д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ, заведующая кафедрой общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Ч. Н. Мустафин, к. м. н., доцент кафедры радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
Ю. Г. Мухина, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. ак. В. А. Таболина 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 ГУЗ 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 ГУЗ МО МОНИКИ (Москва, Россия)
П. А. Щеплев, д. м. н., профессор кафедры урологии ФК МР ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия), главный уролог Московской области
Н. Д. Ющук, д. м. н., профессор, академик РАН, Президент ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)

А. Ш. Иноятов, д. м. н., профессор, заместитель министра здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)
Н. Фатулина, д. м. н., профессор, директор института наук здоровья Медицинского факультета Вильнюсского университета (Вильнюс, Литва)
В. Фейгина, д. м. н., доцент кафедры педиатрии 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 Narcology of the Republic of Uzbekistan, President of the Association of Psychiatrists of Uzbekistan, Head of the Department of Psychiatry and Narcology of the Tashkent Medical Academy, 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. Sviatshkin, 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)

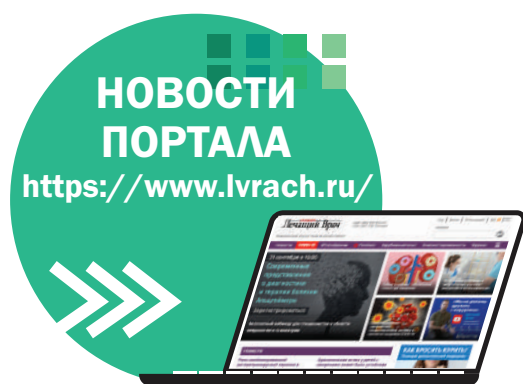
P. A. Scheplev, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Urology at Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia), Chief Urologist of the Moscow Region.

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



Про фальсификации. Громким событием научной жизни стал скандал вокруг фальсификации данных в исследовании по болезни Альцгеймера (БА). В августе в журнале *Science* были представлены доказательства того, что группа исследователей сфабриковала данные для работы, опубликованной 16 лет назад в журнале *Nature*. Результатам исследования из этого авторитетного издания доверились многие другие научные коллективы и использовали заведомо ложные данные при дизайне собственных работ. Одной из центральных фигур в современной теории патогенеза БА является молекула бета-амилоида — амилоидных бляшек в нервной ткани. Специфическая форма этого амилоидного белка, Aβ*56, изучалась в работе *Nature* и именно на нее были нацелены многочисленные исследования других научных групп. О том, как развивался научный скандал, и о том, какие проблемы науки обнажил, читайте на новостном портале «Лечащего Врача».

О кардиологии. Несмотря на то, что многие рекомендации по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ) указывают на необходимость измерения артериального давления (АД) на обеих руках, такая практика не распространена повсеместно. По данным журнала *Hypertension*, использование более высокого показателя АД в качестве основного при измерении с двух рук позволило пересмотреть диагностический класс АГ и установить этот диагноз в значительном числе пограничных случаев, когда пациент мог бы рассматриваться как условно здоровый. Игнорирование этой диагностической особенности может повлечь недооценку сердечно-сосудистого риска для миллионов пациентов, в то время как учет этой особенности позволяет оценивать сердечно-сосудистый риск с большей точностью. Результаты исследования из *JAMA Cardiology* по липотропинам высокой плотности показали, что слишком высокие или

слишком низкие уровни этого биохимического показателя могут быть ассоциированы с повышением риска смертности в общей популяции и в группе пациентов с ИБС. А ведь уровень так называемого «хорошего холестерина» традиционно рассматривался как обратно пропорциональное значение к риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. На ежегодном конгрессе Европейского общества кардиологов было представлено сообщение, где указывалось, что пациенты с диабетом, принимающие нестероидные противовоспалительные средства, характеризуются почти 50% увеличением риска развития сердечной недостаточности даже в краткосрочной перспективе. Таким образом, назначение этих средств требует дополнительной осторожности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, особенно в старшем возрасте и при длительных курсах.

Про курение. Американская кардиологическая ассоциация на основании многочисленных представленных данных сделала официальное заявление о необходимости снижения или ограничения доступа подростков к электронным сигаретам. Это особенно важно в свете того, что в США (как и в РФ) отсутствуют какие-либо ограничения по концентрации никотина в этих продуктах. В некоторых она может достигать 59 мг/мл, что значительно выше уровня обычной сигареты.

О витаминах. Независимая группа экспертов в области здравоохранения Профилактической службы США по данным обсервационных исследований опубликовала заключение по вопросу влияния приема витаминов на сердечно-сосудистую и онкологическую смертность. Существование такого огромного рынка должно быть подкреплено основательной доказательной базой, однако на деле большинство проведенных метаанализов, оценивающих рандомизированные клинические исследования по витаминам, сообщают, что они не обладают каким-либо существенным эффектом.

Про бессонницу. Рост популярности мелатонина связывают с более чем 500% увеличением приема этого препарата у детей с 2012 по 2021 гг. (данные по США), что, по-видимому, связано с режимом самоизоляции и другими противозидемическими мерами. Прием мелатонина может сопровождаться развитием осложнений, в том числе серьезных: такие эффекты отмечались

в 1,6% (4,5 тыс. случаев), среди них 2 смертельных исхода у детей младше 2 лет и 5 случаев необходимости реанимации и ИВЛ. Более 4 тыс. пациентов потребовалась госпитализация. В этой связи любопытно ознакомиться с анализом доказательной базы препаратов для лечения бессонницы из *The Lancet*. Авторы выделили 2 препарата (лемборексант и эзопиклон) с наибольшей эффективностью и переносимостью в лечении как острой фазы бессонницы, так и для долгосрочного контроля этой проблемы. При этом отмечено, что мелатонинергические средства, такие как мелатонин и рамелтеон, на деле обладают сравнительно низкой эффективностью и полученные данные не рекомендуют регулярное использование этих препаратов.

О злободневном в цифрах.

● В журнале *The Lancet* представлены данные, согласно которым штамм омикрон с меньшей вероятностью вызывает «долгий ковид» (long COVID), чем штамм дельта. Омикрон ассоциирован с 4,4% вероятностью развития долгого ковида, а для дельты этот показатель составил 10,8%.

● Результаты крупнейшего исследования в области реальной клинической практики по хронической болезни почек (ХБП) демонстрируют высокую распространенность заболевания. По представленным оценкам, она составляет около 10% среди взрослой популяции. При этом в 2/3 случаев ХБП не была диагностирована ранее (были выявлены лабораторные признаки, однако пациенту прежде не устанавливался этот диагноз).

● Громкий вывод по результатам анализа онкологической смертности сделан в свежем номере журнала *The Lancet*: около 50% смертей, ассоциированных с онкологическими заболеваниями, связаны с потенциально предотвратимыми факторами риска. Основной вклад в онкологическую смертность вносят следующие факторы риска: курение, употребление алкоголя, избыточная масса тела (или ожирение). Причем рост онкологической смертности за последнее десятилетие во многом связан именно с метаболическими расстройствами.

Подготовил Илья Левашов

«Лечащий врач» активно осваивает новые пространства и форматы. Теперь у нас есть телеграм-канал, где публикуется вся актуальная информация (и даже больше)



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ!

ВМЕСТЕ ПРОТИВ ВИРУСОВ



Современные препараты направленной этиотропной противовирусной терапии эффективны против РНК-вирусов, вызывающих простудные заболевания*

*Е.П. Амон, Е.В. Эсауленко, А.В. Таганов, М.А. Ширяева, Е.Ю. Малинникова. Терапия острых респираторных вирусных инфекций в амбулаторной практике в условиях пандемии COVID-19. Терапия. 2022; 3: 14–26. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.14-26>. Петров В.А., Потапов А.Л., Ледовская Т.И., Таганов А.В. Опыт применения новых противовирусных препаратов у коморбидных пациентов в условиях пандемии. FOCUS Эндокринология. 2022. DOI: 10.47407/ef.2022.3.1.p012. Новые возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции. В.П. Чуланов, Д.Ю. Пушкар, А.В. Горелов, Л.А. Балькова, Д.А. Лизнов, А.С. Дмитриев, К.Б. Колонтарев, А.Г. Малявин, А.В. Будневский, Е.В. Эсауленко, Н.Ю. Пшеничная, Х.Г. Омарова, А.В. Таганов, В.А. Петров. Инфекционные болезни, 2022, т. 20, №2, стр. 120-122.



ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090 Москва, Проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106
Тел.: +7 (495) 640-25-28 www.promo-med.ru

ЭСПЕРАВИР РУ ЛП-007856
СКАЙВИРА РУ ЛП-008056
АРЕПЛИВИР ЛП-007609

РЕКЛАМА

Новые возможности нефропротекции у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа или без него

Е. В. Коваленко, ORCID: 0000-0001-9202-3522, elkovalenko76@mail.ru

Л. И. Маркова, ORCID: 0000-0002-3396-9235, markova-li@mail.ru

О. Л. Белая, ORCID: 0000-0002-5256-3580, olgabelaya64@gmail.com

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. Нарушение функции почек оказывает негативное влияние на течение сердечной недостаточности у пациентов как с сахарным диабетом, так и без него. Поэтому разработка и изучение эффективности методов лечения хронической сердечной недостаточности, особенно у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек, с целью улучшения прогноза и снижения риска кардиоренальных осложнений являются приоритетной задачей современной медицины. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на сегодняшний день имеют прочную доказательную базу не только как сахароснижающие средства. Представители из этой группы продемонстрировали сердечно-сосудистую безопасность и высокую эффективность у больных хронической сердечной недостаточностью как со сниженной (исследования EMPEROR reduced, DAPA-HF), так и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (исследования EMPEROR-Preserved, DELIVER) независимо от наличия сахарного диабета. Дополнительный анализ проведенных исследований и специально спланированные проекты показали и нефропротективные свойства препаратов. Длительный прием ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа снижал риск прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии и выраженность альбуминурии у пациентов с хронической болезнью почек. Доказанные кардиоренопротективные эффекты глифлозинов расширили границы их клинического применения. Однако не все зарегистрированные в нашей стране представители этой группы могут быть рекомендованы пациентам с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. С позиции доказательной медицины показания для применения в различных клинических ситуациях имеют дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин. В статье представлены результаты рандомизированных клинических исследований по применению ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек с сахарным диабетом 2 типа и без него. Проанализировано влияние глифлозинов на течение хронической сердечной недостаточности и почечные исходы. Более подробно освещены данные последних исследований CREDENCE, Dapa-CKD, EMPEROR-Preserved, VERTIS CV, STELLA-LONG TERM.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, эртуглифлозин, ипраглифлозин.

Для цитирования: Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л. Новые возможности нефропротекции у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа или без него // Лечащий Врач. 2022; 9 (25): 8-18. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.002

New possibilities of nephroprotection in patients with chronic heart failure in combination with chronic kidney disease and diabetes mellitus 2 or without it

Elena V. Kovalenko, ORCID: 0000-0001-9202-3522, elkovalenko76@mail.ru

Lyudmila I. Markova, ORCID: 0000-0002-3396-9235, markova-li@mail.ru

Olga L. Belaya, ORCID: 0000-0002-5256-3580, olgabelaya64@gmail.com

Abstract. Impaired kidney function has a negative impact on the course of heart failure in both patients with and without diabetes mellitus. Therefore, the development and study of the effectiveness of methods for the treatment of chronic heart failure, especially in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease, in order to improve the prognosis and reduce the risk of cardiorenal complications, is a priority for modern medicine. Inhibitors of the sodium glucose co-transporter type 2 today have a strong evidence base, not only as hypoglycemic drugs. Representatives from this group demonstrated cardiovascular safety and high efficacy in patients with chronic heart failure, both with reduced (EMPEROR reduced, DAPA-HF studies) and preserved left ventricular ejection fraction (EMPEROR-Preserved, DELIVER studies), regardless of the presence of sugar diabetes. An additional analysis of the conducted studies and specially planned projects showed the nephroprotective properties of the drugs. Long-term use of inhibitors of the sodium glucose co-transporter type 2 reduced the risk of progression of renal failure to the end stage and the severity of albuminuria in patients with chronic kidney disease. The proven cardiorenoprotective effects of gliflozins have expanded the boundaries of their clinical application. However, not all representatives of this group registered in our country can be recommended for patients with chronic heart failure and chronic kidney disease. From the standpoint of evidence-based medicine, dapagliflozin, empagliflozin, and canagliflozin have indications for use in various clinical situations. The article presents the results of randomized clinical trials on the use of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors in patients with cardiovascular diseases, chronic heart failure, chronic kidney disease with and without type 2 diabetes mellitus. The effect of gliflozins on the course of chronic heart failure and renal outcomes was analyzed. The data of the latest studies CREDENCE, Dapa-CKD, EMPEROR-Preserved, VERTIS CV, STELLA-LONG TERM are covered in more detail.

Keywords: chronic heart failure, chronic kidney disease, diabetes mellitus, type 2 sodium-glucose co-transporter inhibitor, empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin, ipragliflozin.

For citation: Kovalenko E. V., Markova L. I., Belaya O. L. New possibilities of nephroprotection in patients with chronic heart failure in combination with chronic kidney disease and diabetes mellitus 2 or without it // *Lechaschi Vrach. 2022; 9 (25): 8-18. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.002*

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) увеличивается с возрастом и приводит к росту смертности, инвалидизации и частоты госпитализаций коморбидных пациентов. Новые подходы в области медикаментозной терапии сердечной недостаточности (СН) оказали благоприятное влияние на прогноз у данной категории пациентов, однако показатели смертности сохраняются на высоком уровне, особенно среди больных с клинически выраженной ХСН. Неоспоримые лидирующие позиции в этиологии ХСН занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ). Согласно эпидемиологическим исследованиям за последние десятилетия увеличилась значимость в развитии и прогрессировании ХСН сахарного диабета (СД) и хронической болезни почек (ХБП). Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 75 мл/мин/1,73 м² и повышение уровня соотношения альбумина/креатинина в моче (АКМ) выше 10 мг/г ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и новых случаев развития СН [1-4]. У многих пациентов с ХБП сердечно-сосудистый риск (ССР) превалирует над риском прогрессирования почечной недостаточности [5]. Снижение функции почек выявляется у 26% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а признаки ХБП регистрируются более чем у трети больных с ХСН.

Нарушенная функция почек и ХСН оказывают взаимоотягивающее влияние. Так, регресс СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² ассоциируется с увеличением риска смерти в 2,1 раза. С другой стороны, снижение систолической функции левого желудочка среди пациентов с почечной недостаточностью приводит к росту смертности в 3,8 раза. Результаты исследований показывают широкую распространенность СД среди пациентов с ХСН. В зависимости от популяции встречаемость СД 2 типа у больных ХСН колеблется от 12% до 40% [6]. Клинически выраженная СН выявляется в 2,5 раза чаще среди пациентов с СД 2 типа, чем в общей популяции [7]. Согласно эпидемиологическому проекту ЭПОХА-ХСН, значимость СД 2 типа в формировании ХСН в нашей стране возросла с 10,6% в 1998 г. до 16,6% в 2017 г. [8]. Гипергликемия относится к неблагоприятным факторам, способствующим развитию и прогрессированию СН у лиц с СД [9]. Наличие у пациента ХСН, СД 2 типа и ХБП ухудшает прогноз и течение каждого из заболеваний.

СД у пациентов с ХСН увеличивает не только риск госпитализаций по поводу острой декомпенсации ХСН в 1,4-2,0 раза, но и в 1,8-2,0 раза — риск смерти от всех причин [10-12].

ХБП регистрируется примерно у 20-40% пациентов с СД 2 типа [13]. СД 2 типа остается одной из основных причин терминальной почечной недостаточности во всем мире [14, 15]. В нашей стране также наблюдается рост числа пациентов с диабетической нефропатией, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ), что не только ухудшает прогноз больных, но и значительно увеличивает затраты на лечение [16]. Поэтому оптимизация терапии, направленной на профилактику сердечно-сосудистых катастроф и темпов прогрессирования почечной дисфункции, имеет важное медицинское и социально-экономическое значение. Тесная взаимосвязь патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почек, многогранность воздействия метаболических факторов риска, ухудшающих течение каждого из заболеваний у коморбидных больных с ХСН, ХБП, СД, определяют перспективность применения препаратов, в том числе гипогликемических, влияющих на различные звенья патогенеза кардиоренального континуума.

Кроме того, многие пациенты с СД 2 типа имеют СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ), при которой эффективность рекомендованных препаратов для лечения пациентов ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) остается неопределенной [17-20]. Поэтому изучение влияния сахароснижающих препаратов с кардиоренальной протекцией на течение ХСН и ХБП у пациентов с СД является актуальным.

Приоритеты в сахароснижающей терапии, особенно среди пациентов с ССЗ или с высоким/очень высоким ССР, претерпели изменения. На первых позициях с учетом доказательной базы находятся агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) и представители группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). ИНГЛТ-2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин) рекомендуются пациентам с СД 2 типа и высоким ССР для уменьшения риска госпитализаций по поводу СН, основных сердечно-сосудистых событий, терминальной стадии почечной недостаточности и смерти от ССЗ [21]. Два препарата (дапаглифлозин и эмпаглифлозин) из этой группы могут назначаться также пациентам с ХСНнФВ без наличия у них СД 2 типа. В нашей стране зарегистрированы дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, эртуглифлозин [22].

Цель обзора — представление результатов рандомизированных клинических исследований по применению иНГЛТ-2

у пациентов с ССЗ, ХСН, ХБП с СД 2 типа и анализ их влияния на почечные исходы и течение ХСН.

До недавнего времени основу нефропротективной терапии составляли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА). На сегодняшний день накоплена доказательная база положительного влияния на почечную функцию ряда гипогликемических средств. Обязательная оценка сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов, введенная FDA в 2008 г., привела к выявлению у некоторых из них дополнительных кардио- и нефропротективных свойств.

Выраженность влияния на почечную функцию различается среди групп гипогликемических лекарственных средств. В 2020 г. результаты когортного исследования с использованием общенациональных баз данных трех стран (Швеции, Дании и Норвегии) показали преимущества иНГЛТ-2 по сравнению с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) по влиянию на почечные исходы в реальной клинической практике.

В анализ включены 59 774 пациента, у 11 108 (19%) из которых были ССЗ, а у 1974 (3%) — установленная ХБП. Средний возраст исследуемых составил 61,3 года. Соотношение приема групп препаратов (иНГЛТ и иДПП-4) составило 1:1. Больше половины участников из группы иНГЛТ получали дапаглифлозин (66,1%), эмпаглифлозин (32,6%) и канаглифлозин (1,3%). Средняя длительность наблюдения составила 1,7 года. Применение иНГЛТ-2 сопровождалось снижением риска серьезных почечных осложнений на 58% (2,6 против 6,2 случая на 1000 человеко-лет; относительный риск (ОР) 0,42; 95% доверительный интервал (ДИ) — от 0,34 до 0,53) по сравнению с группой приема иДПП-4. Анализ вторичных конечных точек показал значимое уменьшение на фоне приема иНГЛТ-2 риска прогрессирования ХБП до ЗПТ на 68%; ОР 0,32 (95% ДИ от 0,22 до 0,47); госпитализаций по поводу почечных осложнений — на 59%; ОР 0,41 (95% ДИ от 0,32 до 0,52) и смерти от почечных причин — на 23%; ОР 0,77 (95% ДИ от 0,26 до 2,23) по сравнению с иДПП-4 [23]. Положительные результаты получены и на фоне применения препаратов с инкретиновой активностью — арГПП-1.

Метаанализ 764 исследований с оценкой данных 421 346 пациентов с СД показал снижение риска смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти (ССС), несмертельного инфаркта миокарда (ИМ) и почечной недостаточности при добавлении иНГЛТ-2 и арГПП-1 к проводимой терапии СД. Однако были обнаружены отличия в клинических эффектах данных групп лекарственных средств. иНГЛТ в большей степени снижали показатели смертности и риск госпитализации по поводу СН, а арГПП-1 значимо уменьшали риск нефатального инсульта [24].

В другом метаанализе с использованием данных 9 исследований (81 206 пациентов) иНГЛТ-2 при сопоставимом влиянии на сердечно-сосудистые исходы превосходили арГПП-1 по влиянию на риск почечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа как с альбуминурией, так и без нее (ОР 0,59; 95% ДИ от 0,44 до 0,79 и ОР 0,75; 95% ДИ от 0,63 до 0,89 соответственно) [25].

Эффекты блокады натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Основной механизм действия иНГЛТ-2 обусловлен снижением реабсорбции глюкозы и натрия в проксимальных канальцах почек за счет селективной блокады натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и экспрессии натрий-водородного обменника 3 (Sodium-Hydrogen Exchanger 3 — NHE3) с последующим увеличением концентрации ионов Na^+ в дистальных почечных канальцах, которые воздействуют на плотное пятно дистального извитого канальца нефрона (*macula densa*) с активацией аденозинного сигнального пути. Это приводит к сужению афферентной артериолы, снижению внутри клубочкового давления и процессов гиперfiltrации (рис. 1) [26].

Назначение иНГЛТ-2 клинически проявляется мягким гипогликемическим, диуретическим, гипотензивным,

гипоурикемическим действием с протективным эффектом на β -клетки поджелудочной железы и снижением активности симпатической нервной системы [27]. Основные эффекты блокады НГЛТ-2 представлены на рис. 2 [28].

Долгосрочные проекты доказали положительное влияние иНГЛТ-2 на прогноз у больных ХСН, СД, ХБП. Однако полученные результаты не всегда можно объяснить сахароснижающим действием препаратов. В экспериментальных работах по изучению возможных механизмов нефропротективного влияния иНГЛТ-2 получены неоднозначные результаты, что способствует продолжению проведения исследований в этом направлении [29–31]. иНГЛТ-2 отличаются по селективности в отношении типов НГЛТ, что может оказывать влияние на эффективность и переносимость препаратов. Так, у эмпаглифлозина селективность к НГЛТ 2-го типа в 5000 раз больше, чем к НГЛТ 1-го типа, ответственным за абсорбцию глюкозы в кишечнике, а сотаглифлозин является неселективным иНГЛТ 1-го и 2-го типа [32, 33]. По убыванию селективности иНГЛТ располагаются в следующем порядке: эмпаглифлозин, эртуглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, сотаглифлозин [34, 35].

Доказательная база нефропротективного действия эмпаглифлозина: EMPA-REG Outcome, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved

В ранее проведенных многоцентровых исследованиях иНГЛТ-2 был продемонстрирован нефропротективный эффект. В большинстве проектов пациенты с выраженной ХБП не принимали участие, и оценка нефропротективного действия не являлась основной запланированной целью. Так, в исследовании III фазы EMPA-REG Outcome с участием более 7000 пациентов с СД 2 типа и подтвержденным ССЗ (ИБС, АГ, ИМ или инсульт в анамнезе, заболевания периферических артерий) эмпаглифлозин замедлял темпы снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (по формуле СКД-EPI), уменьшал риск удвоения уровня креатинина на 44% ($p < 0,001$) и вероятность начала ЗПТ на 55% ($p = 0,04$) [36, 37]. Препарат показал значимый

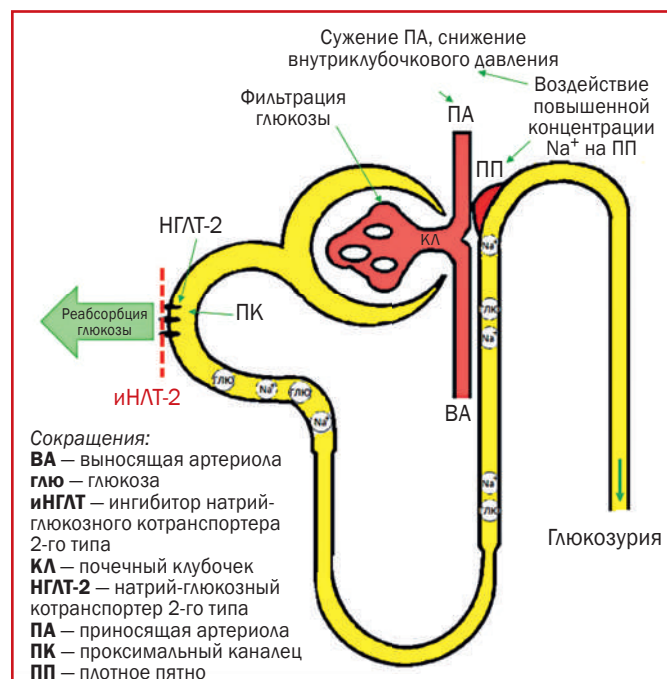


Рис. 1. Основной механизм действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (адаптировано по Cherney David Z. I. et al., 2014) [26] / The main mechanism of action of inhibitors of sodium glucose co-transporter type 2 (adopted from Cherney David Z. I. et al., 2014) [26]

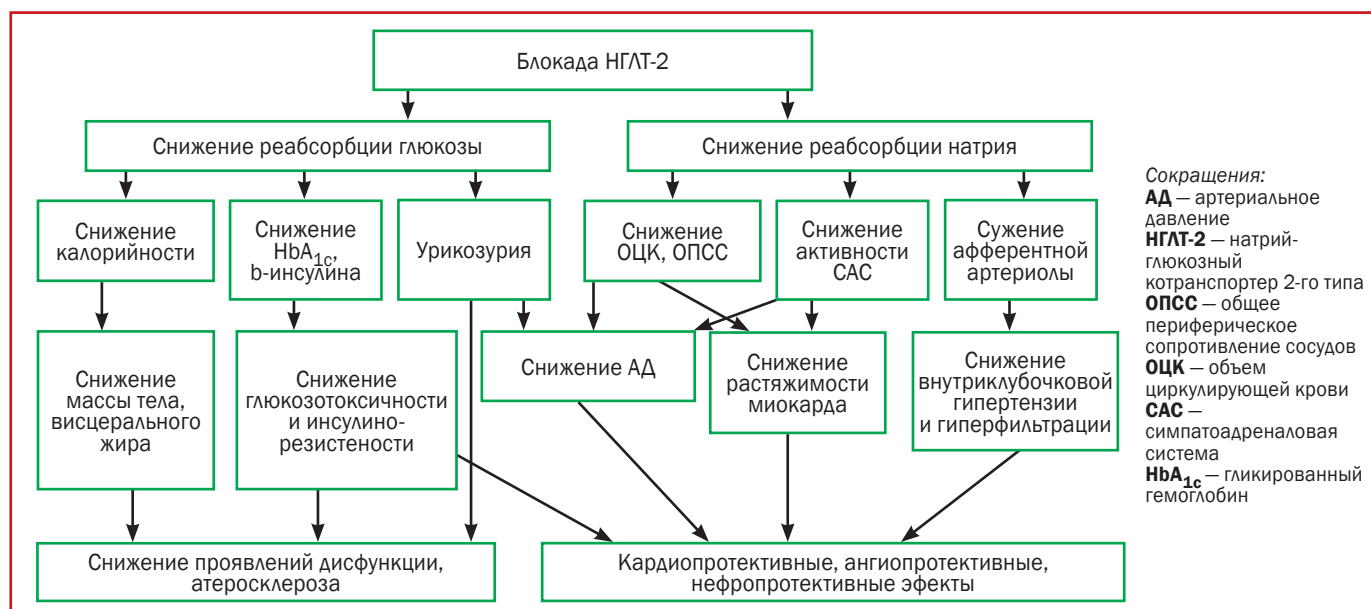


Рис. 2. Основные проявления блокады натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (адаптировано по Rajasekaran H., et al., 2016) [28] / The main manifestations of the blockade of sodium glucose co-transporter type 2 (adopted from Rajasekaran H., et al., 2016) [28]

антипротеинурический эффект. На фоне приема эмпаглифлозина наблюдался достоверный регресс соотношения альбумин/креатинин мочи (АКМ) на 32% ($p < 0,001$) у пациентов с исходной микроальбуминурией и на 41% ($p < 0,001$) — с исходной протеинурией независимо от уменьшения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), систолического артериального давления (САД), массы тела [38].

Прием препарата в течение 52 недель способствовал замедлению скорости прогрессирования альбуминурии у пациентов с СД 2 типа и ХБП С3 [39]. В исследовании EMPEROR-Reduced эмпаглифлозин превосходил плацебо в улучшении прогноза у больных ХСН с ФВ $\leq 40\%$. Среди 3730 участников у 50% был СД 2 типа, а рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² зарегистрирована у 48% пациентов. При анализе вторичных конечных точек комбинированный почечный показатель, включавший хронический гемодиализ, трансплантацию почки, устойчивое снижение рСКФ, встречался достоверно реже в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо: 1,6% против 3,1% (ОР 0,50; 95% ДИ от 0,32 до 0,77, $p < 0,01$) [40, 41].

В мае 2021 г. завершилось рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, в котором оценивались эффективность и безопасность эмпаглифлозина в дозе 10 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо у 5988 пациентов с ХСНсФВ (со средней ФВ ЛЖ — 54,3 $\pm$ 8,8%). Основную часть составили больные II функционального класса по NYHA (81,5%), у большинства (64,6%) ХСН была неишемической этиологии (90% участников имели АГ, 51% — фибрилляцию предсердий), около 23% пациентов госпитализировались по поводу ХСН в течение года до включения в исследование. СД 2 типа имели 49% пациентов. Поражение почек в виде снижения рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² исходно было выявлено у половины больных. Комбинированная первичная точка отражала риск развития ССС и госпитализации по поводу ХСН. Одной из вторичных конечных точек (наряду с оценкой риска госпитализации по поводу ХСН, ССС, смерти от всех причин, госпитализации по всем причинам, развития новых случаев СД) был анализ почечных исходов с учетом риска прогрессирования до терминальной почечной недостаточности (ТПН) и потребности в ЗПТ или устойчивого снижения рСКФ $\geq 40\%$ по формуле СКД-EPI или устойчивой рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходной рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м², устойчивой рСКФ < 10 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходной рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Кроме того, проводилась

оценка качества жизни с помощью Канзасского опросника по кардиомиопатиям (КССО) исходно и на 52-й неделе. В исследование не включались пациенты с выраженным нарушением функции почек (рСКФ < 20 мл/мин/1,73 м²). Средний период наблюдения составил 26,2 месяца.

В группе эмпаглифлозина на 21% реже регистрировался комбинированный первичный показатель (ОР 0,79; 95% ДИ от 0,69 до 0,90; $p < 0,001$) по сравнению с плацебо, в основном за счет снижения риска госпитализации по поводу СН. Похожие тенденции наблюдались и в исследованиях с участием пациентов с ХСНсФВ. Действие эмпаглифлозина не зависело от наличия у больных СД и приводило к снижению риска госпитализаций по поводу СН на 27% по сравнению с плацебо (407 эпизодов в группе эмпаглифлозина и 541 эпизод в группе плацебо; ОР 0,73; 95% ДИ от 0,61 до 0,88; $p < 0,001$). В группе эмпаглифлозина наблюдалось замедление темпов прогрессирования почечной недостаточности в виде снижения ежегодного регресса рСКФ по сравнению с плацебо — $1,25 \pm 0,11$ мл/мин/1,73 м² в год и $2,62 \pm 0,11$ мл/мин/1,73 м² в год соответственно, $p < 0,001$. Однако достоверных различий между группами наблюдения по комбинированному почечному показателю не было установлено. При анализе в подгруппах отмечено большее положительное влияние препарата у женщин, пациентов 70 лет и старше, у участников, имеющих индекс массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м², ФВ ЛЖ менее 50%, предшествующую госпитализацию из-за СН. Эмпаглифлозин чаще приводил к развитию неосложненных инфекций половых органов и мочевыводящих путей, а также к эпизодам артериальной гипотензии. Несмотря на это, улучшение качества жизни в большей степени наблюдалось в основной группе [42]. Как видно, в обоих исследованиях популяции больных (9718 участников) с ХСН с сохраненной и сниженной фракцией выброса влияние эмпаглифлозина на почечную функцию оценивалось по комбинированному показателю, включающему стойкое снижение рСКФ или потребность в ЗПТ.

В августе 2021 г. был опубликован анализ данных исследований с акцентом на влияние эмпаглифлозина на почечные исходы Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure (Эмпаглифлозин и основные почечные исходы при СН). Авторы подчеркивают значимое влияние ФВ левого желудочка на почечную эффективность эмпаглифлозина у больных с ХСН. Препарат оказывал благоприятное действие на течение ХСН и уменьшал риск госпитализаций больных

независимо от значения фракции выброса ЛЖ, однако влияние на почечные исходы оказалось более существенным среди пациентов с ХСНнФВ [43].

С учетом результатов проведенных исследований эмпаглифлозин может применяться при рСКФ 30 мл/мин/1,73 м² и более без коррекции дозы у больных ХСНнФВ II-IV ФК по NYHA с и без СД 2 типа для уменьшения риска ССС, госпитализаций по поводу ХСН и замедления снижения функции почек [32].

Изучение эффективности эмпаглифлозина у больных с ХБП продолжается. В январе 2019 г. стартовало многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin – Исследование кардио- и нефропротекции с помощью эмпаглифлозина) с участием 6609 пациентов с ХБП и рСКФ по формуле СКД-ЕРІ от ≥ 20 до < 45 мл/мин/1,73 м² или СКФ от 45 включительно до 90 мл/мин/1,73 м² с соотношением АКМ ≥ 200 мг/г (или соотношение белок/креатинин ≥ 300 мг/г). В отличие от других исследований в данный проект не включались больные СД и с предшествующим атеросклеротическим ССЗ с рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м² при скрининге. В качестве первичной комбинированной конечной точки определено время до первого появления прогрессирования заболевания почек (ТПН, требующая ЗПТ, устойчивое снижение рСКФ до < 10 мл/мин/1,73 м², почечная смерть или устойчивое снижение рСКФ $\geq 40\%$) или ССС. Медиана наблюдения составляет 3,1 года. Вторичные конечные точки включают случаи госпитализаций в связи с ХСН или ССС; госпитализации по всем причинам; смерть от любой причины; прогрессирование заболевания почек; ССС; ССС или ТПН, требующая ЗПТ. Исследование планируется завершить в декабре 2022 г. [44].

Эффективность канаглифлозина в исследовании CREDENCE

Первое крупномасштабное исследование по оценке почечных исходов на фоне приема иНГЛТ-2 было проведено с канаглифлозином. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом международном исследовании CREDENCE (проводилось с 2014 по 2018 г.) принял участие 4401 пациент с СД 2 типа и уровнем HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ и $\leq 12,0\%$, рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² и < 90 мл/мин/1,73 м², уровнем АКМ > 300 мг/г, но ≤ 5000 мг/г. Сопутствующая патология включала АГ (примерно у 96% пациентов), кардиоваскулярные заболевания (у 50%), СН (у 14,8%). Средний ИМТ участников был повышен и соответствовал I-й степени ожирения. Поражение почек при включении в исследование характеризовалось снижением рСКФ в среднем до уровня $56,2 \pm 18,2$ мл/мин/1,73 м² и повышением АКМ (медиана показателя составила 927 мг/г). Все участники получали нефропротективную терапию в виде стабильной максимально переносимой суточной дозы иАПФ или БРА в течение не менее 4 недель до рандомизации. После рандомизации назначался канаглифлозин в дозе 100 мг/сут или плацебо. Результаты промежуточного анализа показали явное преимущество канаглифлозина, поэтому исследование завершилось досрочно. На фоне приема препарата наблюдалось снижение частоты первичной комбинированной точки (развитие ТПН: рСКФ менее 15 мл/мин/1,73 м², ЗПТ; удвоения уровня креатинина в сыворотке крови; почечная смерть; ССС) по сравнению с плацебо (43,2 и 61,2 на 1000 пациенто-лет соответственно). Это привело к снижению относительного риска на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ от 0,59 до 0,82; $p = 0,00001$). Отдельные компоненты первичной конечной точки также уменьшились в группе канаглифлозина: риск развития ТПН – на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ от 0,54 до 0,86; $p = 0,002$), удвоение уровня креатинина в сыворотке крови на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ от 0,48 до 0,76; $p < 0,001$), риск ССС – на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ от 0,61 до 1,00; $p = 0,05$).

Прием канаглифлозина способствовал снижению показателей вторичных конечных точек. В основной группе риск ССС или госпитализаций из-за СН уменьшился на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ от 0,57 до 0,83; $p < 0,001$); риск ССС, ИМ или

инсульта сократился на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ от 0,67 до 0,95; $p = 0,01$); риск ТПН, двойного увеличения креатинина или почечной смерти – на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ от 0,53 до 0,81; $p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Благоприятное влияние на течение ХСН иНГЛТ-2 подтвердилось и в данном исследовании снижением относительного риска госпитализаций по поводу СН на 39%. Основные результаты исследования CREDENCE представлены в табл. 1.

Отмечалось двухфазное влияние препарата на рСКФ. В течение первых 3 недель наблюдалось большее снижение рСКФ в группе канаглифлозина, чем в группе плацебо ($-3,72 \pm 0,25$ против $-0,55 \pm 0,25$ мл в минуту на 1,73 м²). После этого регресс рСКФ был медленнее в основной группе, чем в группе плацебо ($-1,85 \pm 0,13$ против $-4,59 \pm 0,14$ мл в минуту на 1,73 м² в год). Препарат продемонстрировал антипротеинурический эффект. Среднее геометрическое значение соотношения АКМ было ниже на 31% в группе канаглифлозина. Частота всех нежелательных явлений оказалась сопоставимой в группах наблюдения. Случаи кетоацидоза развивались редко, но у большего числа пациентов в группе канаглифлозина (11 против 1). Эпизоды гиперкалиемии, наоборот, чаще выявлялись в группе плацебо (181 против 151). Канаглифлозин показал хорошую переносимость у больных с ХБП. Нежелательные явления со стороны почек развивались реже в подгруппах приема канаглифлозина с рСКФ $30 < 45$, $45 \leq 60$ и $60 \leq 90$ мл/мин/1,73 м² по сравнению с плацебо (ОР 0,73; 0,60 и 0,81 соответственно; $p = 0,3$). Наблюдалось снижение на 15% риска острого повреждения почек (ОПП) при приеме канаглифлозина (ОР 0,85; 95% ДИ от 0,64 до 1,13; $p = 0,3$). Полное восстановление функции почек в течение 30 дней после ОПП происходило чаще при применении канаглифлозина по сравнению с плацебо (53,1% против 35,4%; $p = 0,04$). Однако биомаркеры ОПП и структурного повреждения канальцев не измерялись и данные о креатинине после события ОПП были доступны не для всех участников.

Канаглифлозин оказал положительное влияние на почечные исходы и в подгруппе с рСКФ $30-45$ мл/мин/1,73 м², расширив возможности применения препарата в популяции пациентов с существенным снижением функции почек. С учетом незначительной разницы между группами по показателям углеводного обмена, АД, массы тела исследователи сделали вывод о дополнительном нефропротективном действии препарата, не связанном с гипогликемическим эффектом и частично обусловленным снижением внутриклубочкового давления [45].

Нефропротективное действие канаглифлозина наблюдалось и в исследованиях CANVAS и CANVAS-R. Наряду со снижением комбинированной первичной конечной точки (ССС, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) по сравнению с плацебо на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,97; $p = 0,02$), риска госпитализаций по поводу ХСН – на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52-0,87), препарат уменьшал вероятность развития неблагоприятных почечных событий (устойчивого, на 40%, снижения рСКФ, потребности в ЗПТ или смерти от почечных причин) и выраженности альбуминурии [46, 47]. Таким образом, канаглифлозин благоприятно влияет на течение ХБП у больных СД 2 типа и может применяться при снижении рСКФ до 30 мл/мин/1,73 м². При ХБП у больных с СД 2 типа препарат рекомендуется в дозе 100 мг в сутки, если рСКФ составляет 45 и более мл/мин/1,73 м² или от 30 до 45 мл/мин/1,73 м² при наличии альбуминурии более 300 мг/сутки. Максимальная доза препарата – 300 мг/сутки может быть назначена больным с рСКФ 60 мл/мин/1,73 м² и выше для дополнительного контроля уровня гликемии. При снижении рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² у пациентов с альбуминурией более 300 мг/сутки, уже получающих препарат, терапия может быть продолжена в дозе 100 мг/сутки [48].

Нефропротективные возможности дапаглифлозина: результаты исследования Dapa-CKD

В июне 2020 г. завершилось международное, многоцентровое, рандомизированное исследование A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular

Таблица 1

Первичная и вторичные конечные точки в исследовании CREDENCE [таблица составлена авторами] / Primary and secondary endpoints of CREDENCE [table compiled by the authors]

События	Канаглифлозин, n = 2202 (%)	Плацебо, n = 2199 (%)	ОР (95% ДИ)	P
Терминальная почечная недостаточность, удвоение уровня креатинина, или почечная смерть, или ССС	11,1	15,5	0,70 (0,59-0,82)	0,00001
ССС	5	6,4	0,78 (0,61-1,00)	0,05
Госпитализация по поводу ХСН	4	6,4	0,61 (0,47-0,80)	< 0,001
ССС, ИМ или инсульт	9,9	12,2	0,80 (0,67-0,95)	0,01
Примечание. ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.				

Таблица 2

Основные итоги исследования Дара-СКД [таблица составлена авторами] / Main findings of the Dapa-CKD study [table compiled by the authors]

События	Дапаглифлозин, n = 2152 (%)	Плацебо, n = 2152 (%)	ОР (95% ДИ)	P
Устойчивое $\geq 50\%$ снижение рСКФ, терминальная почечная недостаточность, или почечная смерть, или ССС	9,2	14,5	0,61 (0,51-0,72)	< 0,001
ССС или госпитализация по поводу ХСН	4,6	6,4	0,71 (0,55-0,92)	0,009
Смерть от любой причины	4,7	6,8	0,69 (0,53-0,88)	0,004
Примечание. ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.				

Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease (Dapa-CKD; Анализ влияния дапаглифлозина на почечные исходы и ССС у пациентов с ХБП), оценивающее почечную и сердечно-сосудистую безопасность и эффективность дапаглифлозина по сравнению с плацебо у 4304 пациентов с ХБП. Средний возраст участников составил 62 года. СД 2 типа страдали только 2906 (67,5%) пациентов. Медиана наблюдения — 2,3 года. В исследование включались пациенты с рСКФ от 25 до 75 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPI), стойкой альбуминурией с соотношением АКМ от 200 до 5000 мг/г (от 22,6 до 565,6 мг/ммоль) в течение 3 и более месяцев. Пациенты дополнительно к максимально переносимой дозе иАПФ или БРА получали дапаглифлозин 10 мг в сутки или плацебо. При рандомизации учитывалось наличие СД 2 типа и уровень соотношения АКМ (≤ 1000 или > 1000). Среднее значение рСКФ участников было ниже, чем в исследовании CREDENCE, и составило $43,1 \pm 12,4$ мл/мин/1,73 м², а среднее соотношение АКМ — 949 мг/г. Более 40% пациентов имели рСКФ в диапазоне от 30 до 45 мл/мин/1,73 м², а у 14,5% рСКФ была менее 30 мл/мин/1,73 м².

Клинические характеристики больных в исследовании Дара-СКД несколько отличались от включенных в CREDENCE. В Дара-СКД участвовали пациенты и без СД, с более низкими средними значениями ИМТ, АД, рСКФ, у меньшего числа больных были сопутствующие ССЗ (37% против 50% в CREDENCE) и СН (около 11% против примерно 15% в CREDENCE). Первичная конечная комбинированная точка включала развитие устойчивого, как минимум на 50% и более, снижения рСКФ, или ТПН (стойкая рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² либо проведение хронического диализа или трансплантация почки), или ССС, или почечной смерти. Вторичные исходы оценивали отдельные компоненты первичной конечной точки, а также случаи смерти от ССЗ или госпитализаций по поводу СН; случаи смерти от любой причины. Дапаглифлозин приводил к снижению первичной конечной точки на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ от 0,51 до 0,72; $p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Комбинированный показатель почечных исходов регистрировался у меньшего числа пациентов основной группы по сравнению с группой контроля (142 (6,6%) против 243 (11,3%)), что способствовало снижению относительного риска на 44% (ОР 0,56; 95% ДИ от 0,45 до 0,68; $p < 0,001$). На фоне приема дапаглифлозина

отмечалось значимое уменьшение риска ССС или госпитализаций, связанных с СН, на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ от 0,55 до 0,92; $p = 0,009$) и риска смерти от любых причин на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ от 0,53 до 0,88; $p = 0,004$). Основные результаты исследования представлены в табл. 2.

Дапаглифлозин по сравнению с плацебо замедлял снижение рСКФ на 0,93 мл/мин/1,73 м² в год (95% ДИ от 0,61 до 1,25). При этом регресс в группе дапаглифлозина и плацебо составил $-2,86 \pm 0,11$ и $-3,79 \pm 0,11$ мл/мин/1,73 м² в год соответственно. Между исходным уровнем и 2-й неделей приема препарата произошло резкое снижение рСКФ на 2,61 мл/мин/1,73 м² (от 2,16 до 3,06) у пациентов с СД 2 типа и в меньшей степени на 2,01 мл/мин/1,73 м² (от 1,36 до 2,66) у пациентов без СД 2 типа по сравнению с плацебо. После 2 недель и до окончания лечения ежегодное изменение средней рСКФ было меньше при применении дапаглифлозина, чем в группе плацебо ($-1,67 \pm 0,11$ и $-3,59 \pm 0,11$ мл/мин/1,73 м² соответственно). Наблюдался более низкий темп снижения рСКФ в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2 типа (2,26 мл/мин/1,73 м² в год [от 1,88 до 2,64]), чем у пациентов без СД 2 типа (1,29 мл/мин/1,73 м² в год [от 0,73 до 1,85]; $p_{\text{interaction}} = 0,0049$). Между исходным уровнем и окончанием лечения эффект дапаглифлозина по сравнению с плацебо на регресс снижения рСКФ у пациентов с СД 2 типа составил 1,18 мл/мин/1,73 м² в год (от 0,79 до 1,56), а без СД 2 типа — 0,46 мл/мин/1,73 м² в год (от -0,10 до 1,03; $p_{\text{interaction}} = 0,040$). Согласно результатам исследования, более выраженный нефропротективный эффект дапаглифлозина проявился у пациентов с СД 2 типа, с более высоким исходным уровнем HbA_{1c} и соотношения АКМ [49, 50].

Изменение альбуминурии являлось одним из критериев оценки эффективности препарата в исследовании. Регресс альбуминурии по динамике АКМ расценивался при переходе от макроальбуминурии (≥ 300 мг/г) к микро- или нормоальбуминурии (< 300 мг/г), а прогрессирование стадии альбуминурии — как переход от менее 3000 мг/г к 3000 мг/г или более. На фоне приема дапаглифлозина произошло снижение уровня альбуминурии по сравнению с плацебо. Среднее геометрическое значение соотношения АКМ уменьшилось на 29,3% (95% ДИ от -33,1 до -25,2; $p < 0,0001$). Более выраженное сокращение среднего геометрического показателя на 35,1% (95% ДИ от -39,4 до -30,6;

$p < 0,0001$) наблюдалось у пациентов с СД 2 типа, чем у пациентов без СД 2 типа, — на 14,8% (от -22,9 до -5,9; $p = 0,0016$) во время последующих посещений ($p_{\text{interaction}} < 0,0001$). Дапаглифлозин увеличивал вероятность регресса стадии альбуминурии (ОР 1,81; 95% ДИ от 1,60 до 2,05) и снижал риск прогрессирования альбуминурии (ОР 0,41; 95% ДИ от 0,32 до 0,52). У пациентов с ХБП и СД 2 типа и без него дапаглифлозин значительно снижал альбуминурию, при этом относительное снижение было большим у пациентов с СД 2 типа [51].

Среди участников исследования 468 пациентов (11%) имели ХСН. Средняя рСКФ была одинаковой у пациентов с ХСН и без нее. Показатели госпитализации по поводу СН, ССС и смерти от любой причины были выше у пациентов с ХСН, но частота вторичных почечных конечных точек не зависела от ее наличия. Дапаглифлозин одинаково снижал риск первичной конечной точки у пациентов с СН (ОР 0,58; 95% ДИ от 0,37 до 0,91) и без нее (ОР 0,62; 95% ДИ от 0,51 до 0,75), $p = 0,59$. Пропорциональное снижение риска было одинаковым у пациентов с и без ХСН как для комбинированного показателя ССС или госпитализации по поводу СН (ОР 0,68; 95% ДИ от 0,44 до 1,05) против (ОР 0,70; 95% ДИ от 0,51 до 0,97) соответственно, $p = 0,90$, так и смерти от всех причин (ОР 0,56; 95% ДИ от 0,34 до 0,93) против (ОР 0,73; 95% ДИ от 0,54 до 0,97) соответственно; $p = 0,39$. Однако абсолютное снижение риска было выше у пациентов с ХСН. Низкая частота развития нежелательных явлений не отличалась среди пациентов с ХСН или без нее [52]. Результаты представленного исследования показывают, что дапаглифлозин значительно замедляет долгосрочное снижение рСКФ у пациентов с ХБП по сравнению с плацебо.

Нефропротективный эффект дапаглифлозина не зависел от гипогликемического действия и, скорее всего, обусловлен глюкозосвязанным осмотическим диурезом, натрийурезом, усилением канальцево- клубочковой обратной связи и снижением внутрисклубочкового давления. Однако до конца механизмы ренопротекции не установлены. Благоприятное гемодинамическое действие препарата сохраняет и улучшает функцию почек у лиц и без СД 2 типа. В ранее проведенном исследовании DECLARE-TIMI 58 дапаглифлозин у больных СД 2 типа способствовал снижению риска развития почечных исходов ($\geq 40\%$ регресс рСКФ от < 60 мл/мин/1,73 м², развитие ТПН или почечная смерть) на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ от 0,43 до 0,66; $p < 0,001$). В данной работе только у 40% участников было установленное атеросклеротическое ССЗ и лишь у 10% — ХСН [53].

Таким образом, дапаглифлозин снижает риск почечной недостаточности и ССС либо госпитализации по поводу ХСН и увеличивает выживаемость пациентов с ХБП с СД 2 типа или без него независимо от наличия ХСН в анамнезе. На сегодняшний день препарат рекомендуется пациентам с ХСН II-IV ФК по NYHA (показание зарегистрировано на основании результатов исследования DAPA-HF), а также пациентам с ХБП для снижения риска ССС, госпитализации по поводу СН, устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии ХПН. Не рекомендуется применять дапаглифлозин для улучшения гликемии при снижении рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м². Препарат может назначаться пациентам с тяжелым нарушением функции почки без коррекции дозы (рСКФ до 25 мл/мин/1,73 м²). При исходной рСКФ менее 25 мл/мин/1,73 м² препарат назначать не рекомендуется, но возможно продолжение приема дапаглифлозина, если он уже применяется [35].

Кардиоренальная эффективность эртуглифлозина и ипраглифлозина

Сердечно-сосудистую безопасность подтвердил и селективный обратимый иНГЛТ-2 эртуглифлозин, зарегистрированный в нашей стране в 2019 г. Влияние на сердечно-сосудистые исходы и ренальную функцию эртуглифлозина у больных СД 2 типа с установленным атеросклеротическим ССЗ изучалось в исследовании VERTIS CV [54]. Все участ-

ники были рандомизированы в три группы: пациенты 1-й и 2-й групп получали эртуглифлозин в дозе 5 мг в сутки ($n = 2752$) или 15 мг в сутки ($n = 2747$), 3-й группы — плацебо ($n = 2747$). Период наблюдения в среднем составил 3,5 года. У большинства больных (76%) в анамнезе была подтвержденная ИБС, у 48% пациентов — перенесенный ИМ. Среднее значение рСКФ составило 76 мл/мин/1,73 м², при этом рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² регистрировалась почти у 22% пациентов. Основная часть пациентов имела ХБП 2-й стадии (53%), доли больных с ХБП 1-й и 3-й стадии составили 25% и 22% соответственно. Повышенный уровень альбуминурии на исходном этапе выявлен у 40% больных. При этом 19% участников относились к категории высокого или очень высокого риска по классификации риска при ХБП KDIGO. Примерно у четверти пациентов (24%) была ХСН. В исследование не включались больные с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² на скрининговом визите и с тяжелой ХСН (IV ФК; III-IV ФК до внесения поправок в протокол исследования).

Препарат не показал преимуществ перед плацебо по влиянию на основной оценочный показатель эффективности, включающий смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт. Как и другие иНГЛТ-2, эртуглифлозин благоприятно влиял на течение ХСН и уменьшал риск госпитализаций по поводу СН на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ от 0,54 до 0,90). Снижение комбинированной почечной точки (почечная смерть, диализ/трансплантация или двойное увеличение креатинина) на 19% по сравнению с плацебо не достигло уровня статистической достоверности (ОР 0,81; 95% ДИ от 0,63 до 1,04; $p = 0,08$). Сердечно-сосудистые исходы чаще регистрировались в подгруппах с более тяжелым поражением почек, подтверждая негативное влияние почечной дисфункции на риск ССЗ [54].

При последующем анализе в подгруппах эффективность эртуглифлозина различалась в зависимости от стадии ХБП, соотношения АКМ, кардиоренального риска при ХБП KDIGO. Препарат в большей степени снижал риск госпитализации у больных с умеренным и высоким/очень высоким риском при ХБП KDIGO (при низком риске разница в частоте событий на 1000 пациенто/лет составила 1,2 процентных пункта, ОР 1,38; 95% ДИ от 0,75 до 2,54; при умеренном риске разница в частоте составила -5,6 процентных пункта, ОР 0,50; 95% ДИ от 0,31 до 0,81; при высоком/очень высоком риске частота событий составила -11,8 процентных пункта, ОР 0,61; 95% ДИ от 0,42 до 0,89; $p_{\text{interaction}} = 0,03$) у пациентов с исходно повышенным уровнем альбуминурии (при нормоальбуминурии разница в частоте событий на 1000 пациенто-лет составила 0,5 процентных пункта, ОР 1,12; 95% ДИ — от 0,69 до 1,83; при повышенной альбуминурии разница в частоте событий на 1000 пациенто-лет составила -9,4 процентных пункта, ОР 0,55; 95% ДИ от 0,40 до 0,75; $p_{\text{interaction}} = 0,02$), у больных с ХБП 1-й стадии разница в частоте событий на 1000 пациенто-лет составила 1,1 процентных пункта, ОР 1,36; 95% ДИ от 0,57 до 3,23; ХБП 2-й стадии — 2,0 процентных пункта, ОР 0,79; 95% ДИ от 0,55 до 1,13; ХБП 3-й стадии — 11,3 процентных пункта; ОР 0,50; 95% ДИ — от 0,33 до 0,76, $p_{\text{interaction}} = 0,08$ (табл. 3) [55].

Препарат снижал темп регресса рСКФ по сравнению с плацебо. Как и другие иНГЛТ-2, эртуглифлозин показал антипротеинурический эффект, замедляя скорость прогрессирования микроальбуминурии (ОР 0,79; 95% ДИ от 0,72 до 0,86) и приводя к регрессу выраженности альбуминурии до нормальных значений (ОР 1,23; 95% ДИ от 1,10 до 1,36) [53]. Исследование VERTIS CV в очередной раз подтвердило класс-эффект глифлозинов в отношении их нефропротективного действия и снижения риска госпитализаций по поводу ХСН. Согласно инструкции, эртуглифлозин не рекомендуется использовать при рСКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² или клиренсе креатинина менее 45 мл/мин, а также пациентам на диализе. Начинать терапию препаратом нежелательно уже при рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсе креатинина (КК) менее 60 мл/мин [56].

Таблица 3

Пропорциональные риски Кокса для сердечно-сосудистых исходов в исследовании VERTIS CV в подгруппах пациентов с различной степенью поражения почек (адаптировано по Cherney David Z. I. et al., 2021) [55] / Cox Proportional Risks for Cardiovascular Outcomes in the VERTIS CV Trial in Patient Subgroups with Different Degrees of Renal Injury (adopted from Cherney David Z. I. et al., 2021) [55]

Событие	Подгруппы	Плацебо, n (частота)	Эртуглифлозин, n (частота)	ОР (95% ДИ)	P
Госпитализация по поводу ХСН и ССС	ХБП С1	32 (13,3)	81 (16,9)	1,27 (0,84; 1,91)	0,13
	ХБП С2	126 (25,0)	222 (21,8)	0,87 (0,70; 1,08)	
	ХБП С3	92 (46,5)	141 (35,6)	0,76 (0,59; 1,00)	
	Нормоальбуминурия	83 (14,8)	190 (17,1)	1,16 (0,89; 1,50)	0,01
	Повышенный уровень альбуминурии	163 (45,8)	244 (33,5)	0,73 (0,60; 0,89)	
	KDIGO низкий риск	57 (12,3)	139 (15,2)	1,24 (0,91; 1,68)	0,03
	KDIGO умеренный риск	88 (30,3)	138 (23,1)	0,76 (0,58; 0,99)	
	KDIGO высокий/очень высокий риск	100 (61,1)	155 (47,0)	0,77 (0,60; 0,99)	
Госпитализация по поводу ХСН	ХБП С1	7 (2,9)	19 (4,0)	1,36 (0,57; 3,23)	0,08
	ХБП С2	47 (9,4)	75 (7,4)	0,79 (0,55; 1,13)	
	ХБП С3	45 (22,7)	45 (11,4)	0,50 (0,33; 0,76)	
	Нормоальбуминурия	23 (4,1)	51 (4,6)	1,12 (0,69; 1,83)	0,02
	Повышенный уровень альбуминурии	74 (20,8)	83 (11,4)	0,55 (0,40; 0,75)	
	KDIGO низкий риск	14 (3,0)	38 (4,2)	1,38 (0,75; 2,54)	0,03
	KDIGO умеренный риск	33 (11,3)	34 (5,7)	0,50 (0,31; 0,81)	
	KDIGO высокий/очень высокий риск	50 (30,6)	62 (18,8)	0,61 (0,42; 0,89)	

Примечание. ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, p — достоверность различий ОР между подгруппами, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes — Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек.

Еще один представитель иНГЛТ 2-го типа, разрешенный к применению в нашей стране, ипраглифлозин, селективность которого к НГКТ 2-го типа в 254 раза выше, чем к НГЛТ 1-го типа. Клиническая эффективность ипраглифлозина продемонстрирована рядом исследований в популяции японских больных. Как и другие представители данного класса лекарственных средств, он обладает гипогликемическим, гипотензивным, урикозурическим действием, снижает ИМТ, объем висцерального жира, благоприятно влияет на показатели липидного обмена [57-59].

Положительное воздействие на почечную функцию при приеме препарата проявлялось уменьшением гиперфильтрации в виде регресса рСКФ с последующей стабилизацией показателя у пациентов с СД 2 типа и рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м². Среди пациентов с умеренным снижением функции почек (рСКФ 45-60 мл/мин/1,73 м²) наблюдалось повышение рСКФ в среднем на $2,6 \pm 1,2$ мл/мин/1,73 м² на 52-й неделе. У пациентов с рСКФ 30-45 мл/мин/1,73 м² динамики показателя не произошло. Препарат показал и антипротеинурический эффект у больных с СД 2 типа [60]. Длительное нефропротективное действие ипраглифлозина подтвердилось результатами японского 3-летнего наблюдательного многоцентрового постмаркетингового исследования STELLA-LONG TERM [61]. Достоверное повышение рСКФ регистрировалось после 3-месячного лечения и сохранялось на протяжении 3 лет у пациентов с СД 2 типа и рСКФ от 45 до 60 мл/мин/1,73 м². В подгруппе пациентов с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² значимых изменений рСКФ по сравнению с исходными величинами не произошло. Целенаправленных исследований эффективности влияния препарата на течение ХСН не проводилось. Ипраглифлозин рекомендуется только пациентам с СД 2 типа для улучшения гликемического контроля как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. При легких и умеренных нарушениях почечной функции коррекции дозы не требуется. Препарат противопоказан при рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² [62].

Заключение

Таким образом, результаты многочисленных исследований демонстрируют нефропротективное действие иНГЛТ-2 в том числе при ХСН у больных как с СД 2 типа, так и без него. Доказанные преимущества препаратов у больных с сердечно-сосудистой патологией позволили некоторым из них выйти за рамки гипогликемических средств (табл. 4, 5). Известный механизм действия и изучаемые факторы кардио-нефро-ангио-протекции иНГЛТ-2 способствуют повышению клинической эффективности терапии и улучшают прогноз у пациентов с ХСН и тяжелой коморбидной патологией. Эмпаглифлозин может применяться у больных с ХСН независимо от фракции выброса левого желудочка, а дапаглифлозин — пока только при ХСНнФВ вне зависимости от наличия СД 2 типа для снижения риска ССС и госпитализаций, связанных с ХСН и замедления ухудшения функции почек. Показания к применению дапаглифлозина могут быть пересмотрены после оглашения результатов исследования DELIVER. Назначение дапаглифлозина также показано пациентам с ХБП с или без ХСН и СД 2 типа для уменьшения риска ССС, госпитализаций по поводу СН, устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии ХБП. Использование канаглифлозина возможно при ХБП только у пациентов с СД 2 типа. Два других иНГЛТ-2 (ипраглифлозин и эртуглифлозин) на сегодняшний день остаются только гипогликемическими средствами и могут назначаться больным с СД 2 типа как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами (табл. 6). ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Gansevoort R. T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B. R., et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention // Lancet. 2013; 382: 339-352. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.

Таблица 4

Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на течение хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированных клинических исследований [таблица составлена авторами] / The effect of inhibitors of sodium glucose co-transporter type 2 on the course of chronic heart failure: results of randomized clinical trials [table compiled by the authors]

Исследование, участники	ИНГЛТ-2	Первичная конечная точка (препарат/ плацебо)	Влияние на ХСН (препарат/ плацебо)	Ссылка
EMPA-REG OUTCOME, n = 7020 пациентов с ССЗ и СД 2 типа	Эмпаглифлозин	ССС, нефатальные ИМ и инсульт — 10,5% против 12,1% (ОР 0,86; 95% ДИ от 0,74 до 0,99; p = 0,04)	Госпитализация по поводу ХСН — 2,7% против 4,1% (ОР 0,65 при 95% ДИ от 0,50 до 0,85; p = 0,002)	[36]
EMPEROR-Reduced, n = 3730 пациентов с ХСН ФВ ЛЖ ≤ 40% с СД 2 типа и без	Эмпаглифлозин	ССС или госпитализация по поводу ХСН — 19,4% против 24,7% (ОР 0,75; 95% ДИ от 0,65 до 0,86; p < 0,001)	Госпитализация по поводу ХСН — 13,2% против 18,3% (ОР 0,69; 95% ДИ от 0,59 до 0,81)	[40,41]
EMPEROR-Preserved, n = 5988 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ > 40%	Эмпаглифлозин	ССС или госпитализация по поводу ХСН — 13,8% против 17,1% (ОР 0,79; 95% ДИ от 0,69 до 0,90; p < 0,001)	Госпитализация по поводу ХСН — 8,6% против 11,8% (ОР 0,71; 95% ДИ от 0,60 до 0,83)	[42]
CREDENCE, n = 4401 пациент с СД 2 типа и ХБП	Канаглифлозин	Развитие ТПН; удвоение уровня креатинина в сыворотке крови; почечная смерть; ССС — 11,1% против 15,5% (ОР 0,70; 95% ДИ от 0,59 до 0,82; p = 0,00001)	Госпитализация по поводу ХСН — 4% против 6,4% (ОР 0,61; 95% ДИ от 0,47 до 0,80; p < 0,001)	[45]
DECLARE-TIMI 58, n = 17 160 пациентов с СД 2 типа с ССЗ или с факторами риска ССЗ	Дапаглифлозин	ССС или госпитализация по поводу ХСН — 4,9% против 5,8% (ОР 0,83; 95% ДИ от 0,73 до 0,95; p = 0,005); ССС, или нефатальный ИМ, или инсульт — 8,8% против 9,4% (ОР 0,93; 95% ДИ от 0,84 до 1,03; p = 0,17)	Госпитализации по поводу ХСН — 2,5% против 3,3% (ОР 0,73; 95% ДИ от 0,61 до 0,88)	[53]
DAPA-HF, n = 4744 пациента с ХСН и ФВ ЛЖ ≤ 40% с СД 2 типа и без	Дапаглифлозин	Госпитализация по поводу ХСН, обращение за неотложной помощью по поводу ХСН или ССС — 16,3% против 21,2 % (ОР 0,74; 95% ДИ от 0,65 до 0,85; p < 0,001)	Госпитализация по поводу ХСН — 9,7% против 13,4% (ОР 0,70; 95% ДИ от 0,59 до 0,83)	[63]
Dapa-CKD, n = 4304 пациента с ХБП с СД 2 типа и без	Дапаглифлозин	Устойчивое (на 50% и более) снижение рСКФ, или ТПН (стойкая рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м ² , или лечение хроническим диализом, или трансплантация почки), или ССС, или почечная смерть — 9,2% против 14,5% (ОР 0,61; 95% ДИ от 0,51 до 0,72; p < 0,001)	ССС или госпитализация по поводу ХСН — 4,6% против 6,4% (ОР 0,71; 95% ДИ от 0,55 до 0,92; p = 0,009)	[49, 50]
VERTIS CV, n = 8246 пациентов с СД 2 типа и ССЗ	Эртуглифлозин	ССС, нефатальные ИМ и инсульт — 11,9% против 11,9% (ОР 0,97; 95% ДИ от 0,85 до 1,11)	Госпитализации по поводу ХСН — 2,5% против 3,6% (ОР 0,70; 95% ДИ от 0,54 до 0,90)	[54]

Примечание. ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ОР — отношение рисков, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ТПН — терминальная почечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

- Fox C. S., Matsushita K., Woodward M., et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis // Lancet. 2012; 380: 1662-1673. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6.
- Blecker S., Matsushita K., Köttgen A., et al. High-normal albuminuria and risk of heart failure in the community // Am J Kidney Dis. 2011; 58: 47-55. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.02.391.
- Kottgen A., Russell S. D., Loehr L. R., et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // J Am Soc Nephrol. 2007; 18: 1307-1315. DOI: 10.1681/ASN.2006101159.
- Ruilope L. M., Agarwal R., Anker S. D., et al. Design and baseline characteristics of the Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease trial // Am J Nephrol. 2019; 50: 345-356. DOI: 10.1159/000503712.
- MacDonald M. R., Petrie M. C., Hawkins N. M., et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure // Eur Heart J. 2008; 29: 1224-1240. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn156.
- Nichols G. A., Hillier T. A., Erbey J. R., et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors // Diabetes Care. 2001; 24: 1614-1619. DOI: 10.2337/diacare.24.9.1614.
- Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Артемьева Е. Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН // Кардиология. 2021; 61 (4): 4-14. [Polyakov D. S., Fomin I. V., Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T., Artemyeva E. G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCHА-CHF study // Kardiologia. 2021; 61 (4): 4-14. (In Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Pazin-Filho A., Kottgen A., Bertoni A. G., Russell S. D., Selvin E., Rosamond W. D., Coresh J. HbA_{1c} as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // Diabetologia. 2008; 51: 2197-2204. DOI: 10.1007/s00125-008-1164-z.
- Dauriz M., Targher G., Laroche C., et al. Association Between Diabetes and 1-Year Adverse Clinical Outcomes in a Multinational Cohort of Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure: Results From the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry // Diabetes Care. 2017; 40 (5): 671-678. DOI: 10.2337/dc16-2016.
- Nasir S., Aguilar D. Congestive heart failure and diabetes mellitus: balancing glycemic control with heart failure improvement // Am J Cardiol. 2012; 110 (9): 50B-57B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.08.031.
- From A. M., Leibson C. L., Bursi F. et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population // Am J Med. 2006; 119: 591-599. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.05.024.
- Tuttle K. R., Bakris G. L., Bilous R. W., et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference // Diabetes Care. 2014; 37: 2864-2883. DOI: 10.2337/dc14-1296.
- Saran R., Robinson B., Abbott K. C. et al. US Renal Data System 2019 Annual Data Report. Epidemiology of kidney disease in the United States // Am J Kidney Dis. 2020; 75 (1 Suppl 1): A6-A7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.09.003.
- Masakane I., Nakai S., Ogata S., et al. An Overview of Regular Dialysis Treatment in Japan (As of 31 December 2013) // Ther Apher Dial. 2015; 19 (6): 540-574. DOI: https://doi.org/10.1111/1744-9987.12378.
- Бикбов Б. Т., Томила Н. А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. Отчет по дан-

Таблица 5

Доказанные нефропротективные возможности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [таблица составлена авторами] / Proven nephroprotective potential of sodium glucose co-transporter type 2 inhibitors [table compiled by the authors]

Исследование, участники	ИНГЛТ-2	Влияние на почечные исходы (препарат/плацебо)	Ссылка
EMPEROR-Reduced, n = 3730 пациентов с ХСН ФВ ЛЖ ≤ 40% с СД 2 типа и без	Эмпаглифлозин	Хронический диализ, или трансплантация почки, или устойчивое снижение рСКФ на 40% и более, или устойчивая рСКФ менее 15 мл/мин/1,73 м ² — 1,6% против 3,1% (ОР 0,50; 95% ДИ от 0,32 до 0,77); средний регресс рСКФ — 0,55 ± 0,23 мл/мин/1,73 м ² в год против -2,28 ± 0,23 мл/мин/1,73 м ² в год, p < 0,001	[40,41]
EMPEROR-Preserved, n = 5988 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ > 40%	Эмпаглифлозин	Хронический диализ, или трансплантация почки, или устойчивое снижение рСКФ на 40% или более, или устойчивая рСКФ менее 15 мл/мин/1,73 м ² — 3,6% против 3,7% (ОР 0,95; 95% ДИ от 0,73 до 1,24); средний регресс рСКФ — 1,25 ± 0,11 мл/мин/1,73 м ² в год против 2,62 ± 0,11 мл/мин/1,73 м ² в год, p < 0,001	[42]
CREDENCE, n = 4401 пациент с СД 2 типа и ХБП	Канаглифлозин	ТПН, удвоение уровня креатинина, или почечная смерть, или ССС — 11,1% против 15,5% (ОР 0,70; 95% ДИ от 0,59 до 0,82; p = 0,00001); удвоение уровня креатинина в сыворотке крови — 5,4% против 8,5% (ОР 0,60; 95% ДИ от 0,48 до 0,76; p < 0,001); терминальная почечная недостаточность — 5,3% против 7,5% (ОР 0,68; 95% ДИ от 0,54 до 0,86; p = 0,002); ТПН, удвоение уровня креатинина или почечная смерть — 6,9% против 10,2% (ОР 0,66; 59% ДИ от 0,53 до 0,81; p < 0,001)	[45]
DAPA-HF, n = 4744 пациента с ХСН и ФВ ЛЖ ≤ 40% с СД 2 типа и без	Дапаглифлозин	Ухудшение функции почек — 1,2% против 1,6% (ОР 0,71; 95% ДИ от 0,44 до 1,16)	[63]
Дара-CKD, n = 4304 пациента с ХБП с СД 2 типа и без	Дапаглифлозин	Устойчивое — на 50% и более — снижение рСКФ, или ТПН (стойкая рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м ² , или проведение диализа, или трансплантация почки), или ССС, или почечная смерть — 9,2% против 14,5% (ОР 0,61; 95% ДИ от 0,51 до 0,72; p < 0,001); устойчивое 50%-е и более снижение рСКФ, или ТПН, или почечная смерть — 6,6% против 11,3% (ОР 0,56; 95% ДИ от 0,45 до 0,68; p < 0,001)	[49, 50]
VERTIS CV n = 8246 пациентов с СД 2 типа и ССЗ	Эртуглифлозин	Почечная смерть, диализ/трансплантация, удвоение уровня креатинина в сыворотке крови — 3,2% против 3,9% (ОР 0,81; 95% ДИ от 0,63 до 1,04);	[54]
Примечание. ДИ — доверительный интервал, ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ОР — отношение рисков, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ТПН — терминальная почечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.			

Таблица 6

Показания к применению ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и коррекция дозы при снижении функции почек [таблица составлена авторами] / Indications for the use of inhibitors of the sodium glucose co-transporter type 2 and dose adjustment with a decrease in renal function [table compiled by the authors]

ИНГЛТ-2	Показания	Терапевтические дозы, мг в сутки	Коррекция дозы при снижении КК, мл/мин		
			45 и выше	45-30	Менее 30
Дапаглифлозин	- СД 2 типа; - СД 2 типа с установленным ССЗ или двумя и более факторами ССР; - ХСНнФВ II-IV ФК ± СД 2 типа; - ХБП ± СД 2 типа ± ХСН	10	Не требуется	Не требуется. Не рекомендуется для коррекции гипергликемии при СД 2 типа	Менее 25 противопоказан для начала терапии, но прием может быть продолжен, если препарат уже принимается
Эмпаглифлозин	- СД 2 типа; - СД 2 типа с установленным ССЗ; - ХСН II-IV ФК ± СД 2 типа	10-25; При ХСН — 10	Не требуется		Противопоказан
Канаглифлозин	- СД 2 типа; - СД 2 типа с установленным ССЗ; - СД 2 типа + диабетическая нефропатия с альбуминурией > 300 мг/сутки	100-300	100	100	Терапия в дозе 100 мг может быть продолжена до ЗПТ
Эртуглифлозин	СД 2 типа	5-15	При КК менее 60 мл/мин не рекомендуется или применять с осторожностью	Противопоказан	
Ипраглифлозин	СД 2 типа	50-100	Не требуется		Противопоказан
Примечание. ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, КК — клиренс креатинина, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка.					

- ным регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть вторая // Нефрология и диализ. 2016; 18 (2): 98-164. [Bikbov B. T., Tomilina N. A. Composition of patients and indicators of quality of treatment on replacement therapy of terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 1998-2013. Report on the data of the register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society. Part Two // Nephrology and dialysis. 2016; 18 (2): 98-164. (In Russ.)]
17. Khan H., Anker S. D., Januzzi J. L., et al. Heart failure epidemiology in patients with diabetes mellitus without coronary heart disease // J Card Fail. 2019; 25 (2): 78-86. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.10.015.
18. Yap J., Tay W. T., Teng T. K., et al. Association of diabetes mellitus on cardiac remodeling, quality of life, and clinical outcomes in heart failure with reduced and preserved ejection fraction // J Am Heart Assoc. 2019; 8 (17): e013114. DOI: 10.1161/JAHA.119.013114.
19. Campbell P., Krim S., Ventura H. The Bi-Directional Impact Of Two Chronic Illnesses: Heart Failure And Diabetes – A Review Of The Epidemiology And Outcomes // Cardiac Failure Review. 2015; 1 (1): 8-10. DOI: 10.15420/cfr.2015.01.01.8.
- Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Коваленко Елена Викторовна, к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1; elkovalenko76@mail.ru

Маркова Людмила Ивановна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-

стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1; markova-li@mail.ru

Белая Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1; olgabelaya64@gmail.com

Information about the authors:

Elena V. Kovalenko, MD, Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine 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; elkovalenko76@mail.ru

Lyudmila I. Markova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine 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; markova-li@mail.ru

Olga L. Belaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine 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; olgabelaya64@gmail.com

Поступила/Received 20.05.2022

Принята в печать/Accepted 12.08.2022



АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 2022 10-11 декабря



Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XII Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний», которая организована в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий в практическое здравоохранение Москвы и московского региона» и оказать спонсорскую поддержку.

Мероприятие проводится при поддержке:

**Медицинской секции МООИ «Московская диабетическая ассоциация»
Московской ассоциации эндокринологов
ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России
АНО «МИР XXI ВЕК»**

В программе конференции доклады ведущих эндокринологов; симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета и его осложнений, заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы; обсуждение перспектив развития городской эндокринологической службы.

Традиционно в работе Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний» участвует более 1500 специалистов из разных регионов России и стран ближнего зарубежья.

Программа конференции подана для включения в план научно-образовательных и научно-практических мероприятий Департамента здравоохранения города Москвы в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий в практическое здравоохранение».

В рамках конференции организовываются тематические оборудованные площадки (информационные, учебные, дискуссионные).

Организована видеотрансляция с возможностью подключения слушателей и обратной связью в режиме реального времени на специализированной онлайн платформе на сайте imfd.ru

Адрес проведения: Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Время работы: 10 декабря 2022 г. с 09:00 до 18:00
11 декабря 2022 г. с 09:00 до 18:00

Вход на конференцию по пригласительным билетам.

Ждём Вас и желаем успешной работы!

Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты:
Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог» 127030, Москва, ул. Сущевская, д. 25, стр. 1
Тел.: 8(495) 797-62-92, 8(499) 750-07-27, 8(499) 750-07-47 Сайт: www.imfd.ru



Патология почек у пациентов с COVID-19

А. В. Киселева, ORCID: 0000-0003-2303-074X, kiseleva.anastasiya@yandex.ru

А. В. Лескова, ORCID: 0000-0003-1556-3271, leskova_anastasiia@mail.ru

В. В. Скворцов, ORCID: 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

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

Резюме. Коронавирусы обладают высокой контагиозностью и высокой тропностью к почечной ткани. Новая коронавирусная инфекция способна вызывать широкий спектр патологических аномалий почек, что обусловлено содержанием в органах РНК ангиотензинпревращающего фермента типа 2, трансмембранной сериновой протеазы 2 и катепсина L, которые считаются мишенью для SARS-CoV-2. Клинические проявления варьируют от легких форм острой респираторной вирусной инфекции до тяжелых полиорганных поражений. Различные клинические формы поражения почек при COVID-19 обусловлены многочисленными патогенетическими механизмами, такими как прямое цитопатическое действие вируса на структуры почек, эндотелиальная дисфункция, цитокиновый шторм, нарушения гемодинамики и водного обмена, поражение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. SARS-CoV-2 взаимодействует с расположенными на эндотелии кровеносных сосудов АПФ2-рецепторами, оказывая неблагоприятное влияние на микрососудистое русло. Кроме того, повреждение почечной ткани вызвано синтезом провоспалительных интерлейкинов, а также гиповолемией и накоплением ангиотензина II и брадикинина. Поражение почек у пациентов с COVID-19 включает такие нозологические формы, как коллапсирующая нефропатия, болезнь минимальных изменений, мембранозная гломерулопатия, анти-ГБМ-нефрит, острый тубулярный некроз, обострение аутоиммунного гломерулонефрита, отторжение аллотрансплантата. В ходе клинических наблюдений учеными из разных стран была установлена связь между подтвержденным COVID-19 и следующими лабораторными данными: гематурия, протеинурия, повышенные уровни азота мочевины крови, креатинина сыворотки, мочевой кислоты, D-димера. Недавние исследования продемонстрировали, что пациенты с COVID-19 часто страдают почечной недостаточностью, которая тесно связана с более высоким уровнем смертности и заболеваемости и является показателем выживаемости при коронавирусной инфекции. Кроме того, наличие у пациента таких факторов риска, как хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистая патология, наличие иммунодефицитных состояний, прием нефротоксичных лекарственных средств, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение, атеросклероз, пожилой возраст, осложняет течение инфекции и ухудшает прогноз заболевания. Таким образом, патологическое влияние коронавируса на организм в целом и на почки в частности, а также высокая смертность среди пациентов с почечной патологией обуславливают актуальность изучения этой проблемы и поиск путей ее решения.

Ключевые слова: COVID-19, почки, поражение почек, ассоциированное с коронавирусом, нефропатии, мишень SARS-CoV-2.

Для цитирования: Киселева А. В., Лескова А. В., Скворцов В. В. Патология почек у пациентов с COVID-19 // Лечащий Врач. 2022; 9 (25): 19-23. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.003

Kidney pathology in COVID-19 patients

Anastasiya V. Kiseleva, ORCID: 0000-0003-2303-074X, kiseleva.anastasiya@yandex.ru

Anastasiya V. Leskova, ORCID: 0000-0003-1556-3271, leskova_anastasiia@mail.ru

Vsevolod V. Skvortsov, ORCID: 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

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

Abstract. Coronaviruses are highly contagious and highly tropic to the kidney tissue. A new coronavirus infection can cause a wide range of pathological abnormalities of the kidneys, which is due to the content in the organs of angiotensin converting enzyme type 2 (ACE2), transmembrane serine protease 2 and cathepsin L, which are considered a target for SARS-CoV-2. Clinical manifestations vary from mild forms of acute respiratory viral infection to severe multiple organ lesions. Various clinical forms of kidney damage in COVID-19 are due to numerous pathogenetic mechanisms, such as the direct cytopathic effect of the virus on kidney structures, endothelial dysfunction, cytokine storm, hemodynamic and water metabolism disorders, and damage to the renin-angiotensin-aldosterone system. SARS-CoV-2 interacts with ACE2 receptors located on the endothelium of blood vessels, adversely affecting the microvascular bed. In addition, damage to the renal tissue is caused by the synthesis of pro-inflammatory interleukins, as well as hypovolemia and the accumulation of angiotensin II and bradykinin. Kidney damage in patients with COVID-19 includes such nosological forms as collapsing nephropathy, minimal change disease, membranous glomerulopathy, anti-GBM nephritis, acute tubular necrosis, exacerbation of autoimmune glomerulonephritis, allograft rejection. During clinical observations, scientists from different countries have established a relationship between confirmed COVID-19 and the following laboratory data: hematuria, proteinuria, elevated levels of blood urea nitrogen, serum creatinine, uric acid,

D-dimer. Recent studies show that patients with coronavirus often suffer from kidney failure, which is closely associated with higher mortality and morbidity and is an indicator of survival in coronavirus infection. In addition, the presence of such risk factors in a patient as chronic kidney disease, cardiovascular pathology, the presence of immunodeficiency states, the use of nephrotoxic drugs, diabetes mellitus, hypertension, obesity, atherosclerosis, and advanced age complicate the course of infection and worsen the prognosis of the disease. Thus, the pathological effect of coronavirus on the body and on the kidneys, in particular, as well as high mortality among patients with renal pathology, determines the relevance of studying this problem and finding ways to solve it.

Keywords: COVID-19, kidneys, kidney damage associated with coronavirus, nephropathy, SARS-CoV-2 target.

For citation: Kiseleva A. V., Leskova A. V., Skvortsov V. V. Kidney pathology in COVID-19 patients // *Lechaschi Vrach.* 2022; 9 (25): 19-23.

DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.003

В конце 2019 г. человечество столкнулось со вспышкой новой коронавирусной инфекции (НКИ), которая приобрела характер пандемии. Характерными чертами SARS-CoV-2 являются высокая контагиозность вируса, тропность к различным тканям человеческого организма, способность вызывать целый ряд заболеваний — от легких форм острых респираторных вирусных инфекций до тяжелых полиоргановых поражений.

Несмотря на то, что основной мишенью вируса является легочная ткань, почка — один из наиболее часто поражаемых органов. Механизмы повреждения почек при инфекции разнообразны, как и формы нефропатий.

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что COVID-19 может вызывать поражение почек, на что указывают возникновение протеинурии, гематурии и повышенный уровень креатинина в сыворотке крови при поступлении. Высокая частота острого поражения почек и спектр патологических аномалий, включая острый тубулярный некроз, повреждение эндотелия и закупорку капилляров, отложение комплекса комплемента в канальцах и гломерулярные поражения, выявленные в отчетах о вскрытии, также позволяют установить связь между заражением коронавирусом и патологией почек.

Недавние исследования демонстрируют, что пациенты с COVID-19 часто страдают почечной недостаточностью, которая тесно связана с более высоким уровнем смертности и заболеваемости и является показателем выживаемости при НКИ [1].

Все это обуславливает актуальность изучения механизмов и клинических проявлений заболеваний почек при COVID-19.

Патогенез поражения почек при COVID-19

Многочисленные патогенетические механизмы поражения почек у пациентов с COVID-19 можно разделить на несколько групп:

1. Прямое цитопатическое действие на структуры почек

Как известно, основным рецептором для проникновения в клетку вируса SARS-CoV-2 является рецептор ангиотензинпревращающего фермента типа 2 (АПФ2), который экспрессируется в различных органах, включая легкие, сердце, кишечник и почки [2-6]. В почках этот рецептор расположен в подоцитах, мезангиальных клетках, париетальном эпителии капсулы Боумена, клетках проксимальных канальцев и собирательных трубочек [7].

База данных PubMed показывает, что, по результатам секвенирования РНК тканей человека, экспрессия АПФ2 в органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почках почти в 100 раз выше, чем в органах дыхания [8]. Следовательно, заболевание почек может быть вызвано попаданием коронавируса в клетки почек через рецептор АПФ2.

V. G. Puelles, M. Lütgehetmann, M. T. Lindenmeyer и соавт. получили данные, указывающие на широкий органотро-

пизм SARS-CoV и подтверждающие, что ренальный тропизм является частой причиной поражения почек у пациентов с COVID-19. Секвенирование одноклеточной РНК показало, что клетки почек содержат РНК АПФ2, трансмембранной сериновой протеазы 2 и катепсина L, которые, как считается, являются мишенью для SARS-CoV-2. Также при количественном определении вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в определенных почечных структурах, полученных с помощью микродиссекции ткани, у трех из шести пациентов, подвергшихся аутопсии, вирусная нагрузка SARS-CoV-2 определялась во всех исследованных отделах почек с преимущественным поражением гломерулярных клеток [9].

2. Эндотелиальная дисфункция

Является ключевым фактором риска развития коагулопатии, связанной с COVID-19. SARS-CoV-2 взаимодействует с расположенными на эндотелии кровеносных сосудов АПФ2-рецепторами, вызывая эндотелиальную дисфункцию, что приводит к развитию вазоконстрикции, гиперпроницаемости сосудов, нарушению микроциркуляции, развитию сосудистой тромбофилии, множественным микротромбозам и в конечном итоге может вызвать отек, кровоизлияние, некроз, геморрагический инфаркт различных органов. Причем наиболее выраженные изменения наблюдаются в органах, чье микрососудистое русло уже имеет предрасполагающие нарушения [10, 11].

Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger и соавт. в ходе исследования получили данные о том, что повреждение почек и других органов при COVID-19 происходит в результате индукции эндотелиита вследствие прямого вирусного поражения и воспалительной реакции хозяина. При электронной микроскопии среза пересаженной почки пациента, умершего от полиорганной недостаточности, развившейся на фоне НКИ, в эндотелиальных клетках сосудов выявлены включения вирионов. Гистологическое исследование показало инфильтрацию эндотелия воспалительными клетками. Исследование гистологических препаратов, полученных от других пациентов, также подтверждает наличие эндотелиита в различных органах — легких, сердце, почках, печени, кишечнике. Полученные данные свидетельствуют о том, что эндотелиальная дисфункция является основной детерминантой микрососудистой дисфункции с последующими полиорганными нарушениями [12]. В соответствии с этими представлениями COVID-19 является генерализованным вирусным васкулитом с патогенетически значимым поражением артериол [12].

3. Цитокиновый шторм и острая почечная недостаточность, ассоциированная с острым респираторным дистресс-синдромом

В ответ на распространение и репликацию вируса происходит развитие аномального иммунного ответа, характеризующегося синтезом огромного количества провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, фактора некроза опухоли и др.)

и хемокинов при одновременном снижении содержания Т-лимфоцитов в крови (цитокиновый шторм). Развивающийся порочный круг вызывает разрушение тканей очага воспаления, распространяясь при этом на соседние ткани и приобретая системный характер. Предполагается, что цитокиновый шторм также является ключевым фактором, определяющим развитие и течение внепочечной полиорганной недостаточности [6, 10].

Острая почечная недостаточность (ОПП), развивающаяся на фоне острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), наблюдается примерно у 35–50% пациентов и значительно увеличивает вероятность летального исхода. Выделяют несколько причин развития ОПП при ОРДС: гемодинамические эффекты (приводят к повышению давления в легочной артерии, правожелудочковой недостаточности, венозному застою и повышению внутрибрюшного/внутригрудного давления), нарушение газообмена — гипоксемия/гиперкапния (ведет к снижению почечного кровотока и нарушению кислотно-щелочного баланса), гиперовоспаление и нейрогормональные эффекты (например, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; РААС) [13, 14].

В 2019 г. A. Panitchote, O. Mehkri, A. Hastings, T. Hanane и соавт. в ходе ретроспективного исследования, включавшего 357 пациентов с ОРДС, у которых не было хронической болезни почек (ХБП) или ОПП до появления ОРДС, установили, что у 244 (68,3%) пациентов развилась ОПП после дебюта ОРДС. Кроме того, тяжесть ОПП ассоциировалась с пожилым возрастом, высоким индексом массы тела, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью в анамнезе, более высоким пиковым давлением в дыхательных путях и более высокой последовательной оценкой органной недостаточности [15].

4. Нарушения гемодинамики

ОПП может вызывать и другие осложнения COVID-19, такие как право- и левожелудочковая недостаточность. Первая приводит к застою крови в почках, а вторая — к снижению сердечного выброса и развитию почечной гипоперфузии [14, 16].

5. Нарушения водного обмена

Гиповолемия, возникающая как следствие лихорадки и тахипноэ, может поражать почки по преренальному механизму. Это состояние вызывает почечную гипоперфузию и, как следствие, почечную недостаточность. Рабдомиолиз, метаболический ацидоз и гиперкалиемия также связаны с этим состоянием. Это оказывает существенное влияние на ухудшение функции почек и впоследствии — на возникновение ОПП [14].

6. Поражение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Оно также происходит в результате взаимодействия вируса с рецептором АПФ2, что приводит к нарушению работы РААС, накоплению ангиотензина II и брадикинина, вызывающему ОРДС, отек легких, миокардит, и индуцирует вазодилатацию, вызывает натрийурез [7, 10].

К заболеваниям почек при COVID-19 приводит наличие у пациента следующих факторов риска: ХБП, сердечно-сосудистая патология, застойная сердечная недостаточность и, как следствие, развитие кардиоренального синдрома, наличие иммунодефицитных состояний, прием нефротоксичных лекарственных средств. Сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение, атеросклероз, пожилой возраст также относятся к факторам риска инфицирования *SARS-CoV-2*, к тому же их наличие осложняет клиническое течение и ухудшает исходы заболевания. По данным Международного общества нефрологов поражение почек наблюдается при тяжелом течении COVID-19 в 25–50% случаев [10, 14, 17].

Клинические проявления патологии почек при COVID-19

Поражение почек при НКИ включает такие нозологические формы, как коллапсирующая нефропатия, болезнь минимальных изменений, мембранозная гломерулопатия, анти-ГБМ-нефрит, острый тубулярный некроз, обострение аутоиммунного гломерулонефрита, отторжение аллотрансплантата. К такому выводу пришли ученые из Нью-Йорка, осуществившие оценку серии биопсий 14 нативных и 3 аллотрансплантированных почек пациентов с COVID-19 [21]. Результаты исследования 220 пациентов из Москвы позволяют также судить о наличии ХБП у больных НКИ (15% исследуемых). При этом частота острой почечной патологии не имела значимой взаимосвязи с исходной функцией почек [18].

В исследовании, включавшем 1280 госпитализированных больных с COVID-19, развитие острого повреждения почек наблюдалось почти у трети (28,9%). При этом были получены следующие лабораторные данные: умеренная протеинурия (от 0,3 до 3 г/л) определялась у 648 (50,6%) пациентов с COVID-19, гематурия — у 77 (6,0%), лейкоцитурия — у 282 (22,0%) [19].

Ученые из Китая также удалось установить у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии осложнение в виде острого поражения почек. Преобладающей патологической находкой было острое повреждение канальцев. Пожилой возраст и повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке были факторами риска ОПП. Острое поражение почек в 3-й стадии неизбежно приводило к смерти [20].

Данные лабораторных исследований, клинических симптомов, функционального состояния органов 193 взрослых пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 были получены в еще одном китайском исследовании. Полученные результаты сравнили между тремя группами: нетяжелые (128) и тяжелые пациенты с COVID-19 (65) и контрольная группа. Исследователи выявили частую дисфункцию почек и возникновение ОПП у пациентов с COVID-19. Однофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что протеинурия, гематурия и повышенные уровни азота мочевины крови, креатинина сыворотки, мочевой кислоты, а также D-димера были в значительной степени связаны со смертью пациентов с COVID-19. Регрессионный анализ Кокса также показал, что у пациентов с ОПП, развившейся на фоне COVID-19, риск смерти в 5,3 раза превышал таковой у пациентов без ОПП, что намного выше, чем при сопутствующих хронических заболеваниях [3].

В Ухане было произведено проспективное когортное исследование 701 пациента с COVID-19, поступившего в клинику третичного уровня, из числа которых 113 (16,1%) умерли в больнице. При поступлении у 43,9% больных отмечалась протеинурия, у 26,7% — гематурия. Распространенность повышенного уровня креатинина в сыворотке, азота мочевины в крови и расчетной клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м² составила 14,4%, 13,1% и 13,1% соответственно. За период исследования ОПП возникла у 5,1% пациентов. Анализ Каплана — Мейера показал, что пациенты с заболеванием почек имели значительно более высокий риск внутрибольничной смерти [16].

Заключение

Таким образом, изучив российские и зарубежные научные статьи, можно сделать вывод о том, что почки часто становятся мишенью вируса *SARS-CoV-2*.

В развитии патологического процесса участвует несколько взаимосвязанных патогенетических механизмов, приводящих к развитию порочного круга: цитопатическое действие вируса на почечную ткань и сосуды, обусловленное экспрессией АПФ2-рецептора; формирование цитокинового шторма и системного воспалительного ответа, приводящих к коагулопатии с образованием множественных микротромбов, развитием системного васкулита органов и тканей.

Многим экспертам со всего мира удалось установить связь между воздействием коронавируса и возникновением различных форм нефропатий в ходе исследований: от острого повреждения почек до почечной недостаточности. Особенно неблагоприятен прогноз при наличии у пациента факторов риска. Как следствие, изучение влияния НКИ на состояние почек и поиск путей снижения смертности от тяжелых форм нефропатий остается актуальным. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Valizadeh R. et al. Coronavirus-nephropathy; renal involvement in COVID-19 // J Renal Inj Prev. 2020; 2 (9): e18.
2. Werion A. et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule // Kidney international. 2020; 5 (98): 1296-1307.
3. Li Z. et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients // MedRxiv. 2020.
4. Мустафин Р. Н., Хуснутдинова Э. К. Вероятные механизмы патогенеза COVID-19 // Креативная хирургия и онкология. 2020; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/veroyatnye-mehanizmy-patogeneza-covid-19>. [Mustafin R. N., Khusnutdinova E. K. Probable mechanisms of COVID-19 pathogenesis // Kreativnaya khirurgiya i onkologiya 2020; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/veroyatnye-mehanizmy-patogeneza-covid-19>.]
5. Грановская М. В., Заславская К. Я. COVID-19 – набор симптомов или системная патология? Клиническая лекция. Часть 1. Особенности полиорганных нарушений // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2020; S3 (34). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-nabor-simptomov-ili-sistemnaya-patologiya-klinicheskaya-lektsiya-chast-1-osobennosti-poliorgannyh-narusheniy>. [Granovskaya M. V., Zaslavskaya K. Ya. Is COVID-19 a set of symptoms or a systemic pathology? Clinical lecture. Part 1. Features of multiple organ disorders // Infektsionnyye bolezni: Novosti. Mneniya. Obucheniye. 2020; S3 (34). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-nabor-simptomov-ili-sistemnaya-patologiya-klinicheskaya-lektsiya-chast-1-osobennosti-poliorgannyh-narusheniy>.]
6. Баклаушев В. П., Кулемзин С. В., Горчаков А. А., Юсубалиева Г. М., Лесняк В. Н., Сотникова А. Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // Клиническая практика. 2020; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-etiologya-patogenez-diagnostika-i-lechenie>. [Baklaushiev V. P., Kulemzin S. V., Gorchakov A. A., Yusubaliyeva G. M., Lesnyak V. N., Sotnikova A. G. COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment // Klinicheskaya praktika. 2020; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-etiologya-patogenez-diagnostika-i-lechenie>.]
7. Коган Е. А., Березовский Ю. С., Проценко Д. Д., Багдасарян Т. Р., Грецов Е. М., Демур С. А., Демьяшкін Г. А., Калинин Д. В., Куклева А. Д., Курилина Э. В., Некрасова Т. П., Парамонова Н. Б., Пономарев А. Б., Раденска-Лоповок С. Г., Семенова Л. А., Тертычный А. С. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Судебная медицина. 2020; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patologicheskaya-anatomiya-infektsii-vyzvannoy-sars-cov-2>. [Kogan Ye. A., Berezovskiy Yu. S., Protsenko D. D., Bagdasaryan T. R., Gretsov Ye. M., Demura S. A., Demyashkin G. A., Kalinin D. V., Kukleva A. D., Kurilina E. V., Nekrasova T. P., Paramonova N. B., Ponomarev A. B., Radenska-Lopovok S. G., Semenova L. A., Tertychnyy A. S. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2 // Sudebnaya meditsina. 2020; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patologicheskaya-anatomiya-infektsii-vyzvannoy-sars-cov-2>.]
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=59272>.
9. Puelles V. G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M. T., Sperhake J. P., Wong M. N., Allweiss L., Chilla S., Heinemann A., Wanner N., Liu S., Braun F., Lu S., Pfefferle S., Schröder A. S., Edler C., Gross O., Glatzel M., Wichmann D., Wiech T., Kluge S., Püeschel K., Aepfelbacher M., Huber T. B. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2 // N Engl J Med. 2020; 383 (6): 590-592. DOI: 1056/NEJMc2011400. Epub 2020 May 13. PMID: 32402155; PMCID: PMC7240771.
10. Выхристенко Л. Р., Счастливенко А. И., Бондарева Л. И., Сидоренко Е. В., Музыка О. Г. Поражение почек при инфекции COVID-19 // Вестник ВГМУ. 2021; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-pochek-pri-infektsii-covid-19>. [Vykhristenko L. R., Schastlivenko A. I., Bondareva L. I., Sidorenko Ye. V., Muzyka O. G. Kidney damage in COVID-19 infection // Vestnik VGMU. 2021; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-pochek-pri-infektsii-covid-19>.]
11. Кубанов А. А., Дерябин Д. Г. Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани — вариантом ангиогенного отека легкого // Вестник РАМН. 2020; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-vzglyad-na-patogenez-covid-19-zabolevanie-yavlyayetsya-generalizovannym-virusnym-vaskulitom-a-voznikayushee-pri-etom>. [Kubanov A. A., Deryabin D. G. A new look at the pathogenesis of COVID-19: the disease is a generalized vasculitis, and the resulting damage to the lung tissue is a variant of angiogenic pulmonary edema // Vestnik RAMN. 2020; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-vzglyad-na-patogenez-covid-19-zabolevanie-yavlyayetsya-generalizovannym-virusnym-vaskulitom-a-voznikayushee-pri-etom>.]
12. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // Lancet. 2020; 395 (10234): 1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
13. Joannidis M., Forni L. G., Klein S. J., Honore P. M., Kashani K., Ostermann M., Prowle J., Bagshaw S. M., Cantaluppi V., Darmon M., Ding X., Fuhrmann V., Hoste E., Husain-Syed F., Lubnow M., Maggiorini M., Meersch M., Murray P. T., Ricci Z., Singbartl K., Staudinger T., Welte T., Ronco C., Kellum J. A. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup // Intensive Care Med. 2020; 46 (4): 654-672. DOI: 10.1007/s00134-019-05869-7. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31820034; PMCID: PMC7103017.
14. Ahmed A. R., Ebad C. A., Stoneman S., Satti M. M., Conlon P. J. Kidney injury in COVID-19 // World J Nephrol. 2020; 9 (2): 18-32. DOI: 10.5527/wjn.v9.i2.18. PMID: 33312899; PMCID: PMC7701935.
15. Panitchote A., Mehkri O., Hastings A., Hanane T., Demirjian S., Torbic H., Mireles-Cabodevila E., Krishnan S., Duggal A. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome // Ann Intensive Care. 2019; 9 (1): 74. DOI: 10.1186/s13613-019-0552-5. Erratum in: Ann Intensive Care. 2019 Jul 23; 9 (1): 84. PMID: 31264042; PMCID: PMC6603088.
16. Cheng Y. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 // Kidney international. 2020; 5 (97): 829-838.
17. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China // JAMA Intern Med. 2020; 180 (7): 934-943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Erratum in: JAMA Intern Med. 2020 Jul 1; 180 (7): 1031. PMID: 32167524; PMCID: PMC7070509.

18. *Столяревич Е. С. и др. Поражение почек при Covid-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от Covid-19 // Нефрология и диализ. 2020. Т. 22. Спецвыпуск. С. 46.*
[Stolyarevich Ye. S. i dr. Kidney damage in Covid-19: clinical and morphological manifestations of renal pathology in 220 patients who died from Covid-19 // Nefrologiya i dializ. 2020. T. 22. Spetsvypusk. P. 46.]
19. *Чеботарева Н. В., Бернс С. А., Мясников А. Л. и др. Частота, факторы риска и прогностическое значение острого повреждения почек у больных с COVID19: ретроспективное когортное исследование // Клин. фармакол. тер. 2021; 30 (1): 30–35.*
[Chebotareva N. V., Berns S. A., Myasnikov A. L. i dr. Frequency, risk factors, and prognostic value of acute kidney injury in patients with COVID19: a retrospective cohort study. // Klin. farmakol. ter. 2021; 30 (1): 30–35.]
20. *Xia P. et al. Clinicopathological features and outcomes of acute kidney injury in critically ill COVID-19 with prolonged disease course: a retrospective cohort // Journal of the American Society of Nephrology. 2020; 9 (31): 2205–2221.*
21. *Kudose S. et al. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19 // Journal of the American Society of Nephrology. 2020; 9 (31): 1959–1968.*

Сведения об авторах:

Киселева Анастасия Валерьевна, студентка Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; kiseleva.anastasla@yandex.ru

Лескова Анастасия Викторовна, студентка Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; leskova_anastasiia@mail.ru

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

Information about the authors:

Anastasiya V. Kiseleva, student of 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; kiseleva.anastasla@yandex.ru

Anastasiya V. Leskova, student of 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; leskova_anastasiia@mail.ru

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

Поступила/Received 19.08.2022

Принята в печать/Accepted 22.08.2022






Посвящается 80-летию со дня рождения Ю.Б. Белоусова



НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



000 «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru



Лечение хронического цистита в сочетании с папилломавирусной инфекцией и урогенитальным герпесом 1-го и 2-го типов

Е. В. Ткаченко¹, drt2007@yandex.ruП. И. Некрасов², narro@mail.ru¹ Общество с ограниченной ответственностью «Первая Хирургия»; 123182, Россия, Москва, ул. Щукинская, 2² Общество с ограниченной ответственностью «Эдвансд Трейдинг»; 123182, Россия, Москва, ул. Щукинская, 2

Резюме. Цистит является не только частой и многократно рецидивирующей болезнью, но также и социально значимым заболеванием, значительно ухудшающим качество жизни пациента. В практической работе мы довольно часто встречали пациентов с настолько выраженными дизурическими явлениями и гематурией, что для проведения курса лечения требовалось оформление листка нетрудоспособности. В статье проанализированы результаты лечения 96 пациентов с диагнозом: «хронический цистит» с сопутствующими диагнозами папилломавирусной инфекции (вирус папилломы человека) и урогенитального герпеса (вирус простого герпеса) 1-го и 2-го типов. Целью работы было оценить эффективность комплексной терапии острого или хронического цистита. Проведено лечение 40 пациентов, страдающих хроническим циститом на фоне герпетической вирусной инфекции и 50 больных хроническим циститом на фоне папилломавирусной инфекции. Назначение препаратов для терапии хронического воспалительного процесса в мочевом пузыре осуществлялось в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями 2016 г. Пациентам проводилась антибактериальная терапия препаратом Фурамаг 50 мг, а также использовались альтернативные препараты Ципрофлоксацин 500 мг и Левофлоксацин 500 мг. При обнаружении герпетической вирусной инфекции нами использовался противовирусный препарат Ацикловир 200. В случае выявления папилломавирусной инфекции был назначен Изопринозин 500 мг. В лечении пациентов обеих групп был использован иммуномодулятор Тубосан 200 мг. В результате проведенной терапии у пациентов была достигнута ремиссия хронического цистита или его полное излечение, подтвержденное клинико-лабораторными данными. По окончании лечения также наблюдалось снижение или полное отсутствие вирусной нагрузки вируса папилломы человека и вируса простого герпеса. Значимых побочных эффектов за время лечения не отмечено. Таким образом, препарат Тубосан может быть использован в качестве иммуностимулирующего средства в составе комплексной терапии острого и хронического цистита для улучшения исхода лечения.

Ключевые слова: хронический цистит, воспаление, урогенитальный герпес, папилломавирусная инфекция, иммуномодулятор.

Для цитирования: Ткаченко Е. В., Некрасов П. И. Лечение хронического цистита в сочетании с папилломавирусной инфекцией и урогенитальным герпесом 1-го и 2-го типов // Лечащий Врач. 2022; 9 (25): 24-30. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.004

Treatment of chronic cystitis in combination with papillomavirus infection and urogenital herpes 1 and 2

Evgenii V. Tkachenko¹, drt2007@yandex.ruPavel I. Nekrasov², narro@mail.ru¹ Limited Liability Company «Pervaya Khirurgiya»; 2 Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russia² Limited Liability Company «Advanced Trading»; 2 Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russia

Abstract. Cystitis is not only a frequent and repeatedly relapsing disease, but also a socially significant disease that significantly worsens the patient's quality of life. In practical work, we quite often met patients with such pronounced dysuric phenomena and hematuria that a sick leave certificate was required for the course of treatment. The article analyzes the results of treatment of 96 patients diagnosed with chronic cystitis with concomitant diagnoses of papillomavirus infection (human papillomavirus) and urogenital herpes (herpes simplex virus) types 1 and 2. The aim of the work was to evaluate the effectiveness of complex therapy for acute or chronic cystitis. 40 patients suffering from chronic cystitis on the background of herpetic viral infection and 50 patients with chronic cystitis on the background of human papillomavirus infection were treated. The prescription of drugs for the treatment of a chronic inflammatory process in the bladder was carried out in accordance with the Russian clinical guidelines of 2016. Patients received antibacterial therapy with Furamag 50, and alternative drugs Ciprofloxacin 500 and Levofloxacin 500 were used. When a herpes viral infection was detected, we used the antiviral drug Acyclovir 200. In case of detection of papillomavirus infection, Isoprinosine 500 was prescribed. In the treatment of patients in both groups, the immunomodulator Tubosan 200 mg was used. As a result of the therapy, the patients achieved remission of chronic cystitis or its complete cure, confirmed by clinical and laboratory data. At the end of treatment, a decrease or complete absence of the viral load

of human papillomavirus and herpes simplex virus was also observed. No significant side effects were noted during treatment. Thus, Tubosan can be used as an immunotropic agent in the complex therapy of acute and chronic cystitis to improve the outcome of treatment.

Keywords: chronic cystitis, inflammation, urogenital herpes, human papillomavirus infection, immunomodulator.

For citation: Tkachenko E. V., Nekrasov P. I. The treatment of chronic cystitis with combination with papillomavirus infection and urogenital herpes 1 and 2 // Lechaschi Vrach. 2022; 9 (25): 24-30. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.004

По статистике 60% обращений к урологу связано с острым или рецидивирующим циститом. Каждая третья женщина хотя бы один раз сталкивалась в своей жизни с воспалением мочевого пузыря [1]. Этот факт вполне объясним, учитывая анатомо-физиологические особенности строения женского организма: близость наружного отверстия уретры к аногенитальной зоне — естественному резервуару инфекции [3]. Принимая во внимание тот факт, что женская уретра значительно короче и шире мужской, становится понятно, что явления цистита встречаются преимущественно у лиц женского пола, ведущих активную половую жизнь. По данным различных авторов, воспаление мочевого пузыря встречается у 25-30% женщин в возрасте 25-40 лет [4, 13].

В своей практической работе мы довольно часто встречали пациентов с настолько выраженными дизурическими явлениями и гематурией, что для проведения курса лечения требовалось оформление листка нетрудоспособности. Таким образом, цистит является не только частой и многократно рецидивирующей болезнью, но также социально значимым заболеванием, значительно ухудшающим качество жизни пациента [6]. При этом в анализе мочи фиксируется повышение количества лейкоцитов и эритроцитов, а при выполнении микробиологического исследования определяется патогенная и/или условно-патогенная флора. Нередко при выполнении полимеразной цепной реакции (ПЦР) удается зафиксировать наличие внутриклеточной уrogenитальной бактериальной или вирусной инфекции [2].

Наша команда врачей столкнулась с хроническим рецидивирующим циститом на фоне уrogenитального герпеса и папилломавирусной инфекции. Пациенты были успешно пролечены с использованием современных противовирусных препаратов [11], что и явилось поводом для написания статьи.

Эпидемиология

Как известно, *Escherichia coli* и, значительно реже, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. являются причиной развития воспалительного процесса в мочевом пузыре [6]. Определить возбудителя позволяет культурологическое исследование мочи. В последнее время все большее

значение в диагностике уделяется ПЦР-исследованию, способному обнаружить внутриклеточную инфекцию и вирусы [10]. Так, для цистита, вызванного вирусом простого герпеса (ВПГ), наиболее характерно волнообразное течение воспалительного процесса в мочевом пузыре. Частые обострения сменяются нестойкими ремиссиями и могут проявляться не только дизурией, но и гематурией [9]. В исследованиях отечественных и зарубежных авторов указано на наиболее частую встречаемость ВПГ 1-го типа (41%), при этом ВПГ 2-го типа встречается лишь у 18% пациентов [8]. Сочетанное поражение ВПГ 1-го типа + ВПГ 2-го типа составляет оставшийся 41%. На сегодняшний день доказанным фактом является связь между незащищенным оральным сексом и распространением ВПГ [4, 13].

Обследование методом ПЦР пациентов, страдающих хроническим циститом, выявляло ВПЧ-инфекцию. При этом исследование производилось из 2 локаций — наружное отверстие уретры и влагалище. Нами было зафиксировано наличие ВПЧ в средней порции мочи. Чаше других встречались онкогенные 16-й и 18-й типы ВПЧ [12, 14].

Пациентам с хроническим циститом первой группы с выявленным ВПГ и пациентам второй группы с обнаруженным ВПЧ нами было проведено комплексное этиопатогенетическое лечение с элементами симптоматической терапии, что привело к снижению вирусной нагрузки или полной элиминации вирусов, а также к полному излечиванию или переводу в стойкую ремиссию хронического воспалительного процесса в мочевом пузыре.

На сегодняшний день принято несколько классификаций хронического цистита (табл. 1) [6].

Как видно из предложенной таблицы, единой классификации хронического цистита на сегодняшний день нет. Подходы к лечению воспалительного процесса в мочевом пузыре также различные. Для понимания патогенеза рассмотрим воспаление с позиции патологической гистоморфологии.

После проникновения в мочевой пузырь бактериального или вирусного агента через уретру происходит его свободная флотация в полости до 1,5-2 часов. Если стенка мочевого пузыря здорова и нарушения пассажа мочи нет, во время микции бактериальный или вирусный агент покидает мочевой

Таблица 1

Классификация цистита [6] / Classification of cystitis [6]

По этиологии				
Инфекционный		Неинфекционный: токсический, химический, лучевой, аллергический и т. д.		
По морфологии				
Катаральный	Язвенно-фибринозный	Геморрагический	Гангренозный	Интерстициальный
По течению				
Острый		Хронический (рецидивирующий) с обострениями 2 раза за полгода или 3 раза в в год		
		Ремиссия	Обострение	
Первичный (неосложненный) Возникает на фоне условно-нормального пассажа мочи у женщин 18-45 лет без сопутствующих заболеваний		Вторичный (осложненный) Возникает на фоне камня мочевого пузыря, туберкулеза, дивертикула, опухоли, стриктуры уретры и шейки мочевого пузыря, хронической задержки мочи		

пузырь, не причинив ему вреда. В противном случае через 1,5-2 часа происходит адгезия микроорганизма или вируса на поверхность стенки мочевого пузыря.

Далее процесс воспаления развивается в обычной последовательности:

- 1) стадия альтерации;
- 2) стадия экссудации;
- 3) стадия пролиферации.

В результате альтерации в кровь поступают гуморальные медиаторы воспаления: кинины, калликреины, фактор Хагемана, плазмин, компоненты комплементарной системы, ответственные за проницаемость микроциркуляторного русла, хемотаксис, фагоцитоз, внутрисосудистую коагуляцию. Также происходит высвобождение клеточных факторов, заключенных в макрофагах, — монокинов. У пациентов с хроническим циститом обнаруживаются патологические изменения показателей иммунограммы, свидетельствующие об угнетении иммунной системы (снижение уровней ИФН- α и ИФН- γ , sIgA, функциональной активности нейтрофилов, повышение концентраций тканевых и гуморальных IgA, IgG, IgM). Бактериальный агент, запустивший гуморальный и клеточный аутоиммунный каскад, сам начинает восприниматься организмом как антиген, воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря становится вторичным и иммунологически опосредованным. Проследить запуск

иммунного каскада в стенке мочевого пузыря можно при выполнении щипковой биопсии. В этом случае в гистологическом материале будет обнаружено повышенное содержание фибриногена и неспецифического иммуноглобулина IgM. За фазой экссудации, протекающей на фоне хронического воспалительного процесса и нарушенного иммунного ответа, наступает фаза пролиферации, протекающая с формированием фиброза: стенка мочевого пузыря теряет свою эластичность и способность растягиваться. У пациента страдает накопительная функция мочевого пузыря, емкость последнего уменьшается. Нарушение иммунного ответа приводит к хроническому воспалению [6].

Чтобы справиться с хроническим воспалением на фоне иммунологических нарушений, мы использовали комбинацию антибиотика и иммуномодулятора.

Обследовано и пролечено 96 человек с диагнозом «хронический цистит». Все пациенты подписали информированное согласие. Возраст больных колебался от 23 до 50 лет. Длительность заболевания составляла от шести месяцев до трех лет. В исследование не были включены больные, получавшие какое-либо лечение в последние три месяца.

Для объективизации клинических проявлений заболевания нами был применен опросник на предмет симптомов хронического цистита (ACSS) — Русская версия шкалы (International Prostate Symptom Score) (табл. 2) [11].

Таблица 2

Опросник для пациентов 1. Валидизированная русская версия шкалы оценки симптомов острого цистита (ACSS) при первом (а) и очередном (контрольном) (б) визитах пациента к врачу [11] / Questionnaire for patients 1. Validated Russian version of the scale for assessing the symptoms of acute cystitis at the first (a) and next (control) (b) visit of the patient to the doctor [11]

ПЕРВОЕ ПОСЕЩЕНИЕ

Дата заполнения анкеты: / / (ДД/ММ/ГГГГ)

Пожалуйста, укажите, отмечали ли Вы следующие симптомы в течение последних 24 часов, и оцените степень их выраженности (Укажите только один ответ для каждого симптома)

Typical			0	1	2	3
	1	Учащенное мочеиспускание малым количеством мочи (частое посещение туалета)	Нет	Да, чуть чаще, чем обычно	Да, заметно чаще	Да, очень часто
			До 4 раз в день	5-6 раз в день	7-8 раз в день	9-10 раз в день и чаще
	2	Срочные (сильные и неудержимые) позывы к мочеиспусканию	Нет	Да, слабо	Да, умеренно	Да, сильно
	3	Боль или жжение при мочеиспускании	Нет	Да, слабо	Да, умеренно	Да, сильно
	4	Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	Нет	Да, слабо	Да, умеренно	Да, сильно
	5	Боль или дискомфорт внизу живота (надлобковой области)	Нет	Да, слабо	Да, умеренно	Да, сильно
	6	Наличие крови в моче	Нет	Да, слабо	Да, умеренно	Да, сильно
Общая сумма баллов «Typical» =						
Differential						
	7	Боль в поясничной области	Нет	Да, слабо	Да, умеренно	Да, сильно
	8	Гнойные выделения из половых путей (особенно по утрам)	Нет	Да, слабо	Да, умеренно	Да, сильно
	9	Гнойные выделения из мочевых путей (вне акта мочеиспускания)	Нет	Да, слабо	Да, умеренно	Да, сильно
	10	Высокая температура тела (выше 37,5 °C)/озноб	Нет	Да, сильно	Да, умеренно	Да, сильно
		Если измеряли, укажите значения	< 37,5 °C	37,6-37,9 °C	38,0-38,9 °C	> 39,0 °C
Общая сумма баллов «Differential» =						

Quality of life	11	Пожалуйста, укажите, насколько было выраженным чувство дискомфорта, вызванное вышеуказанными симптомами, в течение последних 24 часов (отметьте наиболее подходящий ответ):				
	0	Никакого дискомфорта (нет никаких симптомов, чувствую себя как обычно)				
	1	Чуть заметный дискомфорт (чувствую себя чуть хуже обычного)				
	2	Выраженный дискомфорт (чувствую себя заметно хуже обычного)				
	3	Очень сильный дискомфорт (чувствую себя ужасно)				
	12	Пожалуйста, укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей повседневной активности/работоспособности в течение последних 24 часов (отметьте наиболее подходящий ответ):				
	0	Нисколько не мешали (работаю как в обычные дни, без затруднений)				
	1	Мешали незначительно (из-за возникших симптомов работаю чуть меньше)				
	2	Значительно мешали (повседневная работа требует больших усилий)				
	3	Ужасно мешали (практически не могу работать)				
	13	Пожалуйста, укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей общественной активности (поход в гости, встречи с друзьями и т. п.) в течение последних 24 часов (отметьте наиболее подходящий ответ):				
	0	Нисколько не мешали (моя деятельность и активность никоим образом не изменились, живу как обычно)				
	1	Мешали незначительно (незначительное снижение деятельности)				
	2	Значительно мешали (значительное снижение, больше сижу дома)				
	3	Ужасно мешали (ужасно, практически не выходила из дома)				
Общая сумма баллов «QoL» =						
Additional	14	Пожалуйста, ответьте, имеются ли у Вас на момент заполнения опросника следующие признаки:				
		Менструальные выделения?	Нет	Да		
		Так называемый предменструальный синдром (ПМС)?	Нет	Да		
		Признаки климактерического синдрома?	Нет	Да		
		Беременность?	Нет	Да		
		Сахарный диабет, выявленный ранее?	Нет	Да		
СТОП!		Верните лист лечащему врачу. На вопросы, указанные на следующей странице, Вы ответите при повторном визите.				
ОЧЕРЕДНОЕ (КОНТРОЛЬНОЕ) ПОСЕЩЕНИЕ						
Дата заполнения анкеты:		/	/		(ДД/ММ/ГГГГ)	
Укажите, отметили ли Вы какие-либо изменения в своем состоянии с тех пор, как заполнили предыдущую часть данной анкеты? Обведите цифру напротив своего ответа:						
Dynamics	0	Да, чувствую себя отлично (все симптомы прошли окончательно)				
	1	Да, стало заметно лучше (большинство симптомов прошло)				
	2	Да, стало несколько лучше (остались некоторые симптомы заболевания)				
	3	Нет, изменений практически нет (чувствую себя так же, как и в прошлый раз)				
	4	Да, стало хуже (мое состояние хуже, чем в прошлый раз)				
Пожалуйста, укажите, отмечали ли Вы следующие симптомы в течение последних 24 часов, и оцените степень их выраженности (укажите только один ответ для каждого симптома)						
Typical			0	1	2	3
	1	Учащенное мочеиспускание малыми порциями мочи (частое посещение туалета)	Нет	Да, чуть чаще, чем обычно	Да, заметно чаще	Да, очень часто
			До 4 раз в день	5-6 раз в день	7-8 раз в день	9-10 раз в день и чаще
	2	Срочные (сильные и неудержимые) позывы к мочеиспусканию	Нет	Да, слабо	Да, умеренно	Да, сильно
	3	Боль или жжение при мочеиспускании	Нет	Да, слабо	Да, умеренно	Да, сильно
	4	Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	Нет	Да, слабо	Да, умеренно	Да, сильно
	5	Боль или дискомфорт внизу живота (надлобковой области)	Нет	Да, слабо	Да, умеренно	Да, сильно
	6	Наличие крови в моче	Нет	Да, слабо	Да, умеренно	Да, сильно
Общая сумма баллов «Typical» =						

Differential	7	Боль в поясничной области	Нет	Да, слабо	Да, умеренно	Да, сильно
	8	Гнойные выделения из половых путей (особенно по утрам)	Нет	Да, слабо	Да, умеренно	Да, сильно
	9	Гнойные выделения из мочевых путей (вне акта мочеиспускания)	Нет	Да, слабо	Да, умеренно	Да, сильно
	10	Высокая температура тела (выше 37,5 °C), озноб	Нет	Да, слабо	Да, умеренно	Да, сильно
		Если измеряли, укажите значения	< 37,5 °C	37,6-37,9 °C	38,0-38,9 °C	> 39,0 °C
Общая сумма баллов «Differential» =						
Quality of life	11	Пожалуйста, укажите, насколько было выражено чувство дискомфорта, вызванное вышеуказанными симптомами в течение последних 24 часов (отметьте наиболее подходящий ответ):				
	0	Никакого дискомфорта (нет никаких симптомов, чувствую себя как обычно)				
	1	Чуть заметный дискомфорт (чувствую себя чуть хуже обычного)				
	2	Выраженный дискомфорт (чувствую себя заметно хуже обычного)				
	3	Очень сильный дискомфорт (чувствую себя ужасно)				
	12	Пожалуйста, укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей повседневной активности/работоспособности в течение последних 24 часов (отметьте наиболее подходящий ответ):				
	0	Нисколько не мешали (работаю как в обычные дни, без затруднений)				
	1	Мешали незначительно (незначительное снижение деятельности)				
	2	Значительно мешали (повседневная работа требует больших усилий)				
	3	Ужасно мешали (практически не могу работать)				
	13	Пожалуйста, укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей общественной активности (поход в гости, встречи с друзьями и т. п.) в течение последних 24 часов (отметьте наиболее подходящий ответ):				
	0	Нисколько не мешали (моя деятельность и активность никоим образом не изменились, я живу как обычно)				
	1	Мешали незначительно (незначительное снижение деятельности)				
	2	Значительно мешали (значительное снижение, больше сижу дома)				
	3	Ужасно мешали (ужасно, практически не выходила из дому)				
Общая сумма баллов «QoL» =						
Additional	14	Пожалуйста, ответьте, имеются ли у Вас на момент заполнения опросника следующие признаки:				
		Менструальные выделения?	Нет	Да		
		Так называемый предменструальный синдром (ПМС)?	Нет	Да		
		Признаки климактерического синдрома?	Нет	Да		
		Беременность?	Нет	Да		
		Сахарный диабет, выявленный ранее?	Нет	Да		
Благодарим за сотрудничество!						

Ключ к шкале (табл. 2)

Для объективной оценки симптомов заболевания предложена количественная оценка по шкале симптомов острого цистита (ACSS). Шкала ACSS состоит из 18 вопросов, на которые пациентка отвечает самостоятельно.

Вопросы разделены на четыре категории:

- а) вопросы о характерных симптомах (1-5);
- б) вопросы для дифференциального диагноза (7-10);
- в) вопросы о качестве жизни (11-13);
- г) дополнительные вопросы об основном заболевании (14-18).

Пороговое значение 6 баллов и выше при оценке характерных (Typical) симптомов имеет чувствительность 91,2% и специфичность 86,5% в отношении прогнозирования острого цистита. С последующим увеличением суммы баллов увеличивается вероятность цистита. Следующий уровень (Differential) рекомендуется для дифференциальной диагностики, т. е. если у пациентки есть положительные баллы, чем они выше, тем более пристальное внимание требуется к ней в плане дополнительных методов исследования: общий анализ мочи, осмотр у гинеколога, визуальные методы диагностики (УЗИ, рентгеновские и т. д.). Раздел «Качество жизни»

(Quality of life) оценивает общий дискомфорт, насколько страдает рабочая и социальная активность пациентки. Additional — дополнительная информация об осложняющих факторах при установлении диагноза. Раздел Dynamics второй, контрольной части анкеты (часть Б) позволяет оценить изменение симптомов с течением времени на фоне терапии, чтобы в случае неэффективности лечения можно было своевременно заменить его на более эффективную терапию.

Пролеченные нами пациентки женского пола были разделены на 2 категории: страдающие хроническим циститом на фоне ВПГ 1-го и 2-го типов (42 человека) и болеющие хроническим циститом на фоне ВПЧ онкогенного типа 16 и 18 (54 человека). Наличие папилломавирусной нагрузки зафиксировано в качестве значимой (от 1000 до 100 000 геном-эквивалентов на 100 000 клеток эпителия человека) и высокой (более 100 000 геном-эквивалентов на 100 000 клеток эпителия человека) вирусной нагрузки. Проведены исследования: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), бактериальный посев анализа мочи, мазок из наружного отверстия уретры и цервикального канала ПЦР на инфекции, передающиеся при половом контакте. Пациентам, у которых

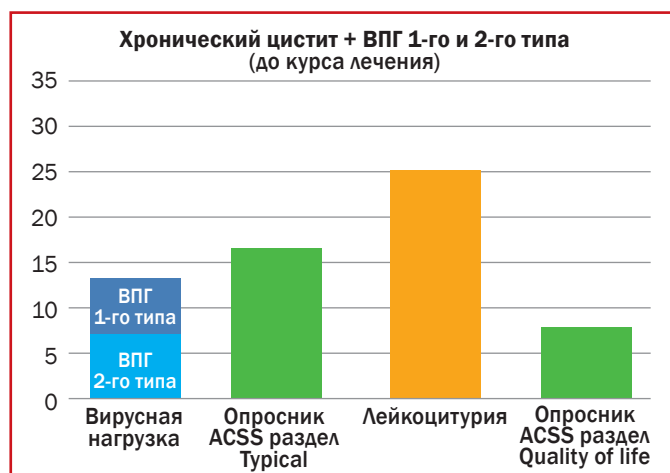


Рис. 1. Первая группа до лечения [данные получены авторами] / The first group before treatment [data obtained by the authors]

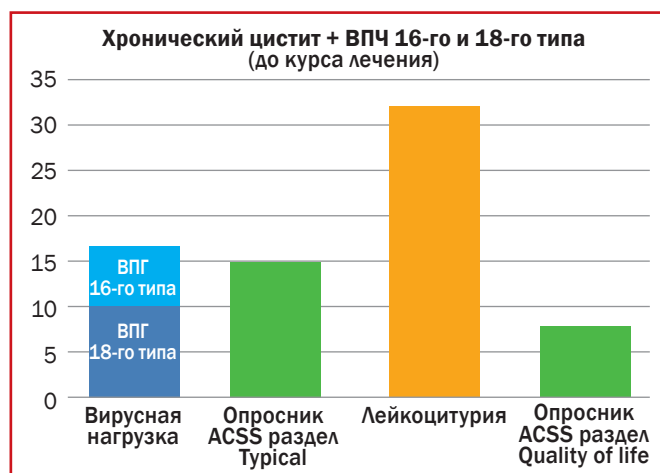


Рис. 2. Вторая группа до лечения [данные получены авторами] / The second group before treatment [data obtained by the authors]

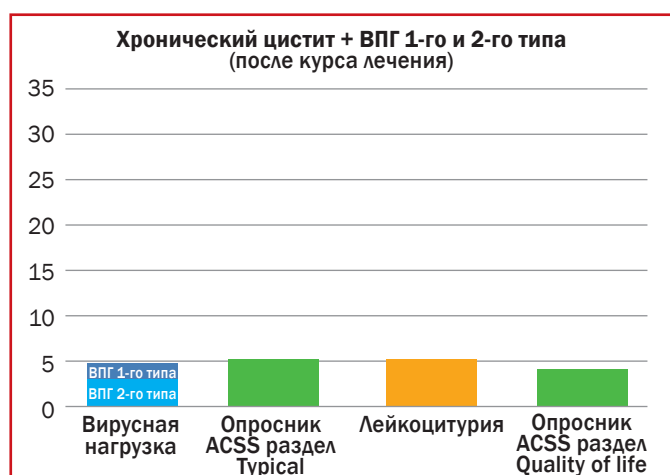


Рис. 3. Первая группа после лечения [данные получены авторами] / The first group after treatment [data obtained by the authors]

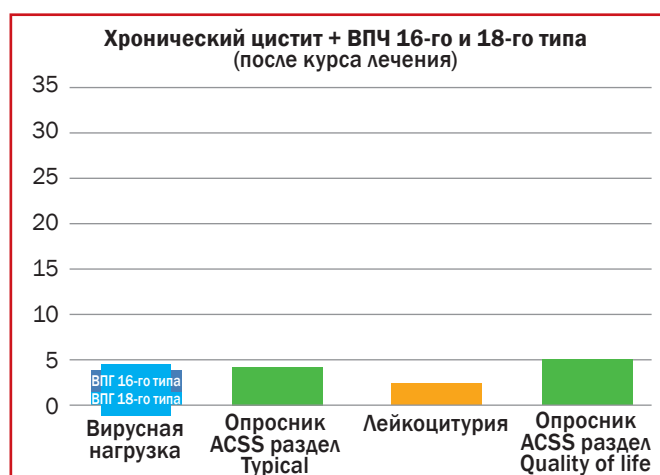


Рис. 4. Вторая группа после лечения [данные получены авторами] / The second group after treatment [data obtained by the authors]

обнаружен ВПГ 1-го и 2-го типа, выполнен анализ крови ИФА на HSV IgA, IgG 1-го и 2-го типов. Результаты обследования пациентов первой и второй группы представлены на рис. 1 и 2.

Больные обеих групп получали комплексное этиопатогенетическое лечение в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению больных с циститом. Антибактериальная терапия осуществлялась препаратами: Фурамаг 50 мг по 2 таблетки $\times$ 3 раза в сутки в течение 7 дней, альтернативный антибиотик Левофлоксацин 500 мг по 1 таблетке $\times$ 1 раз в сутки 7 дней, Канефрон — по 50 капель $\times$ 3 раза в сутки 14 дней. Пациенты первой группы дополнительно получали противогерпетическую терапию — Ацикловир 400 мг по 1 таблетке $\times$ 3 раза в сутки 10 дней, свечи Виферон — 1 млн по одной на ночь в задний проход 10 дней. Больные 2-й группы, у которых по результату анализа ПЦР был диагностирован ВПЧ, дополнительно вместо Ацикловира принимали Изопринозин 500 мг по 2 таблетки $\times$ 3 раза в сутки 30 дней. Пациенты обеих групп получали иммуномодулятор Тубосан 200 мг по схеме: по 2 таблетки $\times$ 2 раза в сутки 5 дней, затем по одной таблетке $\times$ 2 раза в сутки 5 дней. Результаты лечения пациентов обеих групп представлены графически на рис. 3 и 4.

Как видно из рис. 3 и 4, полученные результаты свидетельствуют об эффективности проведенного лечения.

Так, у пациентов первой группы наблюдается достоверное снижение вирусной нагрузки с 10^7 — ВПГ 1-го типа и 10^6 — ВПГ 2-го типа до 10^2 геном-эквивалентов на 100 000 клеток эпителия человека, уменьшение индекса ACSS раздела «Typical» с 16 до 5 единиц, снижение количества лейкоцитов в ОАМ с 25 до 5 в поле зрения, индекс ACSS, раздел «Quality of life», снизился с 9 до 4 единиц.

У пациентов второй группы вирусная нагрузка уменьшилась с 10^6 — ВПЧ 18-го типа и 10^{10} — ВПЧ 16-го типа до 10^3 — ВПЧ 6-го типа и 10^2 — ВПЧ 18-го типа геном-эквивалентов на 100 000 клеток эпителия человека, отмечено снижение индекса ACSS раздела «Typical» с 15 до 4 единиц, количество лейкоцитов в ОАМ уменьшилось с 32 до 4 в поле зрения, индекс ACSS раздела «Quality of life» снизился с 8 до 5 единиц.

Также при выполнении контрольного анализа крови методом ИФА на наличие antiHSV IgG в группе у пациентов с хроническим циститом и сопутствующей герпетической вирусной инфекцией было зафиксировано достоверное снижение уровня иммуноглобулина IgG в 1,5-2 раза, что

свидетельствует об эффективности применения Ацикловира 400 мг в комбинации с приемом иммуномодулятора Тубосан 200 мг по схеме, приведенной выше. Для понимания причины успешного лечения пациентов первой и второй групп обратимся к механизму действия иммуномодулятора Тубосан 200 мг.

В инструкции указано, что препарат нормализует показатели иммунного статуса организма: увеличивает количество Т-хелперов, снижает число Т-супрессоров, что стабилизирует иммунорегуляторный индекс, а также увеличивает пролиферативную активность В-лимфоцитов и повышает выработку иммуноглобулинов, а также фагоцитарную активность.

Выводы

1. Использование у больных хроническим циститом комбинации «антибиотик + иммуномодулятор Тубосан 200 мг» является патогенетически обоснованным, приводит к стойкой ремиссии или полному излечиванию хронического воспаления мочевого пузыря.

2. Применение иммуномодулятора Тубосан 200 мг у больных хроническим циститом, развившимся на фоне ВПЧ и ВГА, достоверно снижает вирусную нагрузку ниже клинически значимых величин, способствуя полной элиминации возбудителя. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М., 2012.
[Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Russian national recommendations. M., 2012.]
2. Довлетханова Э. Р. Эффективность и приемлемость лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний мочевого пузыря // Урология. 2018; 3: 50-53.
[Dovletkhanova E. R. Effectiveness and acceptability of treatment of HPV-associated bladder diseases. // Urologiya. 2018; 3: 50-53.]
3. Ибишев Х. С., Коган М. И. Лечение крупных рецидивирующих остроконечных кондилом наружных гениталий у женщин // Урология. 2013; 6: 56-59.
[Ibishev Kh. S., Kogan M. I. Treatment of large recurrent genital warts of the external genitalia in women // Urologiya. 2013; 6: 56-59.]
4. Клинические рекомендации РОДВК по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями.: Издательский дом Деловой Экспресс, 2012. 112 с.
[Clinical recommendations of the RODVK on the management of patients with sexually transmitted infections and urogenital infections: Izdatel'skiy dom Delovoy Ekspress, 2012. P. 112.]
5. Ламоткин И. А., Ушаков И. И., Марди Ш. И., Селезнева Е. В., Хлебникова А. Н. Опыт применения препарата Мардил Цинк® Макс в лечении доброкачественных новообразований кожи // Военно-медицинский журнал. 2015; 11: 58-60.
[Lamotkin I. A., Ushakov I. I., Mardi Sh. I., Selezneva Ye. V., Khlebnikova A. N. Experience with the use of Mardil Zinc® Max in the treatment of benign skin neoplasms // Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2015; 11: 58-60.]
6. Лоран О. Б., Синякова Л. А., Косова И. В. Рецидивирующие инфекции мочевых путей. Алгоритм диагностики и лечения. М.: МИА, 2008. 29 с.
[Loran O. B., Sinyakova L. A., Kosova I. V. Recurrent urinary tract infections. Algorithm for diagnosis and treatment. M.: MIA, 2008. 29 p.]

7. Молочков А. В., Баграмова Г. Э., Гуреева М. А. Препарат Панавер в терапии новообразований кожи, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 24-28.
[Molochkov A. V., Bagramova G. E., Gureyeva M. A. Panavir in the treatment of skin neoplasms associated with human papillomavirus infection // Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2018; 46 (1): 24-28.]
8. Рахматулина М. Р., Большенко Н. В. Особенности клинического течения папилломавирусной инфекции в зависимости от генотипа и количественных показателей вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска // Вестник дерматологии и венерологии. 2014; 3: 95-105.
[Rakhmatulina M. R., Bol'shenko N. V. Features of the clinical course of human papillomavirus infection depending on the genotype and quantitative indicators of human papillomaviruses of high oncogenic risk // Vestnik dermatologii i venerologii. 2014; 3: 95-105.]
9. Рахматулина М. Р. Эпизодическая терапия рецидивирующей герпетической инфекции: результаты проспективного постмаркетингового исследования // Вестник дерматологии и венерологии. 2009; 5: 120-124.
[Rakhmatulina M. R. Episodic therapy of recurrent herpetic infection: results of a prospective post-marketing study. // Vestnik dermatologii i venerologii. 2009; 5: 120-124.]
10. Роговская С. И., Подзолкова Н. М., Оламова А. Н. Генитальные кондиломы: терапия и профилактика // Врач. 2010; 12: 48-51.
[Rogovskaya S. I., Podzolkova N. M., Olamova A. N. Genital condylomas: therapy and prevention // Vrach. 2010; 12: 48-51.]
11. Alidjanov J. F., Abdulfattayev U. A., Makhmudov S. A., Pilatz A., Akilov F. A., Naber K. G., Wagenlehner F. M. New Self-Reporting Questionnaire to Assess Urinary Tract Infections and Differential Diagnosis: Acute Cystitis Symptom Score // Urologia Internationalis. 2014; 92 (2): 230-236. DOI: 10.1159/000356177.
12. Bodsworth N., Bloch M., McNulty A., 2-day versus 5-day famciclovir as treatment of recurrences of genital herpes: results of the FaST study // Sexual Health. 2008; 5 (3): 219-225.
13. Hollier L. M., Wendel G. D. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008, Issue 1.
14. Hooton T. M. Recurrent urinary tract infection in women // Int. J. Antimicrob. Agents 2001; 17 (4): 259-268.
15. Komericki P., Akkilic-Materna M., Strimitzer T., Aberer W. Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of genital warts // Sex Transm Dis. 2011; 38: 216-218.

Сведения об авторах:

Ткаченко Евгений Владимирович, к.м.н., уролог Общества с ограниченной ответственностью «Первая Хирургия»; 123182, Россия, Москва, Щукинская ул., 2; drt2007@yandex.ru
Некрасов Павел Игоревич, к.м.н., акушер-гинеколог, медицинский директор Общества с ограниченной ответственностью «Эдванс Трейдинг», 123182, Россия, Москва, Щукинская ул., 2; narro@mail.ru

Information about the authors:

Evgenii V. Tkachenko, MD, urologist at the Limited Liability Company «Pervaya Khirurgiya»; 2 Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russia; drt2007@yandex.ru
Pavel I. Nekrasov, MD, obstetrician-gynecologist at the Limited Liability Company «Advanced Trading»; 2 Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russia; narro@mail.ru

Поступила/Received 09.09.2022

Принята в печать/Accepted 12.09.2022



Реклама
Тубосан®

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ, ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ,
АНТИОКСИДАНТНОЕ, ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЕ



- ✓ Увеличивает количество Т-лимфоцитов на 18%
- ✓ Увеличивает количество СД 4 и СД8 на 11%
- ✓ Происходит нормализация иммунорегуляторного индекса (СД4/СД)
- ✓ Увеличивается фагоцитарный показатель нейтрофилов на 23%
- ✓ Увеличивает синтез иммуноглобулинов на 12%
- ✓ Увеличивание уровня циркулирующих иммунных комплексов на 9%
- ✓ Улучшает систему свободно-радикального окисления на 14%

ООО «БИОФАРМ-БЕТА»
+7 (499) 553 03 28, www.tubosan.rf

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ОЗНАКОМТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ**

Что нового в этиотропной терапии коронавирусной инфекции?

А. В. Будневский, ORCID: 0000-0002-1171-2746, avbudnevski@vrngmu.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, Студенческая ул., 10

Резюме. Рост числа случаев COVID-19 ставит перед российской медицинской наукой задачи разработки новых препаратов для борьбы с этой инфекцией. Ведь речь идет не только о самом заболевании, но и о его последствиях для всего организма. О важности своевременного начала лечения, о новых схемах терапии COVID-19, о препаратах, разработанных российскими учеными, рассказал заслуженный изобретатель РФ Андрей Будневский, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ имени Н. Н. Бурденко.

Ключевые слова: этиотропная терапия коронавирусной инфекции, комбинированное лекарственное средство, нирматрелвир + ритонавир.

Для цитирования: Будневский А. В. Что нового в этиотропной терапии коронавирусной инфекции? // Лечащий Врач. 2022; 9 (25): 32-33. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.005

What's new in the etiotropic therapy of coronavirus infection?

Andrey V. Budnevsky, ORCID: 0000-0002-1171-2746, avbudnevski@vrngmu.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N. N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya str., Voronezh, 394036, Russia

Abstract. The increase in the number of cases of COVID-19 poses new challenges for Russian medical science to develop new drugs to combat this infection. After all, we are talking not only about the disease itself, but also about its consequences for the entire in the human body. Honored Inventor of the Russian Federation Andrey Budnevsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy of the Federal State Budgetary Educational Institution named after N. N. Burdenko, told us about the importance of the timely start of treatment, about new regimens for treating COVID-19 and about drugs developed by Russian scientists.

Keywords: etiotropic therapy of coronavirus infection, combined drug, nirmatrelvir + ritonavir.

For citation: Budnevsky A. V. What's new in the etiotropic therapy of coronavirus infection? // Lechaschi Vrach. 2022; 9 (25): 32-33. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.005



Андрей Валериевич БУДНЕВСКИЙ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации»; заслуженный изобретатель Российской Федерации

Очередная волна COVID-19 на подходе, число заболевших и госпитализированных растет. Вирус не ослабляет позиций и по-прежнему продолжает представлять серьезную угрозу для здоровья и жизни людей. Специалисты предупреждают (не без оснований) повышение уровня заболеваемости, ведь темпы вакцинации недостаточны в большинстве стран, в том числе и в России. Ситуация усугубляется не только ростом числа случаев заболевания, но и наличием проблем, связанных с воздействием новой коронавирусной инфекции (НКИ) на различные системы организма человека, отдаленных последствий перенесенного заболевания. О важности своевременного и эффективного лечения мы поговорили с заслуженным изобретателем РФ Андреем Валериевичем Будневским, д.м.н., профессором, заведующим кафедрой факультетской терапии ФГБОУ имени Н. Н. Бурденко.

— *Насколько важно раннее начало этиотропной противовирусной терапии для последующего прогноза развития заболевания?*

— Общеизвестно, что наилучший лечебный эффект достигается при старте применения противовирусных препаратов в первые 12 часов от начала болезни. Преимуществами раннего назначения противовирусной терапии являются снижение риска тяжелого течения заболевания и развития осложнений, укорочение лихорадочного периода и продолжительности других симптомов, что доказано клинически. При этом, с учетом длительной персистенции вируса в организме некоторых пациентов и обсуждаемой его способности к реактивации, необходимо обеспечить полное уничтожение коронавируса в любом периоде болезни, что служит обоснованием целесообразности проведения противовирусной терапии не только в ранние, но и в поздние сроки болезни как у амбулаторных больных, так и в условиях стационара.

Очень часто у практикующих врачей затруднения вызывает выбор противовирусного средства, также очень часто ошибки делаются при назначении иммуномодуляторов, препаратов с недоказанной клинической эффективностью. Значительную помощь специалистам при выборе эффективного этиотропного средства в лечении НКИ оказал коллектив разработчиков временных методических рекомендаций Минздрава России, систематизировавший с позиций доказательной медицины последние мировые и отечественные научные данные об эффективности и безопасности этиотропных противовирусных средств. Рекомендации, представленные в документе, в значительной степени базируются на материалах по диагностике, профилактике и лечению COVID-19, опубликованных специалистами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), китайского, американского и европейского центров

по контролю за заболеваемостью; на анализе отечественных и зарубежных научных публикаций; на нормативно-правовых документах Правительства Российской Федерации, Минздрава России и Роспотребнадзора.

— **На чем основан принцип таргетной терапии заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2?**

— Я бы использовал термин «терапия препаратами прямого противовирусного действия» в отношении этиотропного лечения вирусной инфекции, все-таки термин «таргетная терапия» имеет несколько другое значение. В данном случае, если говорить о лекарственных средствах прямого противовирусного действия, используемых в качестве средств этиотропной терапии НКИ, то в первую очередь следует назвать фавипиравир, молнупиравир, ремдесивир, нирматрелвир + ритонавир, а также ряд других высокотехнологичных лекарственных средств, представленных в последней версии Временных методических рекомендаций, утвержденных Минздравом России. Большие надежды в шестую волну пандемии медицинская общественность связывает с недавно появившимся на отечественном фармацевтическом рынке препаратом нирматрелвир + ритонавир, зарегистрированным в РФ под торговым наименованием Скайвира.

— **Как работает комбинация нирматрелвира с ритонавиром в лечении новой коронавирусной инфекции?**

— Появившийся в последние недели в России перспективный отечественный препарат Скайвира (нирматрелвир + ритонавир) имеет в качестве мишени для подавления вирусной репликации белок — основную протеазу SARS-CoV-2 — Мрго, или 3CLрго, ингибирование которой первым компонентом препарата — нирматрелвиром гарантированно предотвращает вирусную репликацию. При этом ее отсутствие в клетках здоровых животных и человека определяет безопасность клинического применения препарата у пациентов без противопоказаний. Второй компонент, ритонавир, выступая в качестве фармакологического усилителя, снижает скорость метаболизма нирматрелвира, что сохраняет активность последнего в течение более длительного времени и в более высоких концентрациях. Данные о механизме действия, фармакологических эффектах, фармакокинетике, токсичности и профиле безопасности препарата в целом позволяют рассматривать его как одно из наиболее перспективных лекарственных средств терапии НКИ. Раннее начало направленной на конкретную мишень вируса этиотропной противовирусной терапии необходимо для профилактики прогрессирования индуцированных вирусом звеньев патогенеза, определяющих неблагоприятный прогноз течения заболевания с развитием цитокинового дисбаланса и острого респираторного дистресс-синдрома.

— **Каковы показания к применению российского препарата Скайвира?**

— В Российской Федерации лекарственный препарат Скайвира показан для лечения COVID-19 легкого и среднетяжелого течения у взрослых, в том числе с повышенным риском прогрессирования заболевания до более тяжелого течения и не требующих дополнительной оксигенотерапии. Лечение препаратом должно быть начато как можно раньше после постановки диагноза НКИ (COVID-19) и/или в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания.

— **Как известно, при лечении COVID-19 существует серьезная проблема полипрагмазии у пожилых пациентов, как и у пациентов, страдающих когнитивными нарушениями. В чем преимущества применения препарата у этой группы больных?**

— Полипрагмазия — проблема № 1 в современной медицине и фармакологии. Исследования показывают, что именно среди пациентов пожилого возраста с полиморбидностью наиболее часто встречаются случаи необоснованной полипрагмазии, когда пациенты принимают более 5 лекарственных средств (ЛС), назначаемых разными специалистами. Нежелательные лекарственные реакции при приеме одного ЛС у пожилых возникают в 10%, при приеме более 10 препаратов — практически в 100% случаев, а летальность при этом приближается к 10%!

Одной из серьезных проблем при НКИ стало необоснованное назначение антибиотиков в дебюте заболевания без достоверного подтверждения бактериальной инфекции, что

в дальнейшем будет способствовать значительному росту резистентности к антимикробным препаратам.

Полипрагмазия и низкая приверженность терапии среди пожилых пациентов, а также больных с когнитивными нарушениями и НКИ являются особенно актуальными, зачастую не позволяя добиться поставленных целей. Препарат Скайвира — это фиксированная комбинация нирматрелвира с ритонавиром в единой лекарственной форме, что, в отличие от импортных аналогов, позволяет сократить количество принимаемых таблеток в 3 раза. Подобное повышение удобства в приеме препаратов может быть критически важным с точки зрения соблюдения режима терапии, способствует повышению приверженности лечению, что в совокупности обеспечивает как улучшение профиля безопасности, так и повышение эффективности и результативности терапии COVID-19 в целом.

Данные международных и российских исследований показали, что эффективность применения комбинации нирматрелвир + ритонавир превосходит стандартную терапию в отношении достижения клинических (снижение риска ухудшения состояния и осложненного течения коронавирусной инфекции, скорость и частота улучшения клинического статуса по шкале ВОЗ) и суррогатных (элиминация вируса, улучшение самочувствия, скорость выздоровления) конечных точек вне зависимости от возраста пациентов и наличия коморбидных состояний, являющихся факторами риска развития тяжелого течения заболевания.

— **Как вы считаете, может ли в перспективе использоваться данный препарат как средство профилактики заболевания?**

— Проведение постконтактной профилактики ряда вирусных инфекций позволяет снизить вероятность развития клинических проявлений заболевания за счет подавления минимальной начальной дозы микроорганизмов, попавших в организм человека до их репликации и прогрессирования индуцированных вирусом звеньев патогенеза. С учетом постоянно увеличивающейся контагиозности новых штаммов коронавирусной инфекции и необходимости своевременного предотвращения пиковой вирусной нагрузки, высокого профиля безопасности целесообразно рассмотреть возможность использования комбинации нирматрелвир + ритонавир в качестве средства постконтактной профилактики COVID-19 у пожилых и коморбидных пациентов после проведения соответствующих клинических исследований.

— **Какие лекарственные взаимодействия нужно учитывать при назначении препарата?**

— Терапия препаратом характеризуется благоприятным профилем безопасности. При назначении препарата нирматрелвир + ритонавир необходимо помнить, что ритонавир является ингибитором фермента CYP3A и может повышать концентрации лекарственных средств, чей основной путь метаболизма зависит от активности цитохрома CYP3A.

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Сведения об авторе:

Андрей Валериевич Будневский, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, Студенческая ул., 10; заслуженный изобретатель Российской Федерации; avbudnevski@vrngmu.ru

Information about the author:

Andrey V. Budnevsky, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy at the N. N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10; Studentskaya str., Voronezh, 394036, Russia; Honored Inventor of the Russian Federation; avbudnevski@vrngmu.ru

Поступила/Received 02.09.2022

Принята в печать/Accepted 05.09.2022

Кальципенические состояния в педиатрии и нейрорпедиатрии: подходы к профилактике и лечению

В. М. Студеникин, ORCID: 0000-0001-7782-193X, vmstudenikin@mail.ru

Общество с ограниченной ответственностью Научно-практический специализированный медицинский центр «Дрим Клиник»; 121096, Россия, Москва, 2-я Филёвская ул., 6, корп. 5

Резюме. Статья посвящена кальципеническим состояниям в детском возрасте и современным представлениям о подходах к их профилактике и коррекции. Приводятся основные понятия и термины, относящиеся к проблеме кальципенических состояний. Затронуты основные функции кальция в человеческом организме, упомянуты механизмы регуляции кальция и некоторые важнейшие проявления дефицита этого макроэлемента со стороны эндокринной, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем (включая нарушения когнитивных функций), а также кальций-ассоциированные симптомы со стороны костной ткани и кожи. Упоминается ряд гормонов, являющихся основными регуляторами метаболизма этого важнейшего макроэлемента в человеческом организме (паратиреоидный гормон, кальцитонин, кальцитриол, тиролиберин, тироксин, трийодтиронин, соматотропный гормон, а также инсулин). Описаны важнейшие причины кальципении у детей различных возрастных групп. Подчеркивается сходство этиологических факторов формирования кальципении и таких состояний ломкости костной ткани (остеопатии), как остеопороз и остеомалация. Рассмотрены подходы к коррекции (профилактике и лечению) кальципенических состояний у детей с использованием доступных препаратов кальция. Особый акцент сделан на потенциальной роли и преимуществах отечественной (производства РФ) биологически активной пищевой добавки — жидкого кальция, в состав которой включена комбинация кальция лактата/фосфата, витамина D₃ (холекальциферол) и витамина K₁ (фитоменадион/филлохинон). В заключение упоминается роль кальциевой недостаточности как предиктора сердечно-сосудистых и неврологических осложнений у пациентов с инфекцией COVID-19. В статье цитируются данные российских и зарубежных исследователей, занимающихся проблемой дефицита кальция в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: кальципения, остеопения, остеопороз, остеомалация, кальций, витамин D, кальциферол, витамин K, менадион, профилактика, лечение, коррекция, жидкий кальций, дети, педиатрия, нейрорпедиатрия, нейрорпедиология.

Для цитирования: Студеникин В. М. Кальципенические состояния в педиатрии и нейрорпедиатрии: подходы к профилактике и лечению // Лечащий Врач. 2022; 9 (25): 34-38. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.006

Calcipenic states in pediatrics and neuropediatrics: approaches to its prevention and treatment

Vladimir M. Studenikin, ORCID: 0000-0001-7782-193X, vmstudenikin@mail.ru

Limited Liability Company Scientific and Practical Specialized Medical Center «Dream Clinic»; 6 b. 5 2nd Filevskaya str., Moscow, 121096, Russia

Abstract. The paper is dedicated to calcipenic states in pediatric patients and contemporary considerations on the approaches to its prevention and treatment. Some basic definitions and terms related to the problem of calcipenic conditions are included. Main functions of Ca in human organism are regarded, the mechanisms for Ca regulation are mentioned as well along with some most important manifestations of this macro-nutrient's deficiency, pertaining to endocrine, cardiovascular and central nervous systems (including cognitive decline) plus Ca-associated symptoms from bone tissue and skin. A number of hormones functioning as main regulators for this extremely important macroelement's metabolism in human organism are alluded (parathyroid hormone, calcitonin, secosteroid calcitriol, thyroliberine, thyroxine, triiodothyronine, somatotrophic hormone and insulin). The most important causes for calcipenia in pediatric patients of various age groups are described. The similarities between etiological factors for calcipenia formation and bone fragility states (osteopathies) such as osteoporosis and osteomalacia are described. The approaches to correction (via prevention and treatment) of calcipenic states using available Ca sources are considered. Special emphasis is placed on the potential role and benefits of domestic (Russian-manufactured) biologically active dietary supplement — liquid Calcium, which includes a combination of Ca lactate/phosphate, vitamin D₃ (cholecalciferol) and vitamin K₁ (phytomenadione/phyloquinone). In conclusion, the predictive role of Ca deficiency for cardiovascular and neurological complications in patients with COVID-19 infection is noted. Data of Russian and foreign researchers involved in the problem of Ca deficiency in various clinical situations is quoted.

Keywords: calcipenia, osteopenia, osteoporosis, osteomalacia, calcium, vitamin D, calciferol, vitamin K, menadione, prevention, treatment, management, correction, liquid calcium, infants, children, pediatrics, neuropediatrics, neurodietology.

For citation: Studenikin V. M., Calcipenic states in pediatrics and neuropediatrics: approaches to its prevention and treatment // Lechaschi Vrach. 2022; 9 (25): 34-38. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.006

Кальций (Ca) — один из важнейших макроэлементов, эссенциальный для детей, подростков и совершеннолетних индивидов. Дефицит Ca (кальципения) может приводить к проблемам со стороны целого ряда органов и систем человеческого организма в любом возрасте. Ни в коем случае не следует считать, что такие ассоциированные с дефицитом Ca состояния, как остеопороз и остеопения, свойственны лишь совершеннолетним и пожилым индивидам [1-7].

Основная терминология

Ниже рассмотрены определения ряда терминов, имеющих прямое отношение к тематике данной публикации.

Кальций (Ca) — эссенциальный макроэлемент, входящий в состав тканей всех живых организмов и выполняющий у человека множество функций.

Кальципения (кальциопения) — снижение содержания Ca в различных органах и физиологических средах организма.

Гипокальциемия — состояние пониженного содержания Ca в плазме крови (уровень общего Ca — менее 1,87 ммоль/л, уровень ионизированного Ca — менее 1,07 ммоль/л) — в международной системе единиц СИ (фр. *Système international d'unités*, SI). В традиционных единицах гипокальциемия отмечается при показателях 8 мг% (общий Ca) и 2,6 мг% (ионизированный Ca).

Гипокальциурия — состояние пониженного содержания Ca в моче, чаще ассоциированное с гипокальциемией, вызванное недостаточным поступлением макроэлемента с питанием, а также рядом физиологических причин или патологических состояний.

Остеопения — патологическое состояние, характеризующееся снижением плотности костной ткани. Остеопения имеет меньшую выраженность, чем остеопороз (см. ниже).

Остеопороз — системное заболевание, характеризующееся снижением костной массы и нарушениями микроархитектуры костной ткани, приводящее к повышенной хрупкости костей.

Остеопения — патологическое состояние, характеризующееся уменьшением минерального компонента в единице объема костной ткани, а также накоплением остеоидов (неминерализованного костного матрикса). Сопровождается размягчением костей.

Рахит — группа болезней детей грудного и раннего детского возраста, ассоциированных с недостаточностью витамина D и/или минеральных солей кальция и сопровождающихся нарушениями кальциевого гомеостаза. Чаще всего термином «рахит» (без уточнения) обозначают витамин D-дефицитный рахит.

Основные функции кальция в человеческом организме

При рассмотрении лишь основных физиологических функций Ca следует выделить следующие:

- 1) формирование и поддержание структуры костной ткани и зубов;
- 2) активация энзимных систем, обеспечивающих гемокоагуляцию и мышечное сокращение;
- 3) обеспечение раздражения нервов и проведения нервных импульсов;
- 4) поддержание сердечной деятельности и сосудистого тонуса;
- 5) регуляция выработки и высвобождения ряда гормонов и нейромедиаторов;
- 6) участие в важнейших метаболических процессах, включая гликогенолиз, глюконеогенез и липолиз;

7) регуляция тонуса симпатической и парасимпатической нервной систем;

8) биологическая сигнализация об активации всех стадий клеточного цикла и генной транскрипции;

9) стабилизация клеточных мембран посредством образования связи между отрицательно заряженными группами фосфолипидов, структурных белков и гликопротеидов (препятствование высвобождению медиаторов аллергического воспаления);

10) пластическая роль при формировании тканевых структур;

11) кофактор эндонуклеаз, участвующих в деградации ДНК в процессе апоптоза;

12) модерация адгезии клеток за счет участия в регуляции их роста и дифференцировки;

13) участие в формировании кратковременной памяти, обучающих навыков и др. [1, 3].

Если обобщить основные функции Ca, то его влияние оказывается максимально значимым для костной системы (кости, зубы, ногти), для кожи и волос, а также для центральной нервной и эндокринной систем человека [1-10].

Кратко о регуляции метаболизма кальция

Необходимо отметить, что регулятором метаболизма Ca является эндокринная система: паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин, кальцитриол (секостероид), тиролиберин, тироксин (T_3), трийодтиронин (T_4), соматотропный гормон, инсулин [1, 3-5]. Более детальное изложение особенностей регуляции кальциевого метаболизма излишне, с ними можно ознакомиться в многочисленных источниках литературы.

Диагностика гипокальциемии и ассоциированных состояний

Клинические проявления включают симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости (парестезии, судороги, тетания), кардиологическую симптоматику (тахикардия, нарушения ритма сердца, удлинение интервала QT), гастроинтестинальные проявления (мальабсорбция, мальдигестия), проявления со стороны кожи и костной системы (бледность, сухость кожи, ломкость костей и ногтей, дефекты оволосения, нарушения роста зубов и образования зубной эмали), неврологическую симптоматику (нарушения сна, головокружение, пароксизмальные и судорожные состояния, повышенная возбудимость, нарушения памяти, снижение когнитивных функций и т. д.), офтальмологическую симптоматику (вплоть до формирования катаракты) и др. [1-4, 11-15].

Методы диагностики гипокальциемических/остеопенических состояний у детей (лабораторные и инструментальные) общеизвестны и подробно представлены в доступной литературе (анализы крови и мочи, рентгенологическое исследование костей, биопсия костной ткани, денситометрия и т. д.) [1, 4-13].

Основные причины гипокальциемии

Существует несколько физиологических причин для снижения содержания Ca в организме, но они сравнительно малочисленны и малозначимы (повышенная утилизация углеводов, прием некоторых фармакологических препаратов и т. д.).

Патологические причины гипокальциемии гораздо более многочисленны:

- 1) патология паращитовидных желез;
- 2) неонатальная гипокальциемия;

- 3) резистентность органов-мишеней к ПТГ;
- 4) стеаторея;
- 5) острый панкреатит;
- 6) болезни почек с ретенцией фосфатов;
- 7) нефрит;
- 8) синдром «голодных костей»;
- 9) ятрогенный эффект внутривенного введения различных субстанций (цитратной плазмы или крови, солей магния, оксалатов);
- 10) остеопороз;
- 11) остеомалация и т. д. [1-13].

Структура классификации гипокальциемии у детей имеет возраст-зависимые особенности. Так, у детей младшего возраста доминируют неонатальная гипокальциемия (ранняя или поздняя), следствие дефицита/нарушений метаболизма витамина D, последствия избыточного потребления фосфатов, эндокринная патология (гипопаратиреоз и др.), почечная недостаточность. У детей старшего возраста чаще всего причиной гипокальциемии являются гипопаратиреоз (врожденный или приобретенный) и псевдогипопаратиреоз (тип Ia, Ib, Ic и II), а также целая группа болезней и патологических состояний различной этиологии (включая генетические, алиментарные, инфекционно-воспалительные, аутоиммунные, ятрогенные и онкологические) [1, 4-18].

Остеопороз и остеомалация в детском возрасте

Принято рассматривать врожденные (генетически обусловленные) и приобретенные причины ломкости костной ткани. Так, традиционно выделяют первичный (у детей почти исключительно ювенильный) и вторичный остеопороз (вследствие ряда заболеваний — эндокринных, ревматических, болезней соединительной ткани, желудочно-кишечного тракта, крови, почек и др.) [1, 4-12].

Причины возникновения остеопороза и остеомалации у детей во многом похожи. К ним относятся:

- выраженный дефицит витамина D (алиментарный и инсоляционный);
- неспособность желудка к полному расщеплению пищи с высвобождением Ca и других минеральных веществ после некоторых хирургических вмешательств (резекция желудка и/или тонкого кишечника);
- пищевая непереносимость/синдромы мальабсорбции (целиакия, лактазная недостаточность и др.);
- болезни почек и печени с подавлением способности указанных органов к активной продукции витамина D;
- прием некоторых лекарственных средств (антиконвульсанты, слабительные, кишечные сорбенты и т. д.);
- вредные привычки: курение, потребление алкоголя и интоксикантов, — последние могут быть актуальными для подростков [4-16].

Кроме того, остеомалация у детей встречается на фоне гипофосфатемии, при гипофосфатазии, псевдовитамин D-дефицитном рахите, витамин D-резистентном рахите, хронической почечной недостаточности, при интоксикации препаратами фтора (фторидами) и солями кадмия, а также при онкологической патологии (онкогенная остеомалация) [1-14].

Подходы к коррекции гипокальциемических состояний у детей

В практической деятельности врачей педиатрических специальностей коррекция гипокальциемии сводится к мерам профилактики и лечения. Профилактика гипокальциеми-

ческих состояний у детей сравнительно проста. Требуется обеспечение достаточной инсоляции (для выработки эндогенного витамина D), а также включение в рацион детей продуктов питания, богатых содержанием витамина D и Ca, плюс систематический прием витаминных препаратов (в форме поливитаминных комплексов и моновитаминов) [1, 2, 14-20].

Лечение гипокальциемии, особенно ассоциированной с остеопеническими феноменами, представляется несколько более сложным. Оно должно осуществляться под контролем представителей соответствующих врачебных специальностей (детских эндокринологов, нефрологов, неврологов, ортопедов, стоматологов, дерматологов, диетологов, неонатологов и т. д.), в зависимости от наличия той или иной нозологической формы патологии и в соответствии с действующими национальными рекомендациями и международными стандартами/протоколами терапии того или иного заболевания [21-23]. Диетотерапии в этом плане принадлежит немалая роль, а доступность специализированных фармакологических форм препаратов кальция и биологически активных добавок (БАД) к пище расширяет возможности коррекции Ca-зависимых нарушений со стороны различных органов и систем [1, 2, 14-19].

В связи с этим хотелось бы обратить внимание на доступные к применению препараты Ca. Имеющиеся формы для перорального приема содержат различные соли Ca (глюконат, лактат, цитрат, карбонат, хлорид), отличающиеся по уровню утилизации макроэлемента [14, 19].

Особого внимания заслуживает БАД «Кидз (Kidz) Жидкий кальций» — первая в нашей стране форма такого рода. В состав описываемого БАДа входят Ca (лактат и фосфат), витамин D₃ (холекальциферол) и витамин K₁ (фитоменадион).

Растворимые препараты кальция на основе солей лактата, как считают О. А. Громова и соавт. (2014), обладают «максимальной эффективностью и безопасностью» [24]. Можно предположить, что при изготовлении в жидком виде промышленным способом оба эти качества еще более усиливаются.

БАД выпускается в так называемых «стиках» (саше-пакетиках), содержащих по 5 мл сиропа. Производителем предусмотрено применение БАД с 1,5-летнего возраста (дается во время еды), хотя очевидных противопоказаний для его назначения в первые 18 месяцев жизни не приводится.

В 1 стике (5 мл) содержится Ca — 400 мг, витамина D₃ — 2,5 мкг (100 МЕ), витамина K₁ — 10 мкг.

В зависимости от возраста пациентов рекомендуется придерживаться следующих принципов дозирования:

- 1,5-3 года — 1 стик (5 мл) в день;
- 3-7 лет — 2 стика (10 мл) в день;
- 7-14 лет — 3 стика (15 мл) в день;
- 14-18 лет — 3-4 стика (15-20 мл) в день.

О предполагаемых преимуществах описываемого БАД ранее уже сообщали Т. Е. Таранушенко и соавт. (2020) [25].

Рекомендуемая производителем продолжительность приема БАД «Кидз (Kidz) Жидкий кальций» составляет 1-2 месяца, но на практике должна определяться лечащим врачом. При этом необходимо ориентироваться на действующие методические рекомендации (МР) «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, МР 2.3.1.2432-08» (2008) [23]. Применение подобных БАДов является одним из важнейших инструментов, в том числе предоставляющих возможности коррекции в детской нейродетологии [14].

В заключение хотелось бы процитировать Н. А. Коровину и Т. Н. Творогову (2006): «Следует отметить, что прием только витамина D без кальция, равно как и кальция без витамина D, не оказывает столь положительного влияния на минеральную плотность костной ткани, как их сочетанное применение» [17].

Несмотря на некоторую дискуссионность вышеприведенного постулата, следует также полностью согласиться с мнением Н. В. Торопцовой (2013), указывающей, что «оптимальным вариантом для восполнения дефицита кальция и витамина D являются комбинированные препараты, так как каждый из компонентов необходим для полноценного проявления эффекта другого» [26]. К этой точке зрения склоняются ведущие отечественные авторитеты в области медицинской минералогии [27–29].

L. di Filippo и соавт. (2022) считают дефицит кальция предиктором сердечно-сосудистых и неврологических осложнений при COVID-19, требующим обязательной коррекции при выявлении [30]. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Nelson textbook of pediatrics / Kliegman R. M., St Geme III J. W., Blum N. J., Shah S. S., Tasker R. C., Wilson K. M., Behrman R. E., eds. 21st ed. Two volume-set. Philadelphia. Elsevier, 2020. 4264 p.
2. Боткина А. С. Кальципения у детей и ее коррекция // Вопр. практ. педиатрии. 2007; 2 (6): 44–48.
[Botkina A. S. Calcium in children and its correction // Vopr. prakt. pediatrii. 2007; 2 (6): 44–48.]
3. Николаев А. С., Мазурина Е. М., Кузнецова Г. В., Студеникин В. М., Чумакова О. В., Шелковский В. И., Маслова О. И. Физиологическое и патофизиологическое значение метаболизма кальция в детском возрасте // Вопр. практ. педиатрии. 2006; 1 (2): 57–65.
[Nikolayev A. S., Mazurina Ye. M., Kuznetsova G. V., Studenikin V. M., Chumakova O. V., Shelkovskiy V. I., Maslova O. I. Physiological and pathophysiological significance of calcium metabolism in childhood // Vopr. prakt. pediatrii. 2006; 1 (2): 57–65.]
4. Делягин В. М. Снижение костной плотности в разные возрастные периоды (многогранность проблемы) // Медицинский совет. 2012; 2: 94–98.
[Delyagin V. M. Decrease in bone density in different age periods (versatility of the problem) // Meditsinskiy sovet. 2012; 2: 94–98.]
5. Остеопения у детей (диагностика, профилактика и коррекция). Пособие для врачей. М.: СПР, 2005. С. 29.
[Osteopenia in children (diagnosis, prevention and correction). A guide for doctors. M.: SPR, 2005. P. 29.]
6. Таранушенко Т. Е., Киселева Н. Г. Остеопороз в детском возрасте: особенности минерализации скелета у детей, профилактика и лечение // Мед. совет. 2020; 10: 164–171.
[Taranushenko T. Ye., Kiseleva N. G. Osteoporosis in childhood: features of skeletal mineralization in children, prevention and treatment // Med. sovet. 2020; 10: 164–171.]
7. Mäkitie O., Zillikens M. C. Early-onset osteoporosis // Calcif Tissue Int. 2022; 110 (5): 546–561. DOI: 10.1007/s00223-021-00885-6.

СРЕДСТВА
для ЗДОРОВОГО
ДЕТСТВА

ЖИДКАЯ ФОРМА =
БЫСТРОЕ УСВОЕНИЕ

ПРОВОДЯТСЯ КЛИНИЧЕСКИЕ
ИСПЫТАНИЯ

БЕСКОНСЕРВАНТНАЯ ОСНОВА.
ЗАПАТЕНТОВАНО!

УДОБНО! РАЗОВАЯ ПОРЦИЯ
СИРОПА В СТИКЕ

Узнай больше!

kid-z.ru

KidZ Жидкий кальций

Первый российский кальций в жидкой форме!*

✓

10 мл = 89 % суточной потребности в кальции у детей 3–7 лет

✓

Содержит лактат кальция — органическую соль с высокой биодоступностью

✓

Усилен витаминами D3 и K1 для лучшего усвоения кальция

✓

Подходит для самых маленьких — прием разрешен с 1,5 лет

* По данным аналитической базы IQVIA

Z

Без искусственных ароматизаторов, красителей, ГМО

Z

Минимальное содержание вспомогательных компонентов

Z

Легко принимать: взболтать стик и дать выпить ребенку

Другие продукты линейки:

ТЕЛЕФОН ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ **8-800-201-94-73** (с 8:00 до 17:00, по будням)

Детям 1,5–3 лет — 1 стик в день
 Детям 3–7 лет — 2 стика в день
 Детям 7–14 лет — 3 стика в день
 Детям 14–18 лет — 3–4 стика в день

 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

 НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

8. Смирнов В. В., Zubovskaya A. G. Остеопороз у детей и подростков с эндокринной патологией // Лечащий Врач. 2013; 6: 15-19.
[Smirnov V. V., Zubovskaya A. G. Osteoporosis in children and adolescents with endocrine pathology // The Lechaschi Vrach Journal. 2013; 6: 15-19.]
9. Смирнов В. В., Zubovskaya A. G. Остеопороз у детей и подростков с эндокринной патологией // Лечащий Врач. 2013; 8: 26-30.
[Smirnov V. V., Zubovskaya A. G. Osteoporosis in children and adolescents with endocrine pathology // The Lechaschi Vrach Journal. 2013; 8: 26-30.]
10. Голоунина О. О., Рунина Г. Е., Фадеев В. В. Остеомалация в практике эндокринолога: этиология, патогенез, дифференциальная диагностика с остеопорозом // Остеопороз и остеопатии. 2019; 22 (2): 23-31.
[Golounina O. O., Runina G. Ye., Fadeyev V. V. Osteomalacia in the practice of an endocrinologist: etiology, pathogenesis, differential diagnosis with osteoporosis // Osteoporoz i osteopatii. 2019; 22 (2): 23-31.]
11. Ciancia S., van Rijn R. R., Högl W., Appelman-Dijkstra N. M., Boot A. M., Sas T. C. J., Renes J. S. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it // Eur J Pediatr. 2022; 181 (7): 2549-2561. DOI: 10.1007/s00431-022-04455-2.
12. Киселева Н. Г., Таранушенко Т. Е., Голубенко Н. К. Диагностика остеопороза в детском возрасте // Мед. совет. 2020; 1: 186-193.
[Kiseleva N. G., Taranushenko T. Ye., Diagnosis of osteoporosis in childhood // Med. sovet. 2020; 1: 186-193.]
13. Palacios S. Medical treatment of osteoporosis // Climacteric. 2022; 25 (1): 43-49.
14. Нейродиетология детского возраста (коллективная монография) / Под ред. Студеникина В. М. М.: Династия, 2012. С. 114-136.
[Neurodietology of childhood (collective monograph) / Pod red. Studenikina V. M. M.: Dinastiya, 2012. P. 114-136.]
15. Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение и профилактика / Научно-практическая программа. М.: МФОЗМиР, 2006. С. 48.
[Calcium deficiency and osteopenic conditions in children: diagnosis, treatment and prevention / Nauchno-prakticheskaya programma. M.: MFOZMiR, 2006. P. 48.]
16. Захарова И. Н., Творогова Т. М., Воробьева А. С. Остеопения: фокус на элементный гомеостаз // РМЖ. Мать и дитя. 2009; 1: 45-49.
[Zakharova I. N., Tvorogova T. M., Vorob'yeva A. S. Osteopenia: focus on elemental homeostasis // RMJ. Mat' i ditya. 2009; 1: 45-49.]
17. Коровина Н. А., Творогова Т. Н. Профилактика остеопении у детей с риском развития остеопороза // Лечащий Врач. 2006; 7: 83-87.
[Korovina N. A., Tvorogova T. N. Prevention of osteopenia in children at risk of developing osteoporosis // The Lechaschi Vrach Journal. 2006; 7: 83-87.]
18. Тозлийан Е. В. Гипокальциемия у детей. Клиническое наблюдение // Практика педиатра. 2018; сентябрь-октябрь: 32-42.
[Tozliyan Ye. V. Hypocalcemia in children. Clinical observation // Praktika pediatria. 2018; sentyabr'-oktyabr': 32-42.]
19. Студеникин В. М., Курбайтаева Э. М. Кальциопенические состояния и их коррекция // Лечащий Врач. 2010; 10: 54-56.
[Studenikin V. M., Kurbaytayeva E. M. Calciopenic conditions and their correction // The Lechaschi Vrach Journal. 2010; 10: 54-56.]
20. Bacchetta J., Edouard T., Lavery G., Bernardor J., Bertholet-Thomas A., Castanet M., Garnier C., Gennero I., Harambat J., Lapillonne A., Molin A., Naud C., Salles J. P., Laborie S., Tounian P., Linglart A. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper // Arch Pediatr. 2022; 29 (4): 312-325. DOI: 10.1016/j.arcped.2022.02.008.
21. Shertukde S. P., Cahoon D. S., Prado B., Cara K. C., Chung M. Calcium intake and metabolism in infants and young children: a systematic review of balance studies for supporting the development of calcium requirements // Adv Nutr. 2022; nmac003. DOI: 10.1093/advances/nmac003. Online ahead of print. PMID: 35038320.
22. Еришова О. Б., Белова К. Ю., Назарова А. В. Кальций и витамин D: все ли мы о них знаем? // РМЖ. 2011; 19 (12): 719-722.
[Yershova O. B., Belova K. Yu., Nazarova A. V. Calcium and vitamin D: do we all know about them? // RMJ. 2011; 19 (12): 719-722.]
23. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации МР 2.3.1.2432-08. Методические рекомендации. 2.3.1. Рациональное питание. М., 2008. 23 с.
[Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation МР 2.3.1.2432-08. Guidelines. 2.3.1. Balanced diet. М., 2008. P. 23.]
24. Громова О. А., Торшин И. Ю., Пронин А. В., Егорова Е. Ю., Волков А. Ю. Дифференцированный подход к выбору растворимых кальциевых препаратов второго поколения // Лечащий Врач. 2014; 11: 60-65.
[Gromova O. A., Torshin I. Yu., Pronin A. V., Yegorova Ye. Yu., Volkov A. Yu. A differentiated approach to the choice of soluble calcium preparations of the second generation. // The Lechaschi Vrach Journal. 2014; 11: 60-65.]
25. Таранушенко Т. Е., Киселева Н. Г. Профилактика дефицита кальция у детей // РМЖ. Медицинское обозрение. 2020; 8: 511-517.
[Taranushenko T. Ye., Kiseleva N. G. Prevention of calcium deficiency in children // RMJ. Meditsinskoye obozreniye. 2020; 8: 511-517.]
26. Торопцова Н. В. Нужно ли назначать препараты кальция и витамина D: аргументы за и против // Мед. совет. 2013; 4: 70-75.
[Toropectsova N. V. Is it necessary to prescribe calcium and vitamin D preparations: arguments for and against // Med. sovet. 2013; 4: 70-75.]
27. Щеплягина Л. А., Круглова И. В., Моисеева Т. Ю., Кондюрина Е. Г. Может ли витаминно-минеральный комплекс улучшить обеспеченность детей кальцием? // РМЖ. 2007; 15 (17): 1-5.
[Shcheplyagina L. A., Kruglova I. V., Moiseyeva T. Yu., Kondyurina Ye. G. Can a vitamin-mineral complex improve the provision of children with calcium? // RMJ. 2007; 15 (17): 1-5.]
28. Никитинская О. А., Торопцова Н. В. Кальций и витамин D: анализ возможных положительных и отрицательных побочных явлений при их применении // РМЖ. Ревматология. 2011; 19 (10): 651-655.
[Nikitinskaya O. A., Toropectsova N. V. Calcium and vitamin D: analysis of possible positive and negative side effects when they are used // RMJ. Revmatologiya. 2011; 19 (10): 651-655.]
29. Крутихина С. Б., Горелов А. В., Яблокова Е. А., Полотнянко Е. Ю. Роль кальция, витаминов D и K в формировании здоровья опорно-двигательного аппарата у детей // Фарматека. 2019; 26 (2): 83-88.
[Krutikhina S. B., Gorelov A. V., Yablokova Ye. A., Polotnyanko Ye. Yu. The role of calcium, vitamins D and K in the formation of the health of the musculoskeletal system in children // Farmateka. 2019; 26 (2): 83-88.]
30. Di Filippo L., Doga M., Frara S., Giustina A. Hypocalcemia in COVID-19: prevalence, clinical significance and therapeutic implications // Rev Endocr Metab Disord. 2022; 23 (2): 299-308. DOI: 10.1007/s1154-021-09655-z.

Сведения об авторе:

Студеникин Владимир Митрофанович, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии естествознания и Международной академии естествознания, невролог Общества с ограниченной ответственностью Научно-практический специализированный медицинский центр «Дрим Клиник»; 121096, Россия, Москва, 2-я Филёвская ул., 6, корп. 5; vmstudenikin@mail.ru

Information about the author:

Vladimir M. Studenikin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Natural History and the International Academy of Natural History, neurologist at the Limited Liability Company Scientific and Practical Specialized Medical Center «Dream Clinic»; 6 b. 5 2nd Filevskaya str., Moscow, 121096, Russia; vmstudenikin@mail.ru

Поступила/Received 05.09.2022

Принята в печать/Accepted 08.09.2022

Клинико-эпидемиологическая характеристика головного педикулеза у детей. Ретроспективное исследование

Г. А. Харченко, ORCID: 0000-0001-7764-0995, Xarchenkoga@mail.ru

О. Г. Кимирилова, ORCID: 0000-0003-4066-2431, Olgakim@mail.ru

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

Резюме. В структуре паразитарных дерматозов педикулез является распространенным заболеванием, вызываемым различными видами вшей (головной, лобковой, платяной) в результате прямого контакта, через личные вещи, при пользовании чужим бельем и др., и представляет эпидемиологическую опасность в плане распространения сыпного и возвратного тифа. Исследование предпринималось с целью дать оценку эпидемиологической ситуации по головному педикулезу и установить частоту встречаемости основных симптомов заболевания у детей в Астраханской области. Источниками информации являлись официальные данные Роспотребнадзора Астраханской области по педикулезу с 2013 по 2020 г. и 162 истории болезней пациентов, лечившихся по поводу инфекционных заболеваний в ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги» г. Астрахань. Для установления динамики пораженности педикулезом использовались экстенсивные (%) и интенсивные показатели на 100 тыс. детей в возрасте до 17 лет. Установлено, что эпидемический процесс распространения педикулеза у детей в Астраханской области с 2013 по 2020 г. превышает средние показатели по России с тенденцией к снижению только в 2020 г. Наиболее значимой группой риска по распространению педикулеза были дети от 7 до 14 лет. Основными признаками, позволяющими установить наличие головного педикулеза, являлись: зуд кожи волосистой части головы, наличие гнид, обнаружение вшей. Другие признаки поражаемости педикулезом (мокнущие эрозии, серозно-геморрагические корочки, папулезная крапивница и др.) встречались с различной частотой в зависимости от возраста ребенка и имели второстепенное значение, так как могут встречаться при целом ряде других заболеваний (атопический дерматит, себорейная экзема, псориаз и др.). Обнаружение головного педикулеза у организованных детей дошкольного и школьного возраста при госпитализации в стационары может свидетельствовать о формальном подходе к осмотру на педикулез в дошкольных и образовательных учреждениях, посещаемых ребенком.

Ключевые слова: дети, головной педикулез, клиника, диагностика, лечение, профилактика.

Для цитирования: Харченко Г. А., Кимирилова О. Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика головного педикулеза у детей. Ретроспективное исследование // *Лечащий Врач*. 2022; 9 (25): 39-43. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.007

Clinical and epidemiological characteristics of head pediculosis in children. A retrospective study

Gennady A. Kharchenko, ORCID: 0000-0001-7764-0995, Xarchenkoga@mail.ru

Olga G. Kimirilova, ORCID: 0000-0003-4066-2431, Olgakim@mail.ru

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. In the structure of parasitic dermatoses, pediculosis is a common disease caused by various types of lice (head, pubic, dress) as a result of direct contact, through personal belongings, when using someone else's underwear, etc. and represents an epidemiological danger in terms of the spread of typhus and recurrent typhus. The purpose of the study. To assess the epidemiological situation of head pediculosis and to establish the frequency of occurrence of the main symptoms of the disease in children in the Astrakhan region (AO). Material and methods of research: the sources of information were the official data of Rosпотребнадзор JSC on pediculosis, for the period from 2013 to 2020 and 162 case histories of patients treated for infectious diseases in the State Medical Institution of JSC «Regional Infectious Clinical Hospital named after A.M. Nichogi» Astrakhan. Extensive (%) and intensive indicators per 100 thousand children under the age of 17 were used to establish the dynamics of the incidence of pediculosis. The results of the study: It was found that the epidemic process of the spread of pediculosis in children in AO, in the period from 2013 to 2020, exceeds the average in Russia with a tendency to decrease only in 2020. The most significant risk group for the spread of pediculosis were children aged 7 to 14 years. The main signs that make it possible to establish the presence of head pediculosis were: itching of the scalp, the presence of nits, detection of lice. Other signs of infectability with pediculosis (wet erosions, serous hemorrhagic crusts, papular urticaria, etc.) occurred with varying frequency, depending on the age of the child, and were of secondary importance, since they can occur with a number of other diseases (atopic dermatitis, seborrheic eczema, psoriasis, etc.). The detection of head pediculosis in organized preschool and school-age children, during hospitalization in hospitals, may indicate a formal approach to examination for pediculosis in preschool and educational institutions attended by a child.

Keywords: children, head pediculosis, clinic, diagnosis, treatment, prevention.

For citation: Kharchenko G. A., Kimirilova O. G. Clinical and epidemiological characteristics of head pediculosis in children. A retrospective study// *Lechaschi Vrach*. 2022; 9 (25): 39-43. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.007

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в 2019 г. в России зарегистрировано 193 954 случая педикулеза (показатель пораженности — 132,09 на 100 тыс. населения), в том числе среди детей до 14 лет — 53 528 случаев (показатель — 206,83), а в 2020 г. — 181 524 случая (показатель пораженности — 123,68 на 100 тыс. населения), в том числе среди детей до 14 лет — 29 042 случая (показатель — 111,96). На человеке паразитируют три вида вшей:

- головная вошь (*Pediculus humanus capitis* De Geer) вызывает головной педикулез;
- платяная вошь (*Pediculus humanus humanus* L.) — платяной педикулез;
- лобковая вошь (*Phthirus pubis* L.) — лобковый педикулез (фтириаз).

Головная вошь питается кровью человека и может являться возможным переносчиком возбудителей эпидемического сыпного и возвратного тифа. При укусе паразит выделяет в ранку слюну, которая вызывает сенсибилизацию, раздражение и зуд кожи. Вследствие укусов вшей, расчесов и возникающих эксориаций могут развиваться импетигиозная экзема или появляться пиодермические высыпания на коже волосистой части. Самым частым признаком головного педикулеза является зуд. При большом количестве вшей могут увеличиваться региональные лимфатические узлы и повышаться до субфебрильных цифр температура тела в результате вторичного инфицирования при расчесах. За счет экссудации волосы склеиваются в плотный слой (колтун), под которым обнаруживается большое количество вшей [1-3]. Зрелая самка откладывает за сутки 5-6 яиц (гний), которые выглядят как белые продолговатые образования до 1 мм в длину. Гниды плотно прикрепляются к волосу кератином. Созревание яиц зависит от температуры человеческого тела, поэтому вошь прикрепляет гниды на волосы не выше 3-4 см от поверхности кожи. Гнида не способна развиваться при температуре более 22 °С, но во влажной среде на одежде и предметах может сохраняться до одного года. Через 8-10 дней из гний выходят молодые вши (нимфы), созревающие в течение 12-15 дней. Головной педикулез чаще встречается у девочек от 5 до 11 лет. Наибольшая пораженность отмечается в теплое время года [4, 5].

Целью данного исследования было дать оценку эпидемиологической ситуации по головному педикулезу и установить частоту встречаемости основных симптомов заболевания у детей в Астраханской области (АО).

Материал и методы исследования

Источниками информации являлись официальные данные Роспотребнадзора АО по педикулезу за период с 2013 по 2020 гг. и 162 истории болезней пациентов, лечившихся по поводу инфекционных заболеваний в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги» г. Астрахань. Для установления динамики пораженности использовались экстенсивные (%) и интенсивные показатели на 100 тыс. детей до 17 лет. Возрастная пораженность педикулезом определялась в четырех группах детей: от 6 мес до 2 лет, 3-6, 7-14, 15 лет и старше.

Анализ данных производился с использованием пакета статистических программ Statistica v.6 (StatSoft Inc. США).

Количественные показатели представлены с указанием среднего арифметического значения $\pm$ значение стандартного отклонения. Сравнение количественных показателей выполнено с применением дисперсного анализа ANOVA, качественных показателей — с помощью критерия χ^2 (хи квадрат) Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В период с 2013 по 2020 г. пораженность головным педикулезом детей в АО находилась в интервале от 415 до 918 случаев в год, а показатель колебался в пределах от 189,3 до 416,5 на 100 тыс. детей в возрасте до 17 лет (табл. 1).

Среднегодовое количество случаев педикулеза у детей за анализируемый период составляло $787,2 \pm 121,5$. Максимальная пораженность педикулезом регистрировалась в 2019 г., минимальная — в 2020 г. (табл. 1). Показатели заболеваемости — 416,5 и 189,3 на 100 тыс. детей соответственно. В возрастной структуре преобладали дети от 7 до 14 лет (76%). На долю детей дошкольного возраста приходилось 16,3%, первых двух лет жизни — 0,9%, старшего школьного возраста — 6,8%.

Установленная динамика пораженности педикулезом школьников 7-14 лет за период исследования являлась стабильной и соответствовала времени активной социализации этой возрастной группы — начало учебы в школе, пребывание в летних оздоровительных лагерях и т. п., что увеличивало возможность заражения (обмен расческами, наушниками, шапками, совместная работа на компьютере и т. д.).

Второй группой риска по распространению педикулеза были дети от 3 до 6 лет, посещающие дошкольные учреждения, риск заражения которых обуславливался практически теми же факторами, что и у школьников. Вероятность заражения детей до 2 лет оказалась в 18 раз ниже по сравнению с детьми от 3 до 6 лет. Поражаемость педикулезом проживающих в городе выше (76%), чем в селе. Средний показатель пораженности педикулезом дошкольников за анализируемый период составил $135,2 \pm 23,2$ случая в год, из которых $82,8 \pm 10,5$ ребенка посещали дошкольные учреждения (ДОУ), причем головной педикулез у них выявлялся в 48 (58,5%) случаях медработниками ДОУ; в 15 (18,3%) — при экстренной или плановой госпитализации в стационары; в 10 (12,2%) — при поступлении в реабилитационный центр; в 9 (11%) — при профилактических осмотрах в поликлинике.

У 53 неорганизованных детей дошкольного возраста педикулез выявлялся при госпитализации в стационары в 28 (52,8%) случаях; при поступлении в реабилитационный центр — в 8 (15,1%); при профилактических осмотрах в поликлинике — в 17 (32,1%) случаях (в процентах от количества больных этой группы).

Среди детей, пораженных педикулезом в возрасте от 7 до 17 лет, посещающих школьные образовательные учреждения, среднегодовое число случаев педикулеза составляло $652,0 \pm 93,2$ случая. У 405 (62,1%) детей педикулез был обнаружен медработниками школ; у 45 (6,9%) — при плановой госпитализации в стационары; у 70 (10,7%) — при экстренной госпитализации; у 114 (17,5%) — при профилактических осмотрах в поликлинике; у 18 (2,8%) — при поступлении в реабилитационный центр.

Таблица 1

Пораженность головным педикулезом детей, в зависимости от возраста, за период с 2013 по 2020 гг. [таблица составлена авторами] / The incidence of pediculosis in children, depending on age, for the period from 2013 to 2020 [table compiled by the authors]

Возраст	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	Всего
0-2 года	18	3	6	5	4	8	10	2	56
3-6 лет	112	142	121	154	158	160	125	54	1026
7-14 лет	545	621	711	645	608	628	716	312	4786
15-17 лет	40	72	59	69	65	11	67	47	430
Всего	715	838	897	873	835	807	918	415	6298

Необходимо отметить, что только у 62,1% учащихся школ педикулез был обнаружен медработниками этих учреждений, что в сочетании с выявлением педикулеза при плановой госпитализации в стационары может свидетельствовать о формальном подходе к осмотру на педикулез как при плановой госпитализации в поликлиниках, так и в образовательных учреждениях.

Клиническая симптоматика и частота встречаемости основных симптомов педикулеза проанализирована у 162 пациентов, их разделение по полу и возрасту представлено в табл. 2. Поражаемость педикулезом девочек во всех четырех возрастных группах от 60% до 65% при $p = 0,925$.

Наиболее часто встречающимся признаком головного педикулеза являлся зуд кожи головы, чаще всего локализованный в области висков и затылка. Папулезно-уртикарная сыпь (папулезная крапивница) встречалась практически с одинаковой частотой во всех возрастных группах (табл. 3). Сыпь чаще локализовалась в области шеи. Развитие вторичной пиодермии, приводящее к увеличению затылочных и/или заушных лимфоузлов, характерно для детей до 2 лет, а наличие колтуна — для детей дошкольного и младшего школьного возраста.

При визуальном осмотре волосяного покрова головы у всех пациентов были обнаружены вши и/или гниды. Живые гниды располагались у основания волос, погибшие — на расстоянии 2-3 см от их корней, что позволяло ориентировочно определять давность болезни. Учитывая, что волос отрастает в сутки максимум на 0,5 мм, отложенные 4 недели назад гниды будут располагаться на расстоянии до 1,5 см от кожи. Наличие погибших гнид далеко от кожи указывало на перенесенный ранее педикулез. При осмотре волос под лампой Вуда живые гниды дают жемчужно-белое свечение. Зуд волосистой части головы, папулезная крапивница на коже задней поверхности шеи, мокнущие эрозии и чешуйки могут встречаться не только при педикулезе, но и при атопическом дерматите (АтД), ограниченном нейродермите, себорейной экземе, псориазе, что требует тщательного анализа симптомов, имеющихся у ребенка.

Основными отличиями АтД являются симметричные высыпания на локтевых и коленных сгибах, ксеродерма, стойкий белый дермографизм, потемнение кожи глазниц, линия Денье — Моргана (продольная складка нижнего века), складчатость передней поверхности шеи, симптом «грязной шеи», разрезание наружной части бровей, которых не бывает у ребенка с педикулезом [11]. При ограниченном нейродермите, локализуясь на задней поверхности шеи, зуд не распространяется на волосистую часть головы, что характерно для педикулеза.

Основными признаками себорейной экземы являются мокнутие, наличие крупнопластинчатых чешуек желтоватого цвета, тенденция к хроническому течению с частыми обострениями. Экзема, типичная для вшивости, развивается на задней поверхности шеи, сопровождается увеличением и болезненностью задних затылочные лимфатических узлов в сочетании с постоянным зудом, усиливающимся со временем. Для дебюта псориаза характерны зуд и локальное обильное шелушение [12].

Лечат головной педикулез на дому. Госпитализация проводится по социальным показаниям. В очаге педикулеза осма-

Таблица 3
Частота встречаемости основных симптомов головного педикулеза, в зависимости от возраста детей, в абсолютных цифрах и (%), $n = 162$ [таблица составлена авторами] / The frequency of occurrence of the main symptoms of pediculosis, depending on the age of children, in absolute numbers and (%), $n = 162$ [table compiled by the authors]

Показатель	Возрастная группа				
	1-я ($n = 20$)	2-я ($n = 50$)	3-я ($n = 60$)	4-я ($n = 32$)	p
Зуд кожи головы	16 (80)	48 (96)	56 (93)	29 (90)	0,897
Локализация зуда: • виски, затылок • задняя поверхность ушных раковин	15 (75) 1(5)	42 (84) 6 (12)	50 (83) 6 (10)	26 (81) 3 (9)	0,895 0,900
Папулезная крапивница	5 (25)	14 (28)	18 (30)	8 (25)	0,892
Мокнущие эрозии	8 (40)	7 (14)	3 (5)	2 (6)	0,05
Серозные и геморрагические корки	6 (30)	8 (16)	5 (8)	3 (9)	0,05
Вторичная пиодермия	12 (60)	5 (10)	2 (3)	1 (3)	0,05
Увеличение затылочных и/или заушных лимфоузлов	10 (50)	3 (6)	0	0	0,05
Колтун	2 (10)	18 (36)	15 (25)	5 (15)	0,05
Наличие гнид и обнаружение вшей	20 (100)	50 (100)	60 (100)	32 (100)	0,804

Примечание. 1-я группа — дети до 2 лет; 2-я — 3-6 лет; 3-я — 7-14 лет; 4-я — 15-17 лет.

тривают на вшивость всех членов семьи (детей и взрослых), контактировавших с больным ребенком. При наличии педикулеза у больного и контактного ребенка проводится лечение механическими, физическими и химическими методами.

Механический метод — вшей и гнид вычесывают частым гребнем, стригут или сбривают волосы, которые затем сжигают. Перед вычесыванием гнид волосы моют и ополаскивают водным раствором столового уксуса (4,5%), после чего гнид и паразитов, как уже говорилось, вычесывают частым гребнем.

Физический метод — кипячение белья, проглаживание одежды горячим утюгом или камерная обработка вещей (головные уборы, пальто, плащи, матрацы и др.), не подлежащих кипячению.

Химический метод — применение инсектицидных средств, эффективных при педикулезе (шампуни, лосьоны, эмульсии, аэрозоли и др.).

Готовые к применению инсектицидные препараты наносят на волосистую часть головы, равномерно распределяя по длине волос и особенно тщательно обрабатывая их корни. Концентраты эмульсии разводят водой до рабочей концентрации (по инструкции производителя) и наносят тампоном. Экспозиция для каждого препарата индивидуальна. После завершения времени действия педикулицид смывают с волос проточной водой, моют мылом или шампунем, ополаскивают 4,5-5% раствором уксусной кислоты, прочесывают частым гребнем для удаления погибших насекомых и гнид. Большая часть препаратов против вшей рекомендуется производителями к применению у детей старше 5 лет. В возрастной группе до 5 лет возможно применение 1% геля перметрина (с годовалого возраста); препарат, содержащий смесь 0,5% малатиона и 0,1%

Таблица 2

Сравнительная характеристика детей с головным педикулезом по полу и возрасту ($n = 162$) [таблица составлена авторами] / Comparative characteristics of children with pediculosis by sex and age ($n = 162$) [table compiled by the authors]

Показатель	Группы				p
	1-я ($n = 20$)	2-я ($n = 50$)	3-я ($n = 60$)	4-я ($n = 32$)	
Пол (девочки), абс. (%)	12 (60)	31 (62)	38 (63)	21 (65)	0,925
Возраст, лет	1,8 ± 0,16	5,2 ± 0,81	11,2 ± 2,24	15,8 ± 0,64	0,05

Примечание. 1-я группа — дети до 2 лет; 2-я — 3-6 лет; 3-я — 7-14 лет; 4-я — 15-17 лет.

перметрина; синергист пиперонилбутоксид 4% (с 2,5 лет); концентрат эмульсии фентиона и малатиона (с 16 лет) [6–10].

До обработки волосы на голове моют мылом «К» или «Витар», прочесывают в намыленном виде, прополаскивают и высушивают. После этого приступают к спецобработке.

Возможные способы обработки

Пара-плюс. Аэрозоль содержит перметрин, малатион, бутосид пиперонила, изододекан. Пара-плюс можно назначать детям старше 2,5 лет и взрослым, баллон надо хранить вдали от огня. Чтобы избежать попадания препарата в глаза и на слизистые оболочки, следует прикрыть лицо салфеткой. Вначале аэрозоль распыляют на корни волос, а затем на всю их длину. Голову не завязывают. Экспозиция препарата — 10 минут. После сеанса волосы промывают мягким шампунем и ополаскивают слабым раствором уксусной кислоты. Гниды удаляют прочесыванием волос в разные стороны частым гребешком. Процедуру удаления гнид можно облегчить с помощью специального бальзама, отщепляющего гнид. Всю одежду и вещи больного опрыскивают аэрозолем Пара-плюс для предупреждения повторного инвазирования или дезинфицируют. При использовании аэрозоля помещение должно хорошо проветриваться. Пара-плюс не имеет запаха и не оставляет пятен на одежде.

Педилин. Шампунь, эмульсия. Эффективно уничтожает как вшей, так и гнид. В случае большого количества вшей следует применять шампунь и эмульсию одновременно.

Линдан (Квел, Скабена). Обработка волос длится 4 минуты и проводится 2 раза с интервалом в 7–10 дней. Препарат токсичен, поэтому не применяется у детей раннего возраста, беременных и кормящих грудью матерей.

Перметрин (Пиретроид, Ниттифор NiX). Выпускается в виде различных форм. У детей чаще используется шампунь. Препарат низкотоксичен, поэтому может быть использован для детей раннего возраста. Экспозиция шампуня — 10 минут. Обработка проводится двукратно с интервалом 7–10 дней. Во время процедуры следует оберегать глаза от попадания препарата.

Другие формы перметрина: крем 1% — экспозиция 10 мин, гель 1% — 40 мин; лосьон 0,2–0,5% — от 10 до 40 мин в зависимости от препарата; концентраты эмульсий с содержанием перметрина от 0,5% до 25%. Концентрация перметрина в рабочих водных эмульсиях от 0,1% до 0,3% требует экспозиции от 20 до 40 мин. Обработка перечисленными выше препаратами проводится однократно. Твердое мыло 0,5% — экспозиция 20 мин, повторная обработка через 7–10 дней.

Препараты в виде шампуней из группы пиретроидов, содержащие перметрин: d-Фенотрин (2%); перметрин (0,7%), тетраметрин (0,5%), пирипроксифен (0,05%); перметрин, биоаллетрин (0,3%). Экспозиция для всех этих препаратов — 10 мин с повторной обработкой через 7–10 дней.

Фосфорорганические соединения применяются для лечения педикулеза у детей старше 16 лет.

Малатион аэрозоль (смесь малатиона, 0,5%; перметрина, 1%; пиперонилбутоксид 4%); концентрат эмульсии (41%), рабочая водная эмульсия содержит 0,5% малатиона. Экспозиция обработки — 10 мин, проводится однократно.

Фентио — концентрат эмульсии (20%, 24%), смесь с перметрином (суммарная концентрация — 10%, 20%); концентрация рабочей эмульсии — от 0,1% до 0,25%.

Бензилбензоат (20%), водно-мыльная суспензия. На одну обработку требуется 10–30 мл. Обильно смачивают или смазывают волосы, покрывают полиэтиленом, затем плотно обвязывают голову косынкой. Экспозиция — 20–30 мин. Затем моют голову шампунем, вычесывают вшей и гнид гребешком. Бензилбензоат (лосьон): экспозиция — 10 минут. Обработка проводится однократно.

Диметиконы (силиконовые масла) обладают высокой инсектицидной активностью в отношении вшей.

Лосьон, спрей — смесь диметикона (4%) и изопара (96%): экспозиция — 15 мин, повторная обработка — через 7–10 дней.

Жидкости — 92% диметиконов (смесь двух диметиконов с разной степенью летучести), экспозиция — 45 мин; 4% диме-

тиконов, экспозиция — 8 часов, повторная обработка — через 7–10 дней.

Спрей — смесь диметикона (4%) и оксифтирина, экспозиция — 8 часов, обработка однократная.

Минеральные масла: шампунь, содержащий клеарол (69,25%), экспозиция — 10 мин. Повторная обработка проводится через 7–10 дней.

Изопропилмиристат (смесь 50% изопропилмиристата и 50% циклометикона) — экспозиция 10 мин с повторной обработкой через 7–10 дней.

Эфирные масла для лечения головного педикулеза в форме спиртового лосьона на основе анисового (6%) и гвоздичного (10%) масла, экспозиция — 30 мин, обработка однократная.

При лечении головного педикулеза на фоне дерматозов аллергического генеза целесообразно использовать механический метод (вычесывание вшей). При наличии вторичной пиодермии проводится обработка пустул раствором перманганата калия (5%), раствором йода и др. с назначением антибактериальных препаратов внутрь или парентерально по показаниям, в средних возрастных дозах. В комплексной терапии осложненных форм педикулеза могут применяться антигистаминные препараты, стимулирующие средства (по показаниям).

Основным требованием к результатам лечения является уничтожение вшей на всех стадиях развития. Выздоровление устанавливается по отсутствию вшей и гнид. При наличии даже минимального количества насекомых и жизнеспособных гнид проводится повторная обработка через 7 дней. Изоляция зараженного ребенка осуществляется до обработки и продолжается не более 24 часов после начала лечения.

Наблюдение с медицинским осмотром на педикулез проводится в течение 15–20 дней для выявления недостаточно эффективного лечения или реинвазирования.

Профилактика педикулеза предусматривает осуществление гигиенического воспитания населения, проведение регулярных осмотров детей дома и в детских коллективах с целью выявления и предупреждения распространения заболевания. Осмотр и дезинсекция в семейных очагах педикулеза проводится силами населения, в организованных коллективах — медицинским персоналом. Продолжительность наблюдения очага педикулеза — 1 месяц с момента изоляции или санации последнего заболевшего. Осмотр на педикулез контактных лиц в очаге проводят 1 раз в 10 дней. Очаг считается безопасным при отрицательных результатах трехкратного обследования. Пациент с педикулезом считается незаразным после первой обработки инсектицидным средством, так как вши и гниды погибают.

Обработку помещений педикулицидами проводят в очагах педикулеза, а также в местах осмотра и перевозки больных педикулезом (приемные отделения лечебно-профилактических учреждений, изоляторы, санпропускники, машины скорой медицинской помощи и т. п.). Обработывают все предметы, с которыми мог контактировать больной или соприкасались зараженные вшами вещи (пол, стулья, кушетки и пр.). Для нанесения средств используют распылители разных конструкций или платяные щетки, ветошь.

Дезинсекция. Гребешки, расчески после использования помещают на 30 минут в раствор карбофоса (0,15%), после чего моют с мылом. Все вещи больного подлежат дезинсекции — кипячению или обработке инсектицидами либо стерилизации в дезкамерах или сухожаровых шкафах. Экспозиция в течение 10 минут при температуре 52 °С убивает всех вшей и гнид. Нательное и постельное белье должно подвергаться стирке с кипячением. Хранение одежды в пластиковых мешках в течение 10 дней приводит к полной гибели вшей.

Выводы

1. Эпидемический процесс распространения педикулеза в Астраханской области с 2013 по 2020 г. высокий с тенденцией к снижению только в 2020 г.

2. Наиболее значимой группой риска по распространению педикулеза являются дети 7–14 лет.

3. Обнаружение головного педикулеза у организованных детей дошкольного и школьного возраста при госпитализации в стационары может свидетельствовать о формальном подходе к осмотру на педикулез в дошкольных и образовательных учреждениях, посещаемых ребенком.

4. Основные признаки, позволяющие установить наличие головного педикулеза: зуд кожи волосистой части головы, наличие гнид, обнаружение вшей. Другие признаки поражения педикулезом (мокнущие эрозии, серозно-геморрагические корочки, папулезная крапивница и др.) встречаются с различной частотой в зависимости от возраста ребенка и имеют второстепенное значение, так как могут сопутствовать целому ряду других заболеваний (атопический дерматит, себорейная экзема, псориаз и др.). ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Суворова К. Н. Педикулез // Лечащий Врач. 2007; 10: 62-64. [Suvorova K. N. Pediculosis // Lechashchij Vrach. 2007; 10: 62-64. (In Russ.)]
2. Нестерова Ю. В., Радченко Л. П. Эпидемиологическая ситуация по кожным заболеваниям и педикулезу в Приморском крае // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015; 4 (62): 134-138. [Nesterova Yu. V., Radchenko L. P. Epidemiological situation of skin diseases and pediculosis in Primorsky Krai // Zdorov'e. Medicinskaya ekologiya. Nauka. 2015; 4 (62): 134-138. (In Russ.)]
3. Таха Т. В., Нажмутдинова Д. К. Актуальность проблемы педикулеза // РМЖ. 2010; 18 (12): 768-769. [Tahat T. V., Nazhmutdinova D. K. The relevance of the problem of pediculosis // RMZH. 2010; 18 (12): 768-769. (In Russ.)]
4. Рославцева С. А. Педикулез в России в конце XX век — начале XXI века. // Пест-Менеджмент. 2021; 1 (117): 16-23.

- [Roslavceva S. A. Pediculosis in Russia at the end of the XX century — the beginning of the XXI century. // Pest-Menedzhment. 2021; 1 (117): 16-23. (In Russ.)]
5. Минуллин И. К., Еремеева М. Г., Загирова И. К., Валеев Р. И. и др. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости пациентов педикулезом // Международный научно-исследовательский журнал. 2021; 9 (111): 64-68. [Minullin I. K., Eremeeva M. G., Zagirova I. K., Valeev R. I. et al. Epidemiological characteristics of the incidence of patients with pediculosis // Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal. 2021; 9 (111): 64-68. (In Russ.)]

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

Сведения об авторах:

Харченко Геннадий Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекций Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; Xarchenkoga@mail.ru

Кимирилова Ольга Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры детских инфекций Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; Olgakim@mail.ru

Information about the authors:

Gennady A. Kharchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Infections 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; Xarchenkoga@mail.ru

Olga G. Kimirilova, MD, Associate Professor of the Department of Pediatric Infections 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; Olgakim@mail.ru

Поступила/Received 09.12.2021

Принята в печать/Accepted 12.08.2022



XXI городская научно-практическая конференция

Здание
Правительства Москвы
Новый Арбат, 36

Эндокринные аспекты в педиатрии

18-19 ноября
2022

Приглашаем принять участие в работе
XXI городской научно-практической конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии»

Место проведения: здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36)
 Время проведения: 18 и 19 ноября 2022 г. с 09:00 до 18:00
 Регистрация участников: 18 и 19 ноября 2022 г. с 09:00 до 12:00
 Выдача свидетельств участника: 19 ноября 2022 г. с 16:00 до 18:00
 Посещение заседаний Конференции бесплатное, вход по приглашительным билетам.

Организаторы
 Департамент здравоохранения города Москвы
 ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»
 Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Докладчики и аудитория
 Около 300 специалистов – детские эндокринологи, педиатры, реаниматологи, гинекологи, кардиологи, пульмонологи, инфекционисты, неврологи, урологи, психологи, специалисты по лучевой диагностике, организаторы здравоохранения и врачи других специальностей.

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция
Организована онлайн-трансляция заседаний конференции на сайте www.imfd.ru

Адрес оргкомитета
 Российская детская клиническая больница
 (по вопросам научной программы)
 Москва, 119571 Ленинский проспект, 117,
 1 корпус, 2 этаж

Организационно-технические вопросы, приглашительные билеты
 Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
 Адрес: 127030, Москва, ул. Сузевская, д. 25, стр. 1
 Тел.: 8(495) 797-62-92, 8(499) 750-07-27, 8(499) 750-07-47
 Сайт: www.imfd.ru



РЕКЛАМА

Представления о некототической гиперглицинемии в XXI веке

В. М. Студеникин, ORCID: 0000-0001-7782-193X, vmstudenikin@mail.ru

Общество с ограниченной ответственностью Научно-практический специализированный медицинский центр «Дрим Клиник»; 121096, Россия, Москва, 2-я Филёвская ул., 6, корп. 5

Резюме. Статья посвящена некототической гиперглицинемии и современным представлениям об этой метаболической болезни. Некототическая гиперглицинемия — редкое, генетически гетерогенное заболевание (ферментопатия), обусловленное мутациями, приводящими к нарушениям метаболизма глицина и аккумуляции больших количеств последнего в органах, тканях и физиологических жидкостях организма, что сопровождается многочисленными нарушениями функций центральной нервной системы и приводит к грубой задержке развития. Этиопатогенез некототической гиперглицинемии зависит от дефицитности того или иного белка — P, T, H и L. Указанные белки принимают участие в расщеплении глицина в центральной нервной системе, печени и почках, а при некототической гиперглицинемии происходит существенное снижение активности глицин-расщепляющей системы с нарушением метаболизма и утилизации данной аминокислоты. Возникающая в результате аккумуляция в организме глицина проявляется ингибиторным эффектом этой аминокислоты на структуры спинного и ствола головного мозга, что одновременно приводит к возбуждению церебральных нейронов и повреждению центральной нервной системы с соответствующими клиническими проявлениями болезни. В статье затронуты эпидемиологические и генетические аспекты некототической гиперглицинемии, варианты и субварианты болезни с описанием ведущих клинических симптомов некототической гиперглицинемии. Отдельно рассматриваются возможности терапевтических подходов к этому заболеванию. Описаны основные принципы с доступными методами диагностики некототической гиперглицинемии, а также дифференциальная диагностика. Некоторые из приводимых методов лечения (замененные переливания крови, фолаты, стрихнин) представляют чисто исторический интерес, в то время как использование редукторов содержания глицина в плазме крови (натрия бензоат) или антагонистов NMDA-рецепторов (декстрометорфан, кетамин) обладают практической значимостью. Отмечены особенности применения антиэпилептических препаратов при некототической гиперглицинемии, а также упомянуты основные методы альтернативной терапии эпилепсии (кетогенная диета, стимуляция блуждающего нерва) у этой группы пациентов. В заключение приводятся представления о прогнозе при различных клинических вариантах некототической гиперглицинемии у детей.

Ключевые слова: некототическая гиперглицинемия, глициновая энцефалопатия, диагностика, лечение, бензоат натрия, декстрометорфан, кетамин, кетогенная диета, стимуляция блуждающего нерва, дети.

Для цитирования: Студеникин В. М. Представления о некототической гиперглицинемии в XXI веке // Лечащий Врач. 2022; 9 (25): 44-48. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.008

Considerations on non-ketotic hyperglycinemia in 21st century

Vladimir M. Studenikin, ORCID: 0000-0001-7782-193X, vmstudenikin@mail.ru

Limited Liability Company Scientific and Practical Specialized Medical Center «Dream Clinic»; 6 b. 5 2nd Filevskaya str., Moscow, 121096, Russia

Abstract. The paper is dedicated to non-ketotic hyperglycinemia and contemporary considerations on this metabolic disorder. Nonketotic hyperglycinemia is a rare, genetically heterogeneous disease (fermentopathy) caused by mutations that lead to disturbances in the metabolism of glycine and the accumulation of large amounts of the latter in organs, tissues and body fluids, which is accompanied by numerous disorders of the functions of the central nervous system and leads to severe developmental delay. The etiopathogenesis of nonketotic hyperglycinemia depends on the deficiency of one or another protein — P, T, H and L. These proteins are involved in the breakdown of glycine in the central nervous system, liver and kidneys, and with nonketotic hyperglycinemia there is a significant decrease in the activity of the glycine-cleaving system with metabolic disorders and utilization of glycine. The resulting accumulation of glycine in the body is manifested by the inhibitory effect of this amino acid on the structures of the spinal cord and brain stem, which simultaneously leads to excitation of cerebral neurons and damage to the central nervous system with the corresponding clinical manifestations of the disease. The article touches upon the epidemiological and genetic aspects of nonketotic hyperglycinemia, variants and subvariants of the disease with a description of the leading clinical symptoms of nonketotic hyperglycinemia. The possibilities of therapeutic approaches to non-ketotic hyperglycinemia are particularly examined. The basic principles and available methods for non-ketotic hyperglycinemia diagnostics are described along with proper differential diagnosis. Some of the listed methods of treatment for non-ketotic hyperglycinemia (exchange blood transfusions, folate, strychnine) are of purely historical interest, while the use of reducers of blood plasma glycine content

(sodium benzoate) and NMDA-receptor site antagonists (dextromethorphan, ketamine) have practical significance. Some peculiarities of antiepileptic drugs' use in non-ketotic hyperglycinemia, and main alternative therapy methods for epilepsy (ketogenic diet, vagus nerve stimulation) in this group of patients are covered. To conclude the article, some considerations on the prognosis for different clinical variants of non-ketotic hyperglycinemia in pediatric patients are provided.

Keywords: non-ketotic hyperglycinemia, glycine encephalopathy, diagnostics, management, sodium benzoate, dextromethorphan, ketamine, ketogenic diet, vagus nerve stimulation, infants, children.

For citation: Studenikin V. M. Considerations on non-ketotic hyperglycinemia in 21st century // *Lechaschi Vrach*. 2022; 9 (25): 44-48.

DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.008

Некетотическая гиперглицинемия (НКГ), называемая также глициновой энцефалопатией, нередко упоминается в медицинской литературе, но при этом многие аспекты данного генетически обусловленного расстройства метаболизма зачастую незаслуженно игнорируются. НКГ фигурирует среди причин судорог в период новорожденности, хотя судороги — далеко не единственное проявление этой врожденной «ошибки метаболизма» [1-6]. В предлагаемой публикации будут рассмотрены современные представления о НКГ.

Определение

НКГ — редкое, генетически гетерогенное заболевание (ферментопатия), обусловленное мутациями, приводящими к нарушениям метаболизма глицина и аккумуляции больших количеств последнего в органах, тканях и физиологических жидкостях организма, что сопровождается многочисленными нарушениями функций центральной нервной системы (ЦНС) и приводит к грубым задержкам развития [1, 2].

Эпидемиология НКГ

Распространенность болезни точно не известна, но предполагается, что в среднем НКГ встречается в мире с частотой 1 случай на 76 тыс. новорожденных [1-3, 6].

В доступной литературе имеются отдельные сообщения о распространенности и частоте встречаемости НКГ в таких странах, как Тунис, Ливан, Турция и Пакистан [7-10]. В Британской Колумбии (Канада) частота выявления НКГ составляет 1 случай на 63 тыс., а расчетное число носителей в этой местности составляет около 1:125 [1, 6].

Сравнительно часто НКГ встречается в Северной Финляндии — 1 случай на 12 тыс. живых новорожденных, в целом по Финляндии — 1 случай на 55 тыс. новорожденных [6].

Генетические аспекты НКГ

Болезнь характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. В электронной базе данных OMIM НКГ соответствует #605899.

НКГ у детей (и иногда взрослых) развивается вследствие мутаций в 4 различных генетических локусах:

- 1) белка Р (ген *GLDC*, дефект пиродоксальфосфат-зависимой декарбоксилазы глицина, локус *9p22*, OMIM 238300);
- 2) белка Т (дефект тетрагидрофолат-зависимой аминотрансферазы, ген *GCST*, локус *3p21.31*, OMIM 238310);
- 3) белка Н (дефект белка переносчика водорода, содержащего липоевую кислоту, ген *GCSH*, локус *16q23.2*, OMIM 238330);

- 4) белка L (дефект дигидролипоамиддегидрогеназы, ген *DLD*, локус *7q31.7*, OMIM 238331) [1, 3, 5, 6].

Описан целый ряд генов, ассоциированных с вариантными формами НКГ (*LIAS*, *BOLA3*, *GLRX5*, *NFUI*, *ISCA2*, *IBA56*, *LIPT1* и *LIPT2*). L. Arribas-Carreira и соавт. (2019), S. Silverstein и соавт. (2019), H. Bayrak и соавт. (2021), W. X. Feng и соавт. (2021) сообщают о некоторых недавно выявленных генетических особенностях НКГ [11-14].

Этиология и патогенез НКГ

Этиопатогенез НКГ зависит от дефицитности того или иного из описанных выше белков. Указанные субстанции (белки Р, Т, Н и L) принимают участие в расщеплении глицина в ЦНС, печени и почках, а при НКГ происходит существенное снижение активности глицин-расщепляющей системы с нарушением метаболизма и утилизации данной аминокислоты. Возникающая в результате аккумуляция глицина в организме проявляется ингибиторным эффектом этой аминокислоты на структуры спинного и ствола головного мозга, что одновременно приводит к возбуждению церебральных нейронов и повреждению ЦНС с соответствующими клиническими проявлениями болезни [1, 3-6].

При неонатальной НКГ энзимный дефект в 75% случаев сопряжен с белком Р, в 20% — с белком Т, < 1% — с белком Н [1, 3, 6].

Этиология транзиторной НКГ, по-видимому, является следствием незрелости ферментных систем организма [1].

Классификация НКГ

Подходы к классификации НКГ в различных странах отличаются. Так, в настоящее время принято рассматривать классическую неонатальную, атипичную позднюю (ювенильную) и транзиторную неонатальную формы болезни [2, 5].

Некоторые авторы предпочитают выделять неонатальную (неонатальная тяжелая и неонатальная аттенуированная) и инфантильную (дебют после 2 недель) формы НКГ (инфантильная тяжелая, инфантильная аттенуированная и инфантильная атипичная) [3, 6]. В США рассматривают неонатальный и инфантильный варианты НКГ, а также форму с поздним началом (атипичную) и транзиторную [1].

Аттенуированная НКГ бывает тяжелой (коэффициент развития $DQ < 20$ + наличие эпилепсии), промежуточной ($DQ = 20-50$ + поддающаяся лечению эпилепсия/отсутствие эпилепсии) и легкой ($DQ > 50$ при отсутствии эпилепсии) [3, 6].

В МКБ-10 диагноз НКГ соответствует рубрике E72.5, а в МКБ-11 — 5C50.70 (Глициновая энцефалопатия) рубрики 5C50.7 (Нарушения обмена глицина).

Клинические проявления НКГ

При неонатальной форме НКГ первые признаки болезни появляются в интервале от 6 часов до 8 дней после рождения: мышечная гипотония, летаргия, апноэ, судороги (последние могут сопровождаться или не сопровождаться паттерном «вспышка/подавление» при электроэнцефалографии; ЭЭГ), кома. Эпилептические приступы могут протекать в виде миоклонуса и/или икоты, а впоследствии демонстрировать резистентность к лечению антиэпилептическими препаратами. Лабораторные данные: гиперглицинемия (до 8 раз выше нормы) и гиперглицинурия, встречается транзиторная гипергликемия. Впоследствии у выживших пациентов формируется спастический тетрапарез, грубая задержка психомоторного развития [1-6].

При инфантильной форме НКГ (менее тяжелой) симптомы болезни возникают после 6-месячного возраста у младенцев, считавшихся ранее здоровыми. Они сходны с таковыми при неонатальной форме НКГ, хотя доминируют гипотония и эпилептические приступы. Лабораторные данные практически идентичны описанным выше изменениям при неонатальной НКГ [1, 3, 6].

При НКГ с поздним началом манифестация болезни возможна в возрасте 2-33 лет в форме прогрессирующей спастической диплегии, атрофии зрительного нерва, хореоатетонидных движений. На фоне интеркуррентных инфекций эпизодически симптомы НКГ носят характер делирия, хореи, вертикального паралича зрения (вертикальный офтальмопарез). Лабораторные изменения при НКГ с поздним началом сходны с таковыми при неонатальной НКГ, но менее выражены [1, 3, 6, 15, 16].

Проявления транзиторной НКГ неотличимы от симптомов классической неонатальной НКГ, но к возрасту 2-8 недель может наступить полное выздоровление с нормализацией ранее повышенного содержания глицина в плазме крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) [1, 3, 6].

Диагностика НКГ

Диагноз НКГ устанавливается посредством определения уровня содержания глицина в крови и СМЖ. Характерно выраженное повышение уровня глицина в СМЖ (в 15-30 раз выше нормы) и высокие значения соотношения содержания глицина в СМЖ к таковому в плазме крови ($> 0,08$ при норме $< 0,02$). Последний показатель, превышающий 0,06, подтверждает диагноз [1, 3, 5, 6]. ЭЭГ позволяет выявить характерный паттерн «вспышка/угнетение», который постепенно трансформируется в мультифокальные спайки или гипсаритмию [1, 3, 5, 6, 15].

Магнитно-резонансная томография (МРТ). При МРТ головного мозга нередко выявляются агенезия мозолистого тела, задержка миелинизации, аномальное формирование извилин, корково-подкорковая атрофия и губчатая лейкодистрофия [1, 3, 5, 6, 17].

Содержание глицина в крови и СМЖ. В норме содержание глицина в плазме крови составляет 125-450 мкмоль/л, при

тяжелой НКГ — 1133 (342-2363) мкмоль/л, а при аттенуированной НКГ — 822 (342-1590) мкмоль/л.

В СМЖ нормальное содержание глицина < 20 мкмоль/л, при тяжелой НКГ — 228 (40-510) мкмоль/л, при аттенуированной НКГ — 99 (41-230) мкмоль/л.

Соотношение между содержанием глицина в СМЖ/плазме крови в норме должно быть $< 0,02$, при тяжелой НКГ — 0,22 (0,09-0,45), аттенуированной — 0,13 (0,04-0,22) [1, 3, 5, 6].

Генетические методы (ДНК-диагностика). Окончательное подтверждение диагноза возможно в ходе молекулярного анализа НКГ-ассоциированных генов. Практикуется конкурентное молекулярно-генетическое тестирование генов *GLDC*, *AMT* и *GCSH* с использованием соответствующей мультигенной панели. В редких случаях производится анализ активности специфического фермента в пробах печени или мозга [1, 3, 5, 6].

По мнению М. А. Swanson и соавт. (2022), в диагностике НКГ имеют значение изменения содержания в СМЖ L- и D-серина (снижение), а также треонина (повышение) [18].

Пrenатальная диагностика возможна в ходе идентификации выявленных ранее семейных патогенных вариантов в дефектном гене (посредством изучения специфической ферментативной активности в пробах биоптата ворсинок хориона) [1, 3, 5, 6].

Дифференциальная диагностика НКГ

Все формы НКГ необходимо дифференцировать от кетотической НКГ (ее субварианты: метилмалоновая, пропионовая и изовалериановая, бета-кетотиолазная недостаточность), пиридоксинфосфатоксидазной недостаточности, транзиторной глициновой энцефалопатии, острой печеночной недостаточности, а также реакции на прием вальпроатов [1-6].

Принципы лечения НКГ

С позиций доказательной медицины эффективных методов терапии НКГ не разработано. Все доступные способы терапии нацелены на снижение концентрации глицина в плазме крови, использовании антагонистов N-метил-D-аспартата (NMDA), а также на симптоматическую терапию [1, 3, 19].

Бензоат натрия. Основа терапии по снижению уровня глицина в крови. В последние годы произошел пересмотр в сторону увеличения дозы бензоата натрия. При тяжелой НКГ он назначается по 550-750 мг/кг/сут, при аттенуированной доза меньше — 200-550 мг/кг/сут (детям более старшего возраста и взрослым на основании объема площади тела — 5,5 г/м²). Практикуется оральный прием 3-5 раз в день [1, 3, 5, 6, 19].

Декстрометорфан. Наиболее популярный частичный ингибитор NMDA-рецепторов (3-15 мг/кг/сут в 3-4 приема). При фармакомониторинге содержание в крови декстрометорфана должно быть > 0 нмоль/л и < 100 нмоль/л [1, 3, 5, 6, 19].

Кетамин. Еще один частичный ингибитор NMDA-рецепторов, используемый в режиме орального приема [1, 3, 6]. В РФ кетамин запрещен к использованию.

Стрихнин. Его применение способствует улучшению мышечного тонуса и дыхания. Тем не менее от его исполь-

зования полностью отказались в связи с серьезными побочными эффектами [1, 19].

Фолаты. Ранее описаны попытки применения фолевой кислоты (2 мг/сут) изолированно или в комбинации с диазепамом и холином. При НКГ метаболизм фолатов не эффективен вследствие неадекватного метилирования [1, 19].

Заменное переливание крови (ЗПК). Нацелены на элиминацию избыточного содержания глицина в крови. ЗПК при НКГ считаются менее эффективными, чем при других аминокацидуриях [1, 19].

Антиэпилептические препараты (АЭП). Для новорожденных и грудных детей с миоклоническими приступами предпочтительны бензодиазепины (клобазам, клоназепам, диазепам). У детей более старшего возраста может использоваться фенобарбитал. Эффективность фенитоина считается ограниченной. Применяются АЭП топирамат и леветирацетам, а также перампанел [20]. АЭП фелбамат противодействует негативному влиянию глицина на нейроны и используется при фармакорезистентной эпилепсии у пациентов с НКГ [1, 3, 5, 6, 19].

В лечении инфантильных спазмов и гипсаритмии при НКГ стероиды и вигабатрин редко бывают эффективными. При НКГ применение вальпроатов (ингибиторов метаболизма глицина) строго противопоказано [1, 3, 5, 6].

Гастростомия. При нарушениях глотания у детей с тяжелой НКГ практикуется установка гастростомы, а при наличии гастроэзофагеально-рефлюксной болезни — фундопликация по Ниссену [1, 19].

Альтернативные методы терапии НКГ. К ним относятся методы диетотерапии (нейродиетология), а также стимуляция блуждающего нерва (вагальная стимуляция) [1, 19, 20].

Нейродиетология НКГ

Основой лечебной диеты при НКГ является уменьшение в рационе питания источников глицина с последующим ограничением поступления алиментарного глицина в организм. С этой целью была разработана и используется специализированная метаболическая формула НКН Анамикс Инфант [21]. Избыточно рестриктивная безглициновая диета чревата развитием белковой мальнутриции.

О потенциале применения кетогенной диеты (КД) при НКГ см. ниже.

Возможности кетогенной диеты при НКГ

Поскольку эпилепсия при НКГ практически всегда оказывается частично или полностью фармакорезистентной, вполне естественным представляется использование альтернативных методов антиэпилептического лечения и в первую очередь КД.

Следует учитывать необходимость снижения дозы бензоата натрия на фоне применения КД (иначе возникает риск передозировки указанного редутора глицина с манифестацией целого ряда побочных эффектов) [1, 3, 6].

Публикации М. Р. Кава и соавт. (2019), а также А. Daida и соавт. (2020) посвящены роли и эффективности КД в комплексном лечении НКГ у детей [20, 22].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы специализированные продукты для организации

кетогенной диеты у детей старше 1 года и взрослых — «Кетокал 3:1» и «Кетокал 4:1». Продукты обладают заданным кетогенным соотношением белков, жиров и углеводов; состав дополнен витаминами и микроэлементами, что позволяет использовать их как в качестве единственного источника питания, так и в дополнение к рациону.

Прогноз

Большинство авторитетов, специализирующихся в области данной нозологии, сходятся на том, что при НКГ прогноз обычно неблагоприятен, особенно при неонатальном дебюте болезни. При неонатальной форме НКГ до 30% пациентов погибают, несмотря на проведение поддерживающей терапии. У выживших формируется фармакорезистентная эпилепсия (с миоклоническими или генерализованными приступами), отмечается глубокая задержка психомоторного развития, зачастую выявляются легочная гипертензия и гидроцефалия, требующая проведения шунтирующих операций [1, 3, 5, 6, 23].

При тяжелой НКГ прогноз болезни варьирует от дыхательной недостаточности до наступления летального исхода. Ранее указывалось, что у детей с НКГ иногда отмечается наличие расщелины неба (волчья пасть), косопласти и/или вторичной микроцефалии [1, 3, 6].

При инфантильной НКГ дети обычно выживают, а уровень интеллекта у них страдает меньше, чем при неонатальной НКГ.

При НКГ с поздним началом интеллект пациентов обычно не страдает, хотя в ряде случаев отмечаются легкие когнитивные нарушения и редкие приступы.

При транзиторной НКГ выраженных неврологических последствий не отмечается, но у некоторых пациентов обнаруживается снижение интеллектуальных способностей [1, 3, 5, 6].

Лечение и реабилитация пациентов с НКГ продолжают оставаться вызовами для детских неврологов, эпилептологов, реабилитологов, диетологов, ортопедов и представителей многих других педиатрических специальностей. В настоящее время автором статьи регулярно наблюдается девочка в возрасте > 2 лет с тяжелой НКГ (дебют болезни в периоде новорожденности). ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Nelson textbook of pediatrics / Kliegman R. M., St Geme III J. W., Blum N. J., Shah S. S., Tasker R. C., Wilson K. M., Behrman R. E., eds. 21st ed. Two volume-set. Philadelphia. Elsevier, 2020. 4264.
2. Неонатальная неврология (коллективная монография) / Под ред. Студеникина В. М., Шамансурова Ш. Ш. М.: Медфорум, 2014. 480 с.
[Neonatal neurology (collective monograph) / Pod red. Studenikina V. M., Shamansurova Sh. Sh. M.: Medforum, 2014. P. 480.]
3. Krawiec C., Anastasopoulou C. Nonketotic hyperglycinemia. 2002. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 32310600.

4. Аслам С., Стриккланд Т., Моллой Э. Д. Неонатальная энцефалопатия: необходимость понимания ее полиэтиологичности для оптимизации ведения // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020; 8 (1): 87-94.
[Aslam S., Strickland T., Molloy E. D. Neonatal encephalopathy: the need to understand its polyetiology to optimize management // Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2020; 8 (1): 87-94.]
5. Гончарь М. А., Логвинова О. Л., Пушкарь Е. М., Помазуновская Е. П., Ивахненко Д. А. Глициновая энцефалопатия у новорожденных и детей раннего возраста: мировые стандарты менеджмента и собственное клиническое наблюдение // Здоровье ребенка. 2018; 13 (6): 595-601.
[Gonchar' M. A., Logvinova O. L., Pushkar' Ye. M., Pomazunovskaya Ye. P., Ivakhnenko D. A. Glycine encephalopathy in newborns and young children: world management standards and own clinical observation // Zdorov'ye rebenka. 2018; 13 (6): 595-601.]
6. Van Hove J. L. K., Coughlin C. I. I., Swanson M., Hennermann J. B. Nonketotic hyperglycinemia. 2002 [updated 2019 May 23].
In: Adam M. P., Ardinger H. H., Pagon R. A., Wallace S. E., Bean L. J. H., Gripp K. W., Mirzaa G. M., Amemiya A., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
7. Nasrallah F., Hadj-Taieb S., Chehida A. B., Jelassi A., Ben Massoued S., Charfi M., Zidi W., Amri F., Helel K. B., Mejoual H., Seboui H., Mahdhaoui N., Gargouri A., Monastiri K., Turki I., Cheour M., Sanhaji H., Tebib N., Feki M., Kaabachi N. Nonketotic hyperglycinemia in Tunisia. Report upon a series of 69 patients // Neuropediatrics. 2020; 51 (5): 349-353. DOI: 10.1055/s-0040-1712489.
8. Nasrallah F., Ben Chehida A., Kraoua I., Hadj-Taieb S., Sanhaji H., Tebib N., Feki M., Kaabachi N. Non-ketotic hyperglycinaemia: a frequent, but poorly diagnosed and managed genetic disorder in Tunisia // Arch Dis Child. 2021; 106 (3): 311. DOI: 10.1136/archdischild-2019-318774.
9. Shbarou R. M., Boustany R. M., Daher R. T., Pakdel P., Noureddine A., Karam P. E. Outcome of nonketotic hyperglycinemia in Lebanon: 14-year retrospective review // Neuropediatrics. 2019; 50 (4): 235-243. DOI: 10.1055/s-0039-1692207.
10. Bin Arif T., Ahmed J., Malik F., Nasir S., Khan T.M. Neonatal nonketotic hyperglycinemia: a rare case from Pakistan // Cureus. 2020; 12 (3): e7235. DOI: 10.7759/cureus.7235.
11. Arribas-Carreira L., Bravo-Alonso I., López-Márquez A., Alonso-Barroso E., Briso-Montiano Á., Arroyo I., Ugarte M., Pérez B., Pérez-Cerdá C., Rodríguez-Pombo P., Richard E. Generation and characterization of a human iPSC line (UAMi005-A) from a patient with nonketotic hyperglycinemia due to mutations in the GLDC gene // Stem Cell Res. 2019; 39: 101503. DOI: 10.1016/j.scr.2019.101503.
12. Silverstein S., Veerapandian A., Hayes-Rosen C., Ming X., Kornitzer J. A novel intronic homozygous mutation in the MT gene of a patient with nonketotic hyperglycinemia and hyperammonemia // Metab Brain Dis. 2019; 34 (1): 373-376. DOI: 10.1007/s11011-018-0317-0.
13. Bayrak H., Yıldız Y., Olgaç A., Kasapkar Ç. S., Küçükongar A., Zenciroğlu A., Yüksel D., Ceylaner S., Kılıç M. Genotypic and phenotypic features in Turkish patients with classic nonketotic hyperglycinemia // Metab Brain Dis. 2021; 36 (6): 1213-1222. DOI: 10.1007/s11011-021-00718-3.
14. Feng W. X., Zhuo X. W., Liu Z. M., Li J. W., Zhang W. H., Wu Y., Han T. L., Fang F. Case report: a variant non-ketotic hyperglycinemia with GLRX5 mutations: manifestation of deficiency of activities of the respiratory chain enzymes // Front Genet. 2021; 12: 605778. DOI: 10.3389/fgene.2021.605778.
15. Mastroianni G., Ascoli M., Gasparini S., Tripodi G. G., Cianci V., Aguglia U., Ferlazzo E. Proprioceptive-induced seizures in non-ketotic hyperglycemia. A video-EEG documentation // Seizure. 2020; 81: 178-179. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.08.013.
16. González-Pinto González T., Pérez Concha T., Losada Domingo J. M., Moreno Estébanez A. Chorea/ballism secondary to non-ketotic hyperglycaemia: Report of 4 cases // Neurologia (Engl Ed). 2020; 35 (2): 134-136. DOI: 10.1016/j.nrl.2017.09.019.
17. Stence N. V., Fenton L. Z., Levek C., Tong S., Coughlin C. R. 2nd, Hennermann J. B., Wortmann S. B., Van Hove J. L. K. Brain imaging in classic nonketotic hyperglycinemia: quantitative analysis and relation to phenotype // J Inher Metab Dis. 2019; 42 (3): 438-450. DOI: 10.1002/jimd.12072.
18. Swanson M. A., Miller K., Young S. P., Tong S., Ghaloul-Gonzalez L., Neira-Fresneda J., Schlichting K., Peck C., Gabel L., Friedrich M. W., Van Hove J. L. K. Cerebrospinal fluid amino acids glycine, serine, and threonine in nonketotic hyperglycinemia // J Inher Metab Dis. 2022; 45 (4): 734-747. DOI: 10.1002/jimd.12500.
19. Nowak M., Chuchra P., Paprocka J. Nonketotic hyperglycinemia: insight into current therapies // J Clin Med. 2022; 11 (11): 3027. DOI: 10.3390/jcm11113027.
20. Daïda A., Hamano S. I., Ikemoto S., Hirata Y., Matsuura R., Koichihara R., Oba D., Ohashi H. Use of perampanel and a ketogenic diet in nonketotic hyperglycinemia: a case report // Neuropediatrics. 2020; 51 (6): 417-420. DOI: 10.1055/s-0040-1708536.
21. Студеникин В. М., Боровик Т. Э., Бушуйева Т. В., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И., Пак Л. А., Звонкова Н. Г. Метаболические формулы в детской неврологии: нейродетология в действии // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2012; 2: 36-42.
[Studenikin V. M., Borovik T. E., Bushuyeva T. V., Tursunkhuzhayeva S. Sh., Shelkovskiy V. I., Pak L. A., Zvonkova N. G. Metabolic formulas in pediatric neurology: neurodietology in action // Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya. 2012; 2: 36-42.]
22. Kava M. P., Robertson A., Greed L., Balasubramaniam S. Ketogenic diet, a potentially valuable therapeutic option for the management of refractory epilepsy in classical neonatal nonketotic hyperglycinemia: a case report // Eur J Clin Nutr. 2019; 73 (6): 961-965. DOI: 10.1038/s41430-018-0286-8.
23. Ichikawa K., Inami Y., Kaneko K. Seventeen-year long-term survival of a case of neonatal nonketotic hyperglycinemia // Pediatr Int. 2020; 62 (9): 1111-1113. DOI: 10.1111/ped.14254.

Сведения об авторе:

Студеникин Владимир Митрофанович, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии естественных и Международной академии естественных наук, невролог Общества с ограниченной ответственностью Научно-практический специализированный медицинский центр «Дрим Клиник»; 121096, Россия, Москва, 2-я Филёвская ул., 6, корп. 5; vmstudenikin@mail.ru

Information about the author:

Vladimir M. Studenikin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Natural History and the International Academy of Natural History, neurologist at the Limited Liability Company Scientific and Practical Specialized Medical Center «Dream Clinic»; 6 b. 5 2nd Filevskaya str., Moscow, 121096, Russia; vmstudenikin@mail.ru

Поступила/Received 07.09.2022

Принята в печать/Accepted 09.09.2022

Трудности дифференциальной диагностики патологии кожи у новорожденных. Клиническое наблюдение

Т. И. Пожидаева^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-3644-1276, pozhidaeva@bsu.edu.ru

Е. А. Балакирева¹, ORCID: 0000-0002-3919-7045, balakireva@mail.net

М. В. Сарычева^{1, 2}, sarycheva_m@bsu.edu.ru

Е. В. Матвиенко¹, ORCID: 0000-0000-0002-0609-6889, tabletka-2013@mail.ru

М. АТ Лахлух¹, 1602357@bsu.edu.ru

А. РМ Альнажабра², 1603019@bsu.edu.ru

И. В. Кизилова^{1, 2}, kizilova_i@bsu.edu.ru

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85

² Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения Детская областная клиническая больница; 308036, Россия, Белгород, ул. Губкина, 44

Резюме. Ведение новорожденных и детей грудного возраста, страдающих кожными заболеваниями, требует от врача точных решений и оперативных действий, эффективность которых во многом зависит от правильной и своевременной диагностики. Несмотря на то, что в терапии детей с кожной патологией принимают участие врачи разных специальностей, не всегда удается достичь положительных результатов в плане снижения уровня заболеваемости и повышения эффективности лечебно-профилактической помощи. Особенно велико число диагностических ошибок. Повышение уровня профессиональной нозологической диагностики является необходимым условием для развития лечебной помощи. Этиология и патогенез заболеваний кожи чрезвычайно разнообразны и во многих случаях остаются неясными. Локализованные гнойные инфекции кожи младенцев, как правило, имеют стафилококковую и стрептококковую этиологию. Дифференциальная диагностика такой патологии проводится между синдромом обожженной кожи, эксфолиативным дерматитом Риттера, врожденным буллезным эпидермолизом, десквамативной эритродермией Лейнера и другими пузырьными дерматозами. Стафилококковый синдром обожженной кожи — заболевание, вызванное действием токсинов и характеризующееся развитием эритемы и распространенной отслойкой поверхностных слоев эпидермиса. Эксфолиативный дерматит Риттера — септический вариант течения эпидемической пузырчатки новорожденных. Этиологическим фактором чаще всего является стафилококк 2-й фаговой группы. Врожденный буллезный эпидермолиз относится к группе орфанных неинфекционных наследственных заболеваний кожи. Десквамативная эритродермия Лейнера — Муссу представляет собой тяжело протекающее заболевание, поражающее исключительно детей первых трех месяцев жизни. В развитии болезни важное значение имеет сенсибилизирующее влияние пиококковой и дрожжевой инфекции на фоне выраженных нарушений обмена веществ. В статье описан клинический случай стафилококкового синдрома обожженной кожи в неонатальном периоде. Приведены и проанализированы динамически изменяющиеся данные осмотра и результаты дополнительных методов обследования в динамике. Подробно показан диагностический поиск и сложности в постановке точного диагноза кожных заболеваний у новорожденных, с которыми сталкиваются практические врачи.

Ключевые слова: гнойные инфекции кожи, дети, дифференциальный диагноз, стафилококковый синдром обожженной кожи.

Для цитирования: Пожидаева Т. И., Балакирева Е. А., Сарычева М. В., Матвиенко Е. В., Лахлух М. АТ, Альнажабра А. РМ, Кизилова И. В. Трудности дифференциальной диагностики патологии кожи у новорожденных. Клиническое наблюдение // Лечащий Врач. 2022; 9 (25): 49-55. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.009

Difficulties of differential diagnosis of skin pathology in newborn. Clinical observation

Tatyana I. Pozhidaeva^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-3644-1276, pozhidaeva@bsu.edu.ru

Elena A. Balakireva¹, ORCID: 0000-0002-3919-7045, balakireva@mail.net

Marina V. Sarycheva^{1, 2}, sarycheva_m@bsu.edu.ru

Elena V. Matvienko¹, ORCID: 0000-0000-0002-0609-6889, tabletka-2013@mail.ru

Mokhammad AT Lakhluh¹, 1602357@bsu.edu.ru

Akhmed RM Alnazhazhra¹, 1603019@bsu.edu.ru

Irina V. Kizilova^{1, 2}, kizilova_i@bsu.edu.ru

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University; 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia

² Regional State Budgetary Healthcare Institution Children's Regional Clinical Hospital; 44 Gubkin str., Belgorod, 308036, Russia

Abstract. The management of newborns and infants suffering from skin diseases requires precise decisions and prompt actions from the doctor, the effectiveness of which largely depends on correct and timely diagnosis. Despite the fact that doctors of various specialties are involved in the treatment of children with skin pathologies, it is not always possible to achieve positive results in terms of reducing the level of the disease and increasing the effectiveness of treatment and preventive care. The number of diagnostic errors is especially high. Raising the level of professional nosological diagnostics is a prerequisite for the development of medical care. The etiology and pathogenesis of skin diseases are extremely diverse and in many cases remain unclear. Localized purulent infections of the skin of infants, as a rule, have a staphylococcal and streptococcal etiology. Differential diagnosis of such a pathology is carried out between scalded skin syndrome, Ritter's exfoliative dermatitis, congenital epidermolysis bullosa, Leiner's desquamative erythroderma, and other blistering dermatoses. Staphylococcal scalded skin syndrome is a disease caused by the action of toxins and characterized by the development of erythema and widespread detachment of the surface layers of the epidermis. Ritter's exfoliative dermatitis is a septic variant of the course of epidemic pemphigus in newborns. The etiological factor is most often Staphylococcus 2nd phage group. Epidermolysis bullosa congenita belongs to the group of orphan non-infectious hereditary skin diseases. Leiner-Mouso desquamative erythroderma is a severe disease that affects exclusively children in the first three months of life. In the development of the disease, the sensitizing effect of pyococcal and yeast infections is important against the background of severe metabolic disorders. The article describes a clinical case of staphylococcal scalded skin syndrome in a patient in the neonatal period. The dynamically changing examination data and the results of additional examinations in dynamics are presented and discussed. The diagnostic search and difficulties in making an accurate diagnosis of skin diseases in newborns, which practitioners face, are shown in detail.

Keywords: purulent skin infections, children, differential diagnosis, staphylococcal scalded skin syndrome.

For citation: Pozhidaeva T. I., Balakireva E. A., Sarycheva M. V., Matvienko E. V., Lakhluh M. AT, Alnazhazhra A. RM, Kizilova I. V. Difficulties of differential diagnosis of skin pathology in newborn. Clinical observation // Lechaschi Vrach. 2022; 9 (25): 49-55. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.009

Кожные покровы и слизистые оболочки являются одним из важнейших барьеров на пути проникновения инфекционного патогена в человеческий организм. Обеспечивая механическую и бактерицидную защиту, кожа и слизистые способствуют элиминации возбудителя [3].

Локализованная гнойная инфекция у новорожденного ребенка заслуживает самого серьезного внимания, так как в ряде случаев приводит к развитию генерализованных форм, что определено физиологической незрелостью компонентов специфической и неспецифической защиты младенца.

Во-первых, у новорожденных кожные покровы не в состоянии обеспечить противомикробную защиту, так как они тоньше, чем у взрослых. Поверхностный слой отличается сухостью, рыхлостью и, следовательно, большей травматичностью.

Во-вторых, лимфатическая система новорожденного не в состоянии адекватно отграничить воспалительный процесс: при хорошей васкуляризации дифференцировка лимфатических узлов недостаточна, т. е. бактериемия легко может перейти в септицемию.

В-третьих, к моменту рождения имеется определенная недостаточность в работе неспецифических барьер-

ных механизмов слизистых оболочек и иммунитета (незавершенность фагоцитоза, особенность системы комплемента, пропердина, лизоцима, интерферона), а также имеют место их низкие резервные возможности в период становления биоценоза [1].

Этиология и патогенез заболеваний кожи чрезвычайно разнообразны и во многих случаях остаются неясными. Локализованные гнойные инфекции кожи младенцев, как правило, имеют стафилококковую и стрептококковую этиологию. Дифференциальная диагностика такой патологии проводится между синдромом обожженной кожи, эксфолиативным дерматитом Риттера, врожденным буллезным эпидермолизом, десквамативной эритродермией Лейнера и другими пузырьными дерматозами.

Стафилококковый синдром обожженной кожи — заболевание, вызванное действием токсинов и характеризующееся развитием эритемы и распространенной отслойкой поверхностных слоев эпидермиса. Встречается преимущественно у новорожденных и детей, потому что у большинства после 10 лет начинают вырабатываться стафилококковые антитела или повышается способность ограничивать распространение и метаболизировать стафилококковый экзотоксин, что сдерживает его генерализованную диссеминацию.

У ребенка появляется интенсивная, генерализованная эритема, начинающаяся чаще с лица и распространяющаяся по протяжению на другие участки кожного покрова. Покрасневшая кожа очень чувствительна к прикосновению — появляются волдыри, отслоение эпидермиса, т. е. положительный симптом Никольского. Отслойка эпидермиса начинается на лице, но быстро появляется на других участках тела, образуя причудливые картины обнаженных участков зернистых слоев кожи — перчатки, носки и др. Приблизительно через 2-3 дня после эксфолиации обнаженные участки подсыхают и заживают без следа [1].

Эксфолиативный дерматит Риттера (эпидермолиз новорожденных острый) — септический вариант течения эпидемической пузырчатки новорожденных. Этиологическим фактором чаще всего является стафилококк 2-й фаговой группы, продуцирующий экзотоксин, или смешанное стафилококково-стрептококковое инфицирование. Характеризуется эритродермией с множественными пузырями, обширными эрозивными поверхностями. Симптом Никольского положительный. Лишенные эпидермиса участки кожи напоминают ожог второй степени.

В случае благоприятного исхода заболевания вслед за эритематозной и эксфолиативной стадиями наступает эпи-

телизация эрозивных поверхностей без образования рубцов или пигментации. Различают три стадии болезни: эритематозную, эксфолиативную и регенеративную. Общее состояние больных тяжелое. На фоне заболевания часто возникают другие очаги гнойной инфекции: омфалит, отит, конъюнктивит, пневмония, энтероколит и др., развивается сепсис. Состояние больных тяжелое: выраженные симптомы интоксикации, возможно развитие эксикоза вследствие экссудации с эрозивных поверхностей [1].

Врожденный буллезный эпидермолиз относится к группе орфанных неинфекционных наследственных заболеваний кожи [5, 10]. Для периода новорожденности характерны четыре основные формы. Наследование может быть как аутосомно-доминантным с легким течением (простые и гиперпластические формы), так и аутосомно-рецессивным (дистрофический полидиспластический буллезный эпидермолиз и летальная форма буллезного эпидермолиза). Последние две формы протекают тяжело, прогноз неблагоприятный. Смерть наступает в результате присоединения вторичной инфекции с развитием септических состояний.

Врожденный буллезный эпидермолиз может проявляться в неонатальном периоде, когда на видимо здоровой коже стоп, кистей, ягодиц, разгибательной поверхности коленей и локтей возникают напряженные пузыри с желтоватым, серозно-гнойным или геморрагическим содержимым. Симптом Никольского положителен, покрасневшая кожа очень чувствительна к прикосновению, появляются волдыри, отслоение эпидермиса. Наследственный характер заболевания, его начало в раннем неонатальном периоде, отсутствие акантолиза, характерное поражение кожи отличают врожденный буллезный эпидермолиз от локализованной гнойной инфекции [1].

Десквамативная эритродермия Лейнера — Муссу (Erythrodermia desquamativa) является тяжело протекающим заболеванием, поражающим исключительно детей первых трех месяцев жизни. В других возрастных группах не встречается. В развитии болезни важное значение имеет сенсibilизирующее влияние пиококковой и дрожжевой инфекции на фоне выраженных нарушений обмена веществ (белкового, углеводного, липидного, минерального) и недостаточности баланса витаминов (ретинола, биотина, тиамина, пиридоксина, рибофлавина, токоферола, аскорбиновой и фолиевой кислот).

Десквамативная эритродермия характеризуется тремя основными симптомами: генерализованной сыпью в виде сплошной эритродермии, диареей и задержкой прибавки массы тела. Заболевание, как правило, развивается в период новорожденности, реже — после первого месяца жизни. [8]. Начинается с покраснения кожи ягодиц и паховых складок, а иногда и верхней части туловища. В течение нескольких дней весь кожный покров становится ярко гиперемизованным, инфильтрированным и обильно шелушится отрубевидными или пластинчатыми чешуйками. В области промежности, на ягодицах, в подмышечных, паховых, бедренных складках кожа мацерирована, покрыта трещинами, мокнет. На волосистой части головы образуются жирные чешуйки серовато-желтого цвета, которые скапливаются в виде коры или панциря, спускающегося на лоб и надбровные дуги [4].

Состояние детей тяжелое не только из-за массивности поражения кожи, но и в связи с общими нарушениями. Наблюдаются тяжелые диспепсические расстройства (частые срыгивания, обильная рвота, частый жидкий стул), слабое увеличение массы тела с последующей ее потерей вплоть до развития гипотрофии III степени, возникает анорексия, появляются стойкие отеки, особенно заметные на ногах и на пояснице [6].

Дети беспокойны, плохо спят, у них развиваются значительная гипохромная анемия, увеличение СОЭ, лейкоцитоз, гипоальбуминемия с диспротеинемией, гипохолестеринемия, укорочение коагуляционной ленты Вельтмана, повышение активности альдолазы, избыток хлоридов в крови. Характерно присоединение осложнений и сопутствующих заболеваний: пневмонии, отита, пиелонефрита, лимфаденита, гнойных конъюнктивитов, блефаритов, ксероза роговицы, множественных абсцессов, флегмон с некрозом мягких тканей, возможен остеомиелит и развитие тяжелого токсико-септического состояния. В отличие от эксфолиативного дерматита Риттера, отсутствуют массивные эрозии и положительный симптом Никольского [9].

Лечение проводится комплексно и рассчитано на нормализацию вскармливания, реактивности и иммунных сил организма ребенка. Для борьбы с очагами инфекции необходима рациональная антибактериальная терапия с использованием антибиотиков (пенициллина, ампициллина, линкомици-

на, гентамицина, Цефтрина) в течение 10-15 дней.

Наружное лечение проводится теми же препаратами, что и при себорейном дерматите [7]. Важное значение имеет питание кормящей матери (калорийное и витаминизированное), дополнительная дотация витаминов.

Прогноз в последние годы при своевременной и рациональной терапии вполне благоприятный. Имеются сообщения о развитии у детей, страдавших десквамативной эритродермией Лейнера — Муссу, в катамнезе псориаза и даже пустулезной его формы, начинающейся в возрасте до 1 года, однако другие литературные источники не подтверждают этой гипотезы. Профилактика же должна проводиться еще в антенатальном периоде в виде рационального питания беременной женщины, с дополнительным приемом ею курсовых поливитаминных комплексов, а затем в перинатальном периоде — в виде адекватного режима и ухода за новорожденным [4].

Разнообразие клинических проявлений и тяжесть течения пиодермий определяют особенности тактики лечения. Комплексная терапия включает в себя:

- применение антибактериальных препаратов;
 - санацию гнойных очагов, включая хирургическую обработку;
 - повышение неспецифической резистентности организма больного;
 - дезинтоксикацию;
 - коррекцию гомеостаза.
- Показаниями к системной антибиотикотерапии являются:
- распространенность процесса;
 - нарушение общего состояния;
 - наличие регионарного лимфангита, лимфаденита или второго очага инфекции;
 - торпидно протекающий процесс.

Замена антибактериальных препаратов проводится после получения данных о возбудителе и его чувствительности.

Эмпирическая антибиотикотерапия стафилококковой инфекции включает синтетические пенициллины, цефалоспорины, ванкомицин, клиндамицин, макролиды, карбапенемы.

Помимо антибактериальной терапии в тяжелых случаях возможно применение иммуноглобулина, содержащего IgM (Пентаглобин).

Наиболее важным является рациональный уход за кожей, обработка ее антисептиками путем орошения, при обширных повреждениях — только орошение стерильным физиологическим солевым раствором или окисляющими



Рис. 1. Клинические проявления заболевания [данные получены авторами] / Clinical manifestations of the disease [data obtained by the authors]

кремами, мазь (2%) или крем Бактробан (мупируцин), также эффективны мази, содержащие комбинацию неомидин/бацитрацин.

Хирургическое лечение проводится при некротической флегмоне, псевдофурункулезе Фингера, мастите.

При обширных буллезных поражениях кожи необходима инфузионная терапия, аналогичная терапии при ожогах, с учетом потерь жидкости и белков через поврежденную кожу.

Таким образом, дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний кожи у новорожденных трудна, а неправильная постановка диагноза может привести к выбору неверной тактики лечения, что и обуславливает актуальность приводимого клинического случая.

Собственное клиническое наблюдение

Ребенок Ж., 22 дня.

Из анамнеза жизни и заболевания известно, что ребенок от 5-й беременности, протекавшей на фоне кольпита (курс антибактериальной терапии), ток-сикоза, анемии, многоводия. Первая, третья и четвертая беременности — дети живы, условно здоровы; вторая беременность завершилась преждевременно мертворожденным ребенком с множественными врожденными пороками развития. До 27-й недели гестации мать в женской консультации не наблюдалась. Роды пятые, на сроке 37 недель, самопроизвольные, в машине скорой помощи; однократное обвитие пуповины вокруг шеи плода. Вес при рождении — 3060,0, рост — 53 см. С рождения отмечались элементы, трактуемые как потница, в паховой и аксиллярных

областях. На 8-е сутки жизни ребенок выписан домой.

На 21-е сутки жизни в паховой области начали появляться пузыри, которые самостоятельно вскрывались с образованием эрозивной поверхности. После обработки кожи декспантенолом (крем Пантенол) и бетаметазоном (мазь Акридерм) эрозивная поверхность увеличилась.

На 22-е сутки у ребенка повысилась температура тела до 37,9 °С, стал беспокойным; эрозии увеличились в размерах. По скорой помощи доставлен в центральную районную больницу, но, учитывая тяжесть состояния, сразу переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ОГБУЗ «ДОКБ» Белгорода.

При поступлении: состояние мальчика тяжелое за счет поражения кожи. Кислородонезависим. Крик громкий, болезненный. Кожа бледно-розового цвета, с эритематозными участками после вскрывшихся крупных пузырей на лице, волосистой части головы,

безымянном пальце левой руки, грудной клетке, брюшной стенке с переходом в паховую область, бедрах; крупные эрозии с серозным отделяемым с тенденцией к распространению, участки отслоения эпидермиса. Пузыри образуются в ответ на малейшее прикосновение. Симптом Никольского положительный (рис. 1).

На основании данных анамнеза жизни, заболевания, объективного статуса и клинической картины было предположено органное заболевание: «Врожденный буллезный эпидермолиз».

Проведено необходимое клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Ребенок консультирован хирургом-камбустиологом, офтальмологом, генетиком, дерматологом, неонатологом, неврологом, клиническим фармакологом, иммунологом-аллергологом.

Учитывая тяжесть состояния ребенка, в первые сутки проведена теле-медицинская консультация (ТМК) с ведущими врачами-дерматологами благотворительного фонда «Бэлла. Дети-бабочки», вплотную занимающимися оказанием всесторонней помощи детям, страдающим врожденным буллезным эпидермолизом. На основании результатов клинико-лабораторного обследования мальчику был выставлен клинический диагноз: «Врожденный буллезный эпидермолиз».

Результаты клинико-лабораторных и инструментальных исследований в динамике

Результаты клинического и биохимического анализов крови представлены в таблицах 1 и 2.

Коагулограмма, общий анализ мочи — без патологии.

Тактика ведения соответствовала протоколу «Клинических рекомендаций по ведению новорожденных с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки».



Рис. 2. Клиническая картина к концу 2-х суток госпитализации [данные получены авторами] / Clinical picture by the end of 2 days of hospitalization [data obtained by the authors]

Таблица 1

Клинический анализ крови [таблица составлена авторами] / Clinical blood test [table compiled by the authors]

Показатель	Дата госпитализации		
	1-е сутки	2-е сутки	4-е сутки
Гемоглобин (г/л)	119	121	132
Эритроциты ($10^{12}/л$)	3,49	3,63	4,04
Лейкоциты ($10^9/л$)	3,1	12,1	8
Тромбоциты ($10^9/л$)	323	284	270
Метамиелоциты (%)	2	1	–
Миелоциты (%)	1	1	–
Нейтрофилы (%)	27	2	2
палочкоядерные	5	18	13
сегментоядерные			
Лимфоциты (%)	50	55	62
Моноциты (%)	14	17	18
СОЭ (мм/час)	21	20	5

Таблица 2

Биохимический анализ крови [таблица составлена авторами] / Biochemical blood analysis [table compiled by the authors]

Показатель	Дата госпитализации		
	1-е сутки	2-е сутки	4-е сутки
Аспартатаминотрансфераза (МЕ/л)	32,7	36,3	43,8
Аланинаминотрансфераза (МЕ/л)	19,6	36,2	43,2
Глюкоза (ммоль/л)	7,68	3,4	3,7
Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ)	104,3	76,4	100,0
Мочевина (ммоль/л)	4,44	4,33	4,80
Креатинин (ммоль/л)	44,5	49,0	71,0
Амилаза (МЕ/л)	6,1	5,8	5,3
Общий белок (г/л)	51,4	56,3	61,3
Общий билирубин (мкмоль/л)	41,4	15,7	10,3
СРБ (мг/л)	21,86	46,8	18,9

К концу вторых суток госпитализации состояние ребенка оставалось стабильно тяжелым: кожные покровы – бледно розовые, с эритематозными участками после вскрытия крупных пузырей, с образованием эрозий в большом количестве на животе, паховой области, лице. Визуально расширения области поражения не наблюдалось, на некоторых участках происходила эпителизация по краям, в центре эрозивная поверхность сохранялась. На область кожных покровов нижних конечностей и туловища наложены асептические повязки с кремом Дермазин (рис. 2).

К четвертым суткам госпитализации наметилась положительная динамика: снижение уровня С-реактивного белка, появилась тенденция к нормализации лейкоцитарной формулы.

Результаты бактериологических посевов: раневая поверхность на коже –

Staphylococcus aureus 10^5 КОЕ; кал – *Klebsiella pneumoniae* 10^5 КОЕ; посев с кожи – *S. aureus* + *E. coli*; перианальные складки – *S. aureus* + *E. coli* + *Candida albicans*; зев – *S. aureus* + *Candida albicans* + *Providencia rettgeri*; нос – *Myrodes species* + *S. aureus*.

Посевы в динамике (на фоне проводимой антибактериальной терапии) с катетера и кожи роста не дали.

Учитывая данные динамических посевов и наметившуюся стабилизацию состояния больного, на четвертые сутки пребывания в ОРИТ телемедицинский консилиум при участии специалистов благотворительного фонда «Бэлла. Дети-бабочки» исключил диагноз «Врожденный буллезный эпидермолиз». Был верифицирован клинический диагноз: «Неонатальная инфекция кожных покровов – стафилококковый синдром обожженной кожи с поражением кожи до 40%» (рис. 3).

На фоне проводимой терапии к 9-м суткам госпитализации состояние пациента заметно улучшилось: ребенок активный, температура тела стабильно нормальная. Кожные покровы бледно-розовые, эрозии значительно эпителизировались на груди и животе, однако в области пузырей еще сохранялось шелушение. Прибавка в массе тела – 100 г (рис. 4).

При динамическом обследовании отмечались снижение лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы, нормализация острофазовых показателей, отсутствие высева в бактериологических анализах.

На 17-е сутки заболевания ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии с диагнозом:

- основной: «Неонатальная инфекция кожных покровов (*S. aureus* + *E. coli* + *C. albicans*), стафилококковый синдром обожженной кожи с поражением до 40% тела»;

- сопутствующий: «Перинатальное поражение центральной нервной системы смешанного генеза, ранний восстановительный период. Синдром тонусных нарушений (дистония). Открытые фетальные коммуникации: открытый артериальный проток 1,5 мм, открытое овальное окно 4 мм. Гипоплазия тимуса»;

- осложнения: «Токсико-аллергическая реакция. Транзиторное иммунодефицитное состояние. Угрожаем по утяжелению госпитально-септической инфекции, анемии».

Были даны рекомендации по дальнейшему амбулаторному наблюдению пациента (рис. 5).



Рис. 3. Клиническая картина заболевания на 4-е сутки госпитализации [данные получены авторами] / The clinical picture of the disease on the 4th day of hospitalization [data obtained by the authors]



Рис. 4. Клиническая картина на 14-е сутки госпитализации [данные получены авторами] / Clinical picture on the 14th day of hospitalization [data obtained by the authors]



Рис. 5. Клиническая картина на 17-е сутки госпитализации [данные получены авторами] / Clinical picture on the 17th day of hospitalization [data obtained by the authors]

Заключение

Таким образом, расхождение между предварительным диагнозом («Врожденный буллезный эпидермолиз») и клиническим диагнозом («Стафилококковый синдром обожженной кожи») в данном клиническом случае обусловлено тем, что анамнез, тяжесть состояния и объективный статус при поступлении новорожденного в реанимационное отделение ДОКБ Белгорода во многом соответствовали клинической картине врожденного буллезного эпидермолиза.

Данные лабораторных обследований и относительно быстрая нормализация клинической картины на фоне антибактериальной терапии, соответствующей протоколу ведения пациентов со стафилококковым синдромом обожженной кожи, подтвердили правильность выбранной тактики.

Данный клинический пример демонстрирует трудности дифференциальной

диагностики неонатальных поражений кожи, высокую вероятность ошибки в диагнозе, а следовательно, и неправильного выбора тактики лечения. ■

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

Литература/References

1. Гостев В. В. Антибиотикорезистентность метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus*, циркулирующих в Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. 2017; 9: 3.
[Gostev V. V. Antibiotikorezistentnost' metitsillinorezistentnykh *Staphylococcus aureus*, cirkuliruyushchih v Rossijskoj Federacii // Antibiotiki i himioterapiya. 2017; 9: 3.]
2. Карпов И. А., Качанко Е. Ф. Стафилококковая инфекция: клинические аспекты и перспективы терапии // Медицинские новости. 2016; 53: 56.

[Karpov I. A., Kachanko E. F. Stafilokokkovaya infekciya: klinicheskie aspekty i perspektivy terapii // Medicinskie novosti. 2016; 53: 56.]

3. Паршина В. А., Иванов Д. О. Клинические рекомендации по ведению новорожденных с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки. 2016. С. 15.

[Parshina V. A., Ivanov D. O. Klinicheskie rekomendacii po vedeniyu novorozhdennykh s zabolevaniyami kozhi i podkozhnoj kletchatki. 2016. S. 15.]

4. Скрипкин Ю. К., Зверькова Ф. А. Руководство по детской дерматовенерологии. Л.: Медицина, 2018.

[Skripkin Yu. K., Zver'kova F. A. Rukovodstvo po detskoj dermatovenerologii. L.: Medicina, 2018.]

5. Has C., Liu L., Bolling M. C., Charlesworth A. V., Hachem M. El, Escámez M. J. et al. Dermatol. 2020; 574: 592.

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

Сведения об авторах:

Пожидаева Татьяна Ивановна, ассистент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85; педиатр приемного отделения № 1 Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения Детская областная клиническая больница; 308036, Россия, Белгород, ул. Губкина, 44; pozhideeva@bsu.edu.ru

Балакирева Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом детских хирургических болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85; balakireva@mail.net

Сарычева Марина Владиславовна, ассистент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85; врач ультразвуковой диагностики Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения Детская областная клиническая больница; 308036, Россия, Белгород, ул. Губкина, 44; sarycheva_m@bsu.edu.ru

Матвиенко Елена Витальевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Белгородский государственный

национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85; tabletko-2013@mail.ru

Лакхух Мохаммад АТ, аспирант кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85; 1602357@bsu.edu.ru

Альнажабра Ахмед РМ, аспирант кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85; 1603019@bsu.edu.ru

Кизилова Ирина Владимировна, ассистент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85; главный врач Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения Детская областная клиническая больница; 308036, Россия, Белгород, ул. Губкина, 44; kizilova_i@bsu.edu.ru

Information about the authors:

Tatyana I. Pozhidaeva, Assistant of the Department of Pediatrics with a course of pediatric surgical diseases at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University; 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia; pediatrician of the admission department No. 1 at the Regional State Budgetary Healthcare Institution Children's Regional Clinical Hospital; 44 Gubkin str., Belgorod, 308036, Russia; pozhidaeva@bsu.edu.ru

Elena A. Balakireva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics with a Course of Children's Surgical Diseases at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University; 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia; balakireva@mail.net

Marina V. Sarycheva, Assistant of the Department of Pediatrics with a course of pediatric surgical diseases at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University; 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia; ultrasound diagnostician at the Regional State Budgetary Healthcare Institution Children's Regional Clinical Hospital; 44 Gubkin str., Belgorod, 308036, Russia; sarycheva_m@bsu.edu.ru

Elena V. Matvienko, MD, Associate Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases at the Federal State

Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University; 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia; tabletko-2013@mail.ru

Mokhammad AT Lakhluh, PhD student of the Department of Pediatrics with a course of pediatric surgical diseases at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University; 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia; 1602357@bsu.edu.ru

Akhmed RM Alnazhazhra, PhD student of the Department of Pediatrics with a course of pediatric surgical diseases at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University; 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia; 1603019@bsu.edu.ru

Irina V. Kizilova, Assistant of the Department of Pediatrics with a course of pediatric surgical diseases at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University; 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia; chief physician at the Regional State Budgetary Healthcare Institution Children's Regional Clinical Hospital; 44 Gubkin str., Belgorod, 308036, Russia; kizilova_i@bsu.edu.ru

Поступила/Received 11.05.2022

Принята в печать/Accepted 12.08.2022

XXI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием



2022

Москва, 21-23 сентября

Тел.: +7 (926) 525-16-82

E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ

АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ

ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ

ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ

ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ

УНИВЕРСИТЕТ им. И.М. СЕЧЕНОВА (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО

ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ

УНИВЕРСИТЕТ им. А.И. ЕВДОКИМОВА

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ,

БИОТЕХНОЛОГИЙ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ

ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Клинический случай дефицита лизосомной кислой липазы — болезни накопления эфиров холестерина

Е. В. Савельева¹, ORCID: 0000-0001-8186-430X, seva-610@mail.ru

А. П. Пахомов¹, ORCID: 0000-0002-4686-3245, anpakhomov@bk.ru

А. А. Вялкова¹, k_pediatr@orgmu.ru

В. В. Тырсин², tyrsin_vyacheslav@mail.ru

И. В. Зорин¹, ORCID: 0000-0001-7948-6661, zorin2000@yandex.ru

Е. В. Азарова¹, ORCID: 000-0002-7792-3634, azarowa@mail.ru

А. И. Мешерякова¹, ORCID: 0000-0002-0325-6939, anamedpred@mail.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6

² Государственное автономное учреждение здравоохранения Областная детская клиническая больница; 460014, Россия, Оренбург, ул. Рыбаковская, 3

Резюме. Дефицит лизосомной кислой липазы — редкая наследственная ферментопатия. Болезнь накопления эфиров холестерина — одна из двух форм дефицита лизосомной кислой липазы — это наследственная аутосомно-рецессивная лизосомная болезнь накопления, вызываемая мутациями в гене, ответственном за лизосомную кислотную липазу, вследствие чего значительно сокращается активность этого фермента. В результате снижения или полного отсутствия активности лизосомной кислой липазы эфиры холестерина и триглицериды не подвергаются гидролизу и накапливаются в лизосомах клеток организма, включая макрофаги, эндотелиальные клетки, гепатоциты. Основным клиническим проявлением дефицита лизосомной кислой липазы является прогрессирующее поражение печени с развитием гепатомегалии, повышением уровня трансаминаз и/или микровезикулярного или смешанного стеатоза, вследствие накопления эфиров холестерина и триглицеридов. Дефицит лизосомной кислой липазы представляет собой генетическое заболевание, угрожающее жизни и связанное с повышенным риском преждевременной смерти. Частота дефицита лизосомной кислой липазы составляет 1:40 000–1:300 000. Исследования по изучению частоты встречаемости заболевания в России не проводились; ожидаемая частота — 1:100 000. В данной статье представлен клинический случай дефицита лизосомной кислой липазы — болезни накопления эфиров холестерина, наследственного дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у 10-летнего ребенка. Проведен анализ данных клинического и параклинического обследования пациента, медицинской документации, научной литературы. Представлены современные подходы к ведению пациентов детского возраста с данной патологией. Особенностью данного клинического случая является сочетание трех ферментопатий (дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов, дефицит лизосомной кислой липазы, снижение функциональной активности белка UDP — глюкозилтрансферазы). Трудностью дифференциальной диагностики в дебюте заболевания являлось преобладание неспецифических симптомов болезни: лихорадка до фебрильных цифр, рвота, диарея — на фоне лекарственной терапии, желтушность кожных покровов и склер, темный цвет мочи, гепатоспленомегалия. Прогноз при болезни накопления эфиров холестерина зависит от возраста манифестации заболевания и выраженности клинических проявлений. Своевременная диагностика и назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяют благоприятный прогноз и улучшают качество жизни детей с болезнью накопления эфиров холестерина, предотвращая развитие цирроза печени.

Ключевые слова: дефицит лизосомной кислой липазы, себелипаза альфа, дети, эфиры холестерина.

Для цитирования: Савельева Е. В., Пахомов А. П., Вялкова А. А., Тырсин В. В., Зорин И. В., Азарова Е. В., Мешерякова А. И. Клинический случай дефицита лизосомной кислой липазы — болезни накопления эфиров холестерина // Лечащий Врач. 2022; 9 (25): 56–60. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.010

Clinical case of lysosomal acid lipase deficiency — cholesterol ethers accumulation diseases

Elena V. Saveliyeva¹, ORCID: 0000-0001-8186-430X, seva-610@mail.ru

Anton P. Pakhomov¹, ORCID: 0000-0002-4686-3245, anpakhomov@bk.ru

Albina A. Vyalkova¹, k_pediatr@orgmu.ru

Vyacheslav V. Tyrsin², tyrsin_vyacheslav@mail.ru

Igor V. Zorin¹, ORCID: 0000-0001-7948-6661, zorin2000@yandex.ru

Eva V. Azarova¹, ORCID: 000-0002-7792-3634, azarowa@mail.ru

Anasasiya I. Meshcheryakova¹, ORCID: 0000-0002-0325-6939, anamedpred@mail.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia

² State Autonomous Healthcare Institution Regional Children's Clinical Hospital; 460014, Russia, Orenburg, Rybakovskaya str., 3

Abstract. Lysosomal acid lipase deficiency is a rare hereditary fermentopathy. Cholesterol ester accumulation disease — one of the two forms of lysosomal acid lipase deficiency — is a hereditary autosomal recessive lysosomal accumulation disease caused by mutations in the gene responsible for lysosomal acid lipase, as a result of which the activity of this enzyme is significantly reduced. As a result of a decrease or complete absence of lysosomal acid lipase activity, cholesterol esters and triglycerides are not hydrolyzed and accumulate in the lysosomes of the body's cells, including macrophages, endothelial cells, hepatocytes. The main clinical manifestation of lysosomal acid lipase deficiency is progressive liver damage with the development of hepatomegaly, increased levels of transaminases and/or microvesicular or mixed steatosis, due to the accumulation of cholesterol esters and triglycerides. Lysosomal acid lipase deficiency is a life-threatening genetic disease associated with an increased risk of premature death. The frequency of lysosomal acid lipase deficiency is 1:40 000–1:300 000. Studies on the frequency of occurrence of lysosomal acid lipase deficiency in Russia have not been conducted; the expected frequency is 1:100,000. This article presents a clinical case of lysosomal acid lipase deficiency — a disease of accumulation of cholesterol esters, hereditary deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase in a 10-year-old child. The data of clinical and para-clinical examination of the patient, medical documentation, scientific literature were analyzed. Modern approaches to the management of pediatric patients with this pathology are presented. The peculiarity of this clinical case is a combination of three fermentopathies (deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity of erythrocytes, deficiency of lysosomal acid lipase, decrease in functional activity of UDP — glucosyltransferase protein). The difficulty of differential diagnosis at the onset of the disease was the predominance of nonspecific symptoms of the disease: fever to febrile digits, vomiting, diarrhea — against the background of drug therapy, jaundice of the skin and sclera, dark urine color, hepatosplenomegaly. The prognosis for the disease of accumulation of cholesterol esters depends on the age of the manifestation of the disease and the severity of clinical manifestations. Timely diagnosis and appointment of pathogenetic therapy in the early stages of the disease determines a favorable prognosis and improves the quality of life of children with the disease of accumulation of cholesterol esters, preventing the development of cirrhosis of the liver.

Keywords: lysosomal acid lipase deficiency; sebelipase alpha, children, cholesterol esters.

For citation: Savelieva E. V., Pakhomov A. P., Vyalkova A. A., Tyrsin V. V., Zorin I. V., Azarova E. V., Meshcheryakova A. I. Clinical case of lysosomal acid lipase deficiency — cholesterol esters accumulation diseases // *Lechaschi Vrach*. 2022; 9 (25): 56–60. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.010

Болье́знь нако́пления эфиро́в холе́стери́на (CESD; база данных «Менделеевское наследование у человека», MIM 278000) — одна из двух форм дефицита лизосомной кислой липазы. Это наследственная ауто-сомно-рецессивная лизосомная болезнь накопления, вызываемая мутациями в гене, ответственном за лизосомную кислотную липазу (ЛКЛ), вследствие чего значительно сокращается активность этого фермента. Недостаточная активность ЛКЛ приводит к прогрессирующему лизосомному накоплению эфиров холестерина и — в меньшей степени — к накоплению триглицеридов, главным образом в гепатоцитах, надпочечниках, кишечнике и клетках макрофагально-моноцитарной системы. Вовлечение тканей тесно коррелирует с их относительным участием в рецептор-опосредованном эндоцитозе, а также в распаде липопротеинов в лизосомах [1].

Выделяют 2 клинических фенотипа дефицита ЛКЛ (ДЛКЛ) с ранним и поздним началом заболевания, имеющих корреляцию с количеством функционирующего фермента.

Раннее начало заболевания, или болезнь Вольмана, может проявляться с первых дней после рождения или манифестировать в первые недели/месяцы, что связано с полным отсутствием или резким снижением (< 1%) активности ЛКЛ.

Вариант позднего начала ДЛКЛ исторически известен как болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ).

У пациентов с этим фенотипом активность ЛКЛ сохраняется в диапазоне от 1% до 12%, вследствие чего клинические проявления имеют широкую вариатбельность и манифестируют у детей в более старшем возрасте или у взрослых. Первое клиническое наблюдение описано в 1963 г., когда D. Frederickson представил случай заболевания 12-летнего мальчика с гепатомегалией, накоплением эфиров холестерина в печени и гиперхолестеринемией. В 1968 г. L. Schiff и соавт. проанализировали результаты обследования 6 sibсов. У старшего брата, 19 лет, и родной сестры, 15 лет, обнаружены «оранжевая печень», отложение ЭХ и признаки цирроза, тогда как у младших sibсов выявлены умеренные клинические изменения [2].

Частота ДЛКЛ составляет 1:40 000–1:300 000. Исследования по изучению частоты встречаемости ДЛКЛ в России не проводились; ожидаемая частота — 1:100 000.

Диагноз ДЛКЛ может быть заподозрен при наличии сочетания изменений со стороны печени (гепатомегалия, повышение активности трансаминаз, признаки стеатоза) и нарушений липидного профиля.

Основой современной диагностики ДЛКЛ является биохимический анализ активности ЛКЛ. ЛКЛ оценивается путем определения активности фермента в культуре фибробластов, лейкоцитах периферической крови; одним из наиболее достоверных методов считается

измерение активности ЛКЛ в сухих пятнах высушенной крови на специальных диагностических фильтрах [1].

Синдром Жильбера (СЖ) — это генетически обусловленная недостаточность фермента уридинглюкуронилтрансферазы 1A1 (УГТ 1A1) в печени, приводящая к нарушению конъюгации билирубина. Заболевание проявляется повышением уровня непрямого билирубина крови, желтушностью кожи и слизистых оболочек, жалобами на боли в животе, а также диспепсией и астеновегетативным синдромом [1–3]. Характеризуется длительным волнообразным течением, обострения провоцируются рядом экзо- и эндогенных факторов; часто заболевание начинается по типу криза. СЖ встречается у европейцев с частотой от 3% до 9% [4, 5]. Распространенность мутантного гена в странах Европы достигает 35–40%, в некоторых этнических группах Африки превышает 50% [6], в азиатских странах она чуть ниже — 16–33% [7, 8]. Гомозиготными носителями являются 12% шотландцев, 16% европейцев, 12% индийцев, 8% египтян и 23% афроамериканцев [3]. Данный синдром наследуется ауто-сомно-рецессивно.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД), или ее недостаточность (энзимопения Г6ФД), является наиболее распространенной эритроцитарной ферментопатией у людей. Дефицит Г6ФД широко распространен по всему миру и особенно часто встре-

чается в Африке, на Среднем Востоке, в Азии и Средиземноморье. Вариации фермента Г6ФД имеют разные уровни активности, и это влечет за собой различные проявления на клиническом уровне [3, 4]:

- Варианты класса I встречаются крайне редко, представлены выраженной недостаточностью фермента (10-20% от нормальной активности) и хронической гемолитической анемией.

- Варианты класса II, такие как средиземноморский тип Г6ФД, широко распространенный в Италии, представляют собой еще более серьезный дефицит. Дефицит Г6ФД у людей протекает почти всегда бессимптомно. Гемолиз обусловлен — за очень редким исключением — действием провоцирующего фактора (триггера) [3, 4]. Провоцирующие факторы: употребление в пищу некоторых бобовых; прием лекарств с внутриклеточным окисляющим действием; воздействие веществ с внутриклеточным окисляющим эффектом; бактериальные и вирусные инфекции (средней степени тяжести).

Целью данного исследования было оценить особенности течения болезни накопления ЭХ у ребенка 10 лет.

Клинический случай

Пациент М., 2011 года рождения (10 лет), наблюдается в гастроэнтерологическом отделении ГАУЗ «ОДКБ» с диагнозом: «Дефицит лизосомной кислой липазы — болезнь накопления эфиров холестерина (болезнь Вольмана), тип 2. Гепатомегалия. Жировой гепатоз. Дисфункция билиарного тракта на фоне деформации желчного пузыря. Хронический активный гепатит. Сопутствующая патология: дисплазия сердца (открытое овальное окно). Синдром Жильбера. Наследственная ферментопатия эритроцитов (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). Дефицит витамина D».

Жалобы при поступлении: на сниженный аппетит, утомляемость, плохую прибавку в массе, периодическую желтушность склер.

Анамнез жизни: ребенок от третьей беременности, протекавшей на фоне токсикоза, отеков, гипертонии, анемии в I-II триместре и острое респираторное заболевание в 6 недель беременности. Роды третьи, в срок, самостоятельные, перерыв в родах — 13 лет. Масса при рождении — 3550 г, длина — 54 см. Выписан из роддома в срок в удовлетворительном состоянии. Ранее психомоторное и физическое развитие по возрасту. Грудное вскармливание — до 8 месяцев.

Семейный анамнез: у старшего брата с 18 лет появилась желтуха, гепатомегалия, в биохимическом анализе крови (БАК) — повышение уровня трансаминаз до 100 Ед/л. Периодически (1 раз в месяц) отмечаются тошнота и рвота; частые острые респираторные вирус-

ные инфекции, бронхиты с фебрильной лихорадкой.

Анамнез заболевания. Со слов матери, у ребенка в возрасте трех месяцев отмечался подъем температуры тела до 38 °С в течение трех дней без катаральных явлений. Второй эпизод лихорадки — в 6 месяцев до фебрильных цифр (38,6 °С) в течение 5 дней. Лечился амоксициллином; на 2-е сутки отмечались рвота, диарея. Препарат заменен на Сумамед; при лихорадке получал Нурофен. Температура нормализовалась на 5-е сутки приема Сумамеда.

При обследовании 23.12.2011 г. в общем анализе крови выявлена анемия: Нб — 84 г/л. С 03.01.2012 г. (на 5-е сутки) появились желтушность кожных покровов и склер, темный цвет мочи, стул светло-желтого цвета. Мама самостоятельно отменила все рекомендованные препараты.

06.01.2012 г. госпитализирован в ЦРБ с диагнозом: «Токсический гепатит. Гипохромная анемия средней степени тяжести». Анализ мочи на желчные пигменты положительный (+). В копрограмме стеркобилин положительный. На УЗИ — гепатоспленомегалия. 18.01.2012 г. переведен в педиатрическое отделение ГАУЗ ОДКБ.

Состояние средней степени тяжести. Гепатоспленомегалия: печень выступает за край реберной дуги на 6 см, селезенка — на 2 см. Анализ на гепатиты А, В, С — отрицательный. Результаты иммуноферментного анализа на цитомегаловирусную инфекцию и вирус простого герпеса отрицательные. Альфа фетопротейн — 10,1 (норма — 0-10), нейрон-специфическая энолаза — 54,4 (норма — 0-12,5), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 1364 (норма — 105-235), церулоплазмин — 0,378 (норма — 0,15-0,6) (табл. 1).

КТ органов брюшной полости: в области тонкого кишечника — участки повышенной плотности, преимущественно кольцевидной формы.

Проводилось лечение: Урсофальк, Мальтофер, L-Тироксин, фолиевая кислота, Генферон, Смекта, Аллохол, Но-шпа, Эссенциале, Гептрал в/в.

Повторно консультирован гастроэнтерологом ОДП в апреле и мае 2012 г. Сохранились умеренные явления цитолиза гепатоцитов по данным БАК. Ребенок в течение длительного времени получал терапию Урсофальком. В мае и декабре 2013 г. обследован в Российской детской клинической больнице (РДКБ) г. Москвы. При обследовании отмечалось повышение уровня трансаминаз, гиперхолестеринемия 6,71 ммоль/л (норма — 1-5,2 ммоль/л), липопротеины низкой плотности — 4,5 ммоль/л (норма до 2 ммоль/л), альфа-1-антитрипсин, церулоплазмин, глюкозотолерантный тест, иммунограмма, коагулограмма — в норме, тест на TORCH-инфекции — отрицательный, компьютерная томография органов брюшной полости выя-

вила гепатоспленомегалию и жировую дистрофию печени. По данным биопсии печени — признаки хронического гепатита, индекс гистологической активности (ИГА) по Knodell (1981) — до 6-7 баллов. Морфологические изменения характерны для болезни накопления. Гистологическое описание: «Архитектоника печени нарушена за счет выраженной дискомплексации гепатоцитов (до 40%). Гепатоциты формируют группы клеток различных размеров. В цитоплазме определяется зернистость. Ядра округлой формы. Многоядерные клеточные элементы не встречаются. В единичных гепатоцитах определяются мелкие депозиты желчного пигмента. Портальные тракты незначительно расширены, склерозированы, определяются неполные портально-портальные септы. По ходу портальных трактов слабо выраженная лимфоцитарная инфильтрация. Синусоиды сужены. Отмечается набухание купферовских клеток. Заключение: хронический гепатит, ИГА по Knodell — до 6-7 баллов».

Анализ крови на кислую липазу — 18 нМ/мг/час (норма 30-118).

Непрямая фиброэластометрия печени — результат исследования свидетельствует о стадии F0-1 METAVIR.

Биохимическое обследование:

- методом тандемной масс-спектрометрии исключены наиболее распространенные наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии, дефекты митохондриального бета-окисления;

- Gm1-ганглиозидоз исключен;
- генетический анализ в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова РАМН — обнаружено увеличение тандемных повторов (7 повторов), что приводит к снижению функциональной активности белка UDP — глюкозилтрансферазы 1, подтверждающая синдром Жильбера. При обследовании выявлено снижение уровня кислой липазы — 27 нМ/мг/час (норма — 30-118), установлен диагноз: «Дефицит лизосомальной кислой липазы — болезнь Вольмана 2-го типа».

При анализе гена *LIPA* выявлена мутация в гетерозиготном состоянии.

С сентября 2014 г. и по настоящее время ребенок наблюдается в отделении медицинской генетики ФГБУ РДКБ Москвы с диагнозом: «Дегенеративное заболевание нервной системы. Недостаточность кислой липазы — болезнь Вольмана 2-го типа. Гепатомегалия».

С 28.10.2014 г. получает патогенетическую заместительную терапию ферментным препаратом: инфузии в/в через инфузомат препарата себелипаза альфа. Доза препарата — 1 мг/кг из расчета на одну инфузию. Побочных эффектов на введение препарата не отмечалось.

Таблица 1

Параклинические данные [таблица составлена авторами] / Paraclinical data [table compiled by the authors]

	06.01.2012 г. (ЦРБ)	18.01.2012 г. (ОДКБ)	24.01.2012 г. (ОДКБ)	17.04.2013 г. (РАКБ)	06.05.2013 г. (РАКБ)
Общий анализ крови					
Гемоглобин		92 г/л	106 г/л	129	121
Лейкоциты		11,3×10 ⁹ /л	14,2×10 ⁹ /л	10,10	10,60
Скорость оседания эритроцитов		60 мм/ч	10 мм/ч	4	17
Биохимический анализ крови					
Общий белок			69 г/л	68,20	70,00
Билирубин общий	105 мкмоль/л	10,7	63,5 мкмоль/л	9,70 мкмоль/л	3,0
Билирубин связанный	50 мкмоль/л		23,7 мкмоль/л		
Билирубин свободный	55 мкмоль/л		39,9 мкмоль/л		
Аланинаминотрансфераза	460 ЕД/л	72,1 ЕД/л	556 ЕД/л	160,90	68,00
Аспартатаминотрансфераза	13,9 ЕД/л	60,2 ЕД/л	123 ЕД/л	69,60	56,00
Щелочная фосфатаза	1361,8 ЕД/л	843,9 ЕД/л	822,6 ЕД/л	237,60	206,00
Лактатдегидрогеназа		353,3 ЕД/л	1311 ЕД/л	223,70	
Гамма-глутамилтрансфераза		24 ЕД/л	110,9 ЕД/л		
Протромбиновый индекс			104 %		

С августа 2017 г. получает ферментозаместительную терапию в условиях гастроэнтерологического отделения ГАУЗ ОДКБ 1 раз в 2 недели. Последняя госпитализация в отделение педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН ФИЦ питания и биотехнологий была с 20.04.2021 по 27.04.2021 г.

Параклинические данные

Паратгормон — 31,3 пмоль/л (норма — 1,6-6,9), 25-ОН витамин D — 13,5 нг/мл (норма — 30-100).

Кальций в моче — 0,86 ммоль/л (норма — 4,1-14 ммоль/л), кальций — 0,26 ммоль/сутки.

Эластрография печени — медиана измерений эластичности печени составляет 4,5 кПа в различных участках правой доли, эластичность ее однородна, размах интерквартильных значений — 0,9 кПа. Заключение: плотность печени не изменена. Общий результат исследований с наибольшей вероятностью соответствует гистологической стадии фиброза F0.

Клиническое обследование. Состояние при поступлении средней степени тяжести. Язык чистый, розовый, влажный. Живот правильной формы, мягкий, пальпация безболезненна по всем отделам. Печень выступает на 2 см ниже края реберной дуги, край закруглен, эластичная. Селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в 1-2 дня, оформленный, акт дефекации безболезненный. Вес — 25 кг, рост — 128 см. Индекс массы тела — 15,26 кг/м².

Общий анализ мочи: эпителий плоский — 2-3 клетки в поле зрения (п/з), эритроциты измененные — 1-2 в п/з, бактерии присутствуют (+), удельный вес — 1025, pH — 5,0, эритроциты — 0-1, глюкоза — отрицательная, аскорбиновая кисло-

та — отрицательная, лейкоциты — 2-3, кетоны — отрицательные, билирубин, уробилиноген — отрицательные (табл. 2).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости — осмотрена полностью, нормальная, однородная, внутрипеченочные протоки не расширены. Толщина правой доли — 12 см, левой — 5 см, контуры четкие, ровные, структура паренхимы нормальная. Желчный пузырь: форма обычная, длина — 6,8 см, ширина — 2,2 см, стенки не утолщены, холедох не расширен. Поджелудочная железа: контуры ровные, головка — 1,4 см, тело — 0,9 см, хвост — 1,5 см, проток железы не увеличен. Заключение: увеличение правой доли печени.

Проведено лечение: диета, внутривенное капельное введение себелипазы альфа в дозе 40 мг в течение двух часов. Реакции не было.

Выводы

1. Особенностью данного клинического случая является сочетание трех ферментопатий (дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов, дефицит лизосомной кислой липазы, снижение функциональной активности белка UDP — глюкозилтрансферазы).

2. Трудностью дифференциальной диагностики в дебюте заболевания являлось преобладание неспецифических симптомов болезни: лихорадка до фебрильных цифр, рвота, диарея на фоне лекарственной терапии, желтушность кожных покров и склер, темный цвет мочи, гепатоспленомегалия.

Заключение

1. Патогенетическое лечение ДЛКЛ проводится пожизненно ферментной заместительной терапией с помощью

себелипазы альфа — рекомбинантной ЛКЛ, которая применяется с целью улучшения метаболизма липидов и уменьшения накопления ЭХ и триглицеридов у пациентов всех возрастов при ДЛКЛ.

2. Прогноз при БНЭХ зависит от возраста манифестации заболевания и выраженности клинических проявлений. Своевременная диагностика и назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяют благоприятный прогноз и улучшают качество жизни детей с БНЭХ, предотвращая развитие цирроза печени. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Лоскутова С. А., Белоусова Т. В., Никулина А. Б. Дефицит лизосомной кислой липазы: болезнь накопления эфиров холестерина у ребенка раннего возраста. Клинический случай // Медицинский совет. 2018; 2: 238-241. [Loskutova S. A., Belousova T. V., Nikulina A. B. Lysosomal acid lipase deficiency: cholesterol ester storage disease in a young child. Clinical case // Medical advice. 2018; 2: 238-241. (In Russ.)]
2. Дегтярева А. В., Пучкова А. А., Жданова С. И., Дегтярев Д. Н. Болезнь Вольмана — тяжелая младенческая форма дефицита лизосомной кислой липазы // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019; 2 (7): 42-51. DOI: 10. 24411/2308-2402-2019-12003. [Degtyareva A. V., Puchkova A. A., Zhdanova S. I., Degtyarev D. N. Wolman's disease is a severe infantile form of lysosomal acid lipase deficiency // Neonatology: news, opinions, training. 2019; 2: 42-51. (In Russ.)]
3. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Гундобина О. С., Михайлова С. В., Захарова Е. Ю., Вишнёва Е. А., Савостьянов К. В., Степанян М. Ю. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям // Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (3): 239-243. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1573.

Таблица 2

Параклинические данные [таблица составлена авторами] / Paraclinical data [table compiled by the authors]

	20.04.2021 г. (последняя госпитализация в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологий»)	25.08.2021 г. (последняя госпитализация в ОДКБ)
Общий анализ крови		
Гемоглобин	123 г/л	116 г/л
Эритроциты	4,49×10 ¹² /л	4,24×10 ¹² /л
Лейкоциты	4,61×10 ⁹ /л	3,0×10 ⁹ /л
Лимфоциты	62,8%	55%
Моноциты	8,5%	6,0%
Тромбоциты	238,3×10 ⁹ /л	170×10 ⁹ /л
Скорость оседания эритроцитов	5 мм/ч	8 мм/ч
Биохимический анализ крови		
Общий белок		76,0 г/л
Мочевина		4,9 ммоль/л
Креатинин		52,3 мкмоль/л
Билирубин общий	27,86 мкмоль/л	33,9 мкмоль/л
Билирубин связанный	1,24 мкмоль/л	
Билирубин свободный		
Аланинаминотрансфераза	66 Ед/л	75,6 Ед/л
Аспартатаминотрансфераза	53,2 Ед/л	47,8 Ед/л
Щелочная фосфатаза		384,7 Ед/л
Лактатдегидрогеназа	337 Ед/л	377,3 Ед/л
Гамма-глутамилтрансфераза	16,4 Ед/л	13,5 Ед/л
Протромбиновый индекс	102%	87%
Фибриноген	3,82 г/л	2,7 г/л
Международное нормализованное отношение	1,11	1,23
Протромбиновое время	12,1 сек	16 сек

- [Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Gundobina O. S., Mikhailova S. V., Zakharova E. Yu., Vishneva E. A., Savostyanov K. V., Stepanyan M. Yu. Lysosomal acid lipase deficiency: clinical practice guidelines for pediatric care // Pediatric pharmacology. 2016; 13 (3): 239-243. (In Russ.)]
4. Акперова Г. А. Диагностика клинического полиморфизма дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у больных с гипербилирубинемией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 60 (3): 67-70. [Akperova G. A. Diagnosis of the clinical polymorphism of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in patients with hyperbilirubinemia // Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2015; 60 (3): 67-70. (In Russ.)]
5. Егорова И. Э., Бахтаирова В. И. Первичные энзимопатии: биохимические основы патогенеза, клинические проявления, диагностика: учебное пособие для студентов. ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра химии и биохимии. Иркутск: ИГМУ, 2018. 67 с. [Egorova I. E., Bakhtairova V. I. Primary enzymopathies: biochemical bases of pathogenesis, clinical manifestations, diagnostics: textbook for students 2018. (In Russ.)]
- Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Савельева Елена Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; seva-610@mail.ru

Пахомов Антон Павлович, клинический ординатор, ассистент кафедры поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; anpakhomov@bk.ru

Вялькова Альбина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; k_pediatr@orgmu.ru

Тырсин Вячеслав Владимирович, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации Государственного автономного учреждения здравоохранения Областная детская клиническая больница; 460014, Россия, Оренбург, ул. Рыбаковская, 3; tyrsin_vyacheslav@mail.ru

Зорин Игорь Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учрежде-

ния высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; zorin2000@yandex.ru

Азарова Ева Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; azarowa@mail.ru

Мещерякова Анастасия Игоревна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; anamedpred@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Savelieva, MD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; seva-610@mail.ru

Anton P. Pakhomov, clinical resident, assistant of the Department of Polyclinic Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; anpakhomov@bk.ru

Albina A. Vyalkova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; k_pediatr@orgmu.ru

Vyacheslav V. Tyrsin, anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the State Autonomous Healthcare Institution Regional Children's Clinical Hospital; 460014, Russia, Orenburg, Rybakovskaya str., 3; tyrsin_vyacheslav@mail.ru

Igor V. Zorin, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; zorin2000@yandex.ru

Eva V. Azarova, MD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; azarowa@mail.ru

Anasasiya I. Meshcheryakova, MD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; anamedpred@mail.ru

Поступила/Received 25.07.2022

Принята в печать/Accepted 12.08.2022

Особенности и преимущества применения современных форм антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими свойствами

А. Л. Вёрткин, *elibrary.ru* SPIN: 9605-9117, ORCID: 0000-0001-8975-8608, *kafedrakf@mail.ru*

М. М. Шамуилова, *kafedrakf@mail.ru*

Г. Ю. Кнорринг, ORCID: 0000-0003-4391-2889, *knorring@mail.ru*

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. Антибиотики остаются одним из самых востребованных классов лекарственных препаратов, применяемых современной медициной. Высокая медицинская и социальная значимость инфекций, их склонность к эпидемическому распространению предъявляют высокие требования к эффективности и безопасности антибактериальной терапии. Ограничения в разработке новых антибиотиков, возникновение новых инфекционных вспышек и нарастающая проблема антибиотикорезистентности делают актуальными вопросы оптимизации режимов дозирования и применения антибактериальных препаратов. В статье рассматриваются возможности и эффективность применения современных форм антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими свойствами. Существовавшее во врачебной среде в течение долгого времени мнение о большей эффективности парентеральных форм антимикробных препаратов в последнее время опровергнуто. Предложенная в начале XXI века инновационная технология создания диспергируемых таблеток доказала сопоставимость как терапевтических концентраций антибиотика при использовании диспергируемых и парентеральных форм введения, так и клинической эффективности их применения. Технология изготовления диспергируемых форм состоит в том, что таблетка формируется из множества микросфер, состоящих из наполнителя и действующего вещества, что создает условия для защиты микросфер от влияния кислой среды желудка и обеспечивает высвобождение активного ингредиента при воздействии бикарбонатов в кишечнике, т. е. в зоне максимального всасывания антибиотика. Все это способствует более высокой биодоступности препарата по сравнению с таблетированными формами, а также обеспечивает более равномерное дозирование и, как следствие, предсказуемость фармакокинетики. Эта лекарственная форма отличается от традиционных пероральных лекарственных форм более высокой биодоступностью действующих веществ, сопоставимой с инъекционными препаратами, а также рядом преимуществ, улучшающих комплаенс. Улучшенный фармакокинетический профиль данных форм антибиотиков призван обеспечивать более высокую клиническую эффективность и переносимость, а также способствовать снижению антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикорезистентность, диспергируемые формы, амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, азитромицин, доксициклин.

Для цитирования: Вёрткин А. Л., Шамуилова М. М., Кнорринг Г. Ю. Особенности и преимущества применения современных форм антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими свойствами // Лечащий Врач. 2022; 9 (25): 61-64. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.011

Features and benefits of using new forms of antibiotics with improved pharmacokinetic properties

Arkady L. Vertkin, *elibrary.ru* SPIN: 9605-9117, ORCID: 0000-0001-8975-8608, *kafedrakf@mail.ru*

Marina M. Shamuilova, *kafedrakf@mail.ru*

German Yu. Knorring, ORCID: 0000-0003-4391-2889, *knorring@mail.ru*

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. Antibiotics remain one of the most popular classes of drugs used in modern medicine. The high medical and social significance of infections, their tendency to epidemic spread, places high demands on the effectiveness and safety of antibiotic therapy. Limitations in the development of new antibiotics, the emergence of new infectious outbreaks, and the growing problem of antibiotic resistance make the optimization of dosing regimens and the use of antibacterial drugs relevant. The article considers the possibilities and effectiveness of the use of modern forms of antibiotics with improved pharmacokinetic properties. The opinion that existed in the medical environment for a long time about the greater effectiveness of parenteral forms of antimicrobial drugs has recently been refuted. The innovative technology

for creating dispersible tablets proposed at the beginning of the 21st century proved the comparability of both therapeutic concentrations of an antibiotic when using dispersible forms of an antibiotic and parenteral forms of administration, and the clinical effectiveness of their use. The manufacturing technology of dispersible forms consists in the fact that the tablet is formed from a plurality of microspheres consisting of a filler and an active substance, which creates conditions for protecting the microspheres from the influence of the acidic environment of the stomach and ensures the release of the active substance when exposed to bicarbonates in the intestine, i.e. in the zone of maximum antibiotic absorption. All this contributes to a higher bioavailability of the drug compared to tablet forms, and also provides more uniform dosing and, as a result, predictability of pharmacokinetics. This dosage form differs from traditional oral dosage forms in higher bioavailability of active substances, comparable to injectables, as well as a number of advantages that improve compliance. The improved pharmacokinetic profile of these forms of antibiotics is intended to provide higher clinical efficacy and tolerability and help reduce antibiotic resistance.

Keywords: antibiotics, antibiotic resistance, dispersible forms, amoxicillin, amoxicillin + clavulanic acid, azithromycin, doxycycline.

For citation: Vertkin A. L., Shamuilova M. M., Knorring G. Yu. Features and benefits of using new forms of antibiotics with improved pharmacokinetic properties // *Lechaschi Vrach. 2022; 9 (25): 61-64.* DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.011

Антибиотики остаются одним из самых применяемых классов лекарственных средств, что связано с неизменно важной глобальной проблемой инфекционных заболеваний [1]. В развитых странах инфекции входят в первую пятерку причин смерти, а в развивающихся — являются основной причиной смертности [2]. Даже текущая пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ), продемонстрировавшая важность серьезного отношения к вопросам заболеваний ЛОР-органов и всей дыхательной системы, привела к повышению потребления антибиотиков при присоединении бактериальных осложнений [3, 4]. Высокая медицинская и социальная значимость инфекций, склонность к эпидемическому распространению предъявляют высокие требования к эффективности и безопасности антибактериальной терапии.

Несмотря на текущую пандемию НКИ COVID-19, внебольничные инфекции дыхательных путей невирусной этиологии признаются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями, оставаясь одной из ведущих причин смерти в современном обществе [2, 5]. Известно, что инфекции дыхательных путей (ИДП) являются основным показанием к назначению антибиотиков: 70% выписываемых антибактериальных препаратов расходуется на лечение именно ИДП. Активное применение антибиотиков привело к значительному снижению смертности от инфекционных заболеваний и ИДП в частности. Однако необоснованное и широкое использование антибиотиков приводит к селекции и распространению антибиотикорезистентных потенциальных возбудителей респираторных инфекций, являющихся в настоящее время одной из ключевых проблем мирового здравоохранения, влекущей за собой увеличение продолжительности пребывания больного в стационаре, рост прямых и косвенных затрат на лечение и повышение смертности [6]. Так, например, внебольничная пневмония (ВП), занимающая основное место в структуре всех ИДП, несмотря на успехи медицины, остается ведущей инфекционной причиной смерти, унося ежегодно больше жизней, чем туберкулез, менингит, СПИД и инфекционный эндокардит, вместе взятые [7]. При этом кумулятивная госпитальная летальность в терапевтических отделениях и отделениях интенсивной терапии в начале 1950-х годов и спустя 50 лет оказывается сходной (13% и 14% соответственно) [8]. Свой вклад, помимо старения населения и утяжеления течения заболеваний, вносит и рост числа антибиотикорезистентных штаммов основных возбудителей ВП [9].

Таким образом, наряду с разработкой новых противомикробных препаратов, необходимо совершенствование подходов применения антибиотиков, в числе которых ключевыми являются меры по предупреждению/ограничению распространения и циркуляции возбудителей с антибиотикорезистентностью и оптимизация схем лечения, обеспечива-

ющих снижение риска развития резистентности патогенных микроорганизмов к противомикробным препаратам [10, 11].

Современные формы введения антибиотиков

Подходы к выбору конкретного антимикробного средства достаточно хорошо освещены в современной литературе, эти рекомендации регулярно обновляются, что также обеспечивает актуальность применения того или иного антибиотика в соответствии с уровнем резистентности к потенциальным возбудителям [12-15]. При этом выбор лекарственной формы становится одним из инструментов повышения эффективности терапии, улучшения комплаенса и в целом — увеличения результативности лечения как конкретного пациента, так и для системы здравоохранения в целом [10, 16].

Очевидно, что пероральный прием лекарств технически проще, чем парентеральные способы введения. Существовавшее во врачебной среде в течение довольно долгого времени мнение о большей эффективности парентеральных форм антимикробных препаратов в последнее время опровергнуто результатами исследований и опытом применения современных лекарственных форм [10]. Предложенная в начале XXI века инновационная технология создания диспергируемых таблеток доказала сопоставимость терапевтических концентраций антибиотика как при использовании его диспергируемых форм, так и парентеральных форм введения, а также клиническую эффективность их применения [16-18].

Технология изготовления диспергируемых форм заключается в том, что таблетка формируется из множества микросфер, состоящих из наполнителя и действующего вещества, что создает условия для защиты микросфер от влияния кислой среды желудка и обеспечивает высвобождение активного ингредиента при воздействии бикарбонатов в кишечнике, т. е. в зоне максимального всасывания антибиотика. Все это способствует более высокой биодоступности препарата по сравнению с таблетированными формами, а также обеспечивает более равномерное дозирование и, как следствие, предсказуемость фармакокинетики [12, 16]. Данная лекарственная форма в течение короткого времени образует в водной среде дисперсную взвесь частиц (суспензию) с быстрым и равномерным высвобождением действующего вещества.

Следует отметить, что диспергируемые таблетки в целом имеют более стабильную кинетику растворения и меньшую зависимость от pH среды по сравнению с традиционными формами [10, 12]. Диспергируемая таблетка начинает распадаться на микросферы либо при ее диспергировании, либо под воздействием кислого содержимого желудка в течение примерно 10-30 секунд, причем микросферы высвобождаются быстро и равномерно [10, 17]. Отсроченное по времени попадание воды в каждую микрочастицу замедляет высвобождение действующего вещества в желудке, поэтому микросферы позволяют

доставить антибиотик в зону «окна абсорбции» — верхние отделы ЖКТ (двенадцатиперстную кишку и верхний отдел тощей кишки), щелочная среда которых способствует высвобождению действующего вещества из микросфер. Таким образом, оно высвобождается только в зоне максимальной абсорбции, а более полное и предсказуемое его всасывание приводит к минимизации остаточной концентрации в кишечнике. Это гарантирует высокую биодоступность препарата независимо от способа приема таблетки и обеспечивает как высокую эффективность, так и благоприятный профиль безопасности антибиотика вследствие минимального влияния на микрофлору ЖКТ и уменьшения раздражающего действия на слизистую оболочку кишечника [10, 16, 17].

Более высокая клиническая эффективность диспергируемых форм антибиотиков отмечена при лечении различной патологии как во взрослой, так и в детской практике. Так, в сравнительных исследованиях выявлена более выраженная динамика разрешения клинических симптомов при лечении бактериального синусита у детей амоксициллином/клавуланатом в диспергируемых таблетках по сравнению с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой [19]; динамика симптомов острого стрептококкового тонзиллита у взрослых при лечении амоксициллином в диспергируемых таблетках по сравнению с другими твердыми пероральными лекарственными формами амоксициллина [20]; при лечении инфекций верхних дыхательных путей у взрослых доксициклином [21].

Подтвержденная высокая клиническая эффективность антибактериальных препаратов в диспергируемых таблетках позволила экспертам рекомендовать их предпочтительное использование при лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей, в том числе ВП [22, 23].

Также немаловажным достоинством этой формы введения является возможность использования у пациентов с нарушениями глотания. Это довольно широкая аудитория, которая включает больных разного возраста и состояния. Среди причин, приводящих к нарушениям глотания, первое место занимает механическая обструкция пищевода или нарушение функционирования нервно-мышечного аппарата, принимающего участие в акте глотания, из-за последствий перенесенного инсульта, прогрессирующих неврологических заболеваний, онкологии, заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной системы и т. д. [24]. Безусловно перспективной эта форма признается и в детской практике, где одной из самых частых и удобных форм является суспензия. Однако приготовление суспензий с использованием мерных ложек и тому подобных приспособлений несет риск неверного дозирования, что в педиатрической практике недопустимо [25]. Проведенные в США исследования показали, что родители допускают ошибки при дозировании суспензий в лечении детей в 84,4% случаев, и даже в условиях стационара, где всегда доступна консультация специалиста, такие ошибки были выявлены в 41,1% случаев [25, 26]. При использовании диспергируемой формы такая проблема нивелируется, так как одна таблетка равна одной дозе суспензии.

Заключение

На российском рынке антибиотиков в форме диспергируемых таблеток представлены, в частности, линейкой антибиотиков «Экспресс» (ГК «Фармстандарт»), которая включает в себя препараты Амоксициллин Экспресс, Амоксициллин + Клавулановая кислота Экспресс, Цефиксим Экспресс, Доксициклин Экспресс и Азитромицин Экспресс. Технология создания диспергируемых таблеток обеспечивает быстрый надежный эффект и ряд дополнительных свойств.

Среди них выделяют:

• *фармакокинетические преимущества перед традиционной формой:*

- ▶ стабильные и предсказуемые показатели всасывания;
- ▶ большая зона всасывания, обеспечивающая равномерное нарастание концентрации в крови;
- ▶ минимальное воздействие на микрофлору кишечника и низкий риск развития побочных эффектов;

• *более высокая клиническая эффективность:*

- ▶ достоверно большая скорость разрешения клинических симптомов при лечении респираторной патологии у взрослых и детей, нормализации лабораторных показателей [19–22];

• *благоприятный профиль переносимости.*

- ▶ низкая частота развития нежелательных явлений, в том числе со стороны ЖКТ (например, при лечении синусита у детей амоксициллином/клавуланатом в диспергируемых таблетках по сравнению с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой [20]);

- ▶ меньшие остаточные количества антибиотика и клавулановой кислоты в кишечнике могут способствовать снижению частоты развития диареи [10];

• *удобство применения (повышение комплаенса):*

- ▶ диспергируемые таблетки удобны тем, что их можно принять в виде суспензии, нет необходимости в глотании крупных таблеток целиком [17];

- ▶ возможно применение у пациентов с дисфагией [24];

- ▶ снижается риск ошибок при дозировании по сравнению с пероральными суспензиями, фактически диспергируемая таблетка — это одна доза суспензии [19];

- ▶ удобство применения в педиатрической практике [17, 19, 25, 26].

Таким образом, применение антибиотиков в диспергируемых таблетках может повысить эффективность терапии, способствовать сдерживанию развития антибиотикорезистентности за счет высокой результативности лечения, улучшать переносимость и удобство проводимой терапии для пациентов различных возрастных групп и при широкой палитре патологических состояний. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Lim S. S., Vos T., Flaxman A. D., et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. 2013; 80: 2224–2260. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
2. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. 2013; 380: 2095–2128.
3. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet. 2020; 395 (10229): 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
4. Fleming-Dutra K. E., Hersh A. L., Shapiro D. J., et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010–2011 // JAMA. 2016; 315: 1864–1873. DOI: 10.1001/jama.2016.4151.
5. Harbarth S., Balkhy H. H., Goossens H., et al. Antimicrobial resistance: one world, one fight! // Antimicrob Resist Infect Control. 2015; 4: 49.
6. Hoyert D. L., Xu J. Death: preliminary data for 2011 // Natl Vital Stat Rep. 2012; 61: 1–51.
7. Ewig S., Birkner N., Strauss R., et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality // Thorax. 2009; 64: 1062–1069.
8. Верткин А. Л., Прохорович Е. А., Намазова Л. С. с соавт. Оптимизация эмпирической терапии внебольничной пневмонии у больных пожилого и старческого возраста // ПМЖ. 2002; 16: 708–712.

- [Vertkin A. L., Prokhorovich E. A., Namazova L. S. et al. Optimization of empiric therapy for community-acquired pneumonia in elderly and senile patients // *Russkiy meditsinskiy zhurnal* (Russian Medical Journal). 2002; 16: 708-712. (In Russ.)]
9. Зырянов С. К., Байбулатова Е. А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии // *Антибиотики и химиотерапия*. 2019, 64; 81-91. [Zyryanov S. K., Baybulatova E. A. The use of new dosage forms of antibiotics as a way to improve the effectiveness and safety of antibiotic therapy // *Antibiotics and chemotherapy*. 2019, 64; 81-91. (In Russ.)]
 10. Кнорринг Г. Ю., Стернин Ю. И., Минаев С. В., Новожилов А. А. Интенсификация антибактериальной терапии при гнойно-воспалительных заболеваниях // *Военно-медицинский журнал*. 2008; 329 (10): 35-41. [Knorring G. Yu., Sternin Yu. I., Minaev S. V., Novozhilov A. A. Intensification of antibiotic therapy for pyoinflammatory diseases // *Voenno-meditsinskii zhurnal*. 2008; 329 (10): 35-41. (In Russ.)]
 11. Сидоренко С. В., Яковлев С. В., Спичак Т. В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации // *Педиатрия* (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 1: 17-25. [Sidorenko S. V., Yakovlev S. V., Spichak T. V. et al. Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial drugs in outpatient practice. Eurasian clinical guidelines. 2016 // *Pediatrics* (Suppl. Consilium Medicum). 2017; 1: 17-25. (In Russ.)]
 12. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. № 2045-р. [Strategiya preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnoy rezistentnosti v Rossiyskoy Federatsii na period do 2030 goda. Rasporyazhenie Pravitelstva Rossiyskoy Federatsii ot 25 sentyabrya 2017 g. № 2045-r. (In Russ.)]
 13. Методические рекомендации по рациональной антибиотикотерапии при инфекционных заболеваниях / Под ред. Драпкиной О. М., Авдеева С. Н., Яковлева С. В. М.: Видокс, 2019. 56 с. [Guidelines for rational antibiotic therapy for infectious diseases. Ed. Drapkina O. M., Avdeev S. N., Yakovlev S. V. Moscow, 2019. 56 c.]
 14. Kraus E. M., Pelz S., Szecsenyi J., Laux G. Antibiotic prescribing for acute lower respiratory tract infections (LRTI) – guideline adherence in the German primary care setting: An analysis of routine data // *PLoS One*. 2017; 12 (3): e0174584. DOI: 10.1371/journal.pone.0174584.
 15. Суханов Д. С., Марьюшкина В. С., Азовцев Д. Ю. Современные особенности терапии острых бронхитов. Эффект и преимущества диспергируемой формы антибактериальных препаратов // *Лечащий Врач*. 2022; 3 (25): 70-75. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.011. [Sukhanov D. S., Maryushkina V. S., Azovtsev D. Yu. Modern features of acute bronchitis therapy. The effect and advantages of the dispersible form of antibacterial drugs // *The Lechaschi Vrach Journal*. 2022; 3 (25): 70-75. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.011.
 16. Таточенко В. К. Антибиотики в лекарственной форме солютаб // *Современная педиатрия*. 2012; 2 (42): 69-72. [Tatochenko V. K. Antibiotics in solutab dosage form // *Modern pediatrics*. 2012; 2 (42): 69-72. (In Russ.)]
 17. Wang C. Y., Lu C. Y., Hsieh Y. C. et al. Intramuscular ceftriaxone in comparison with oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute otitis media in infants and children // *J Microbiol Immunol Infect*. 2004; 37 (1): 57-62.
 18. Rimoin A. W., Hoff N. A., Fischer Walker C. L. et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily amoxicillin versus intramuscular benzathine penicillin G in low-resource settings: a randomized controlled trial // *Clin Pediatr*. (Phila). 2011; 50 (6): 535-542.
 19. Карпов О. И. Путь повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей // *Детские инфекции*. 2006; 3: 52-56. [Karpov O. I. A way to improve the efficacy and tolerability of antibiotic therapy for sinusitis in children // *Children's infections* 2006; 3: 52-56. (In Russ.)]
 20. Белоусов Ю. Б., Данилов А. Н., Зырянов С. К. Рациональная терапия острого тонзиллита: все ли препараты амоксициллина одинаковы? // *Consilium Medicum*. 2010; 4: 5-11. [Belousov Yu. B., Danilov A. N., Zyryanov S. K. Rational therapy of acute tonsillitis: are all amoxicillin preparations the same? // *Consilium Medicum*. 2010; 4: 5-11. (In Russ.)]
 21. Переверзев А. П., Переверзева А. С., Ковалева Г. П., Остроумова О. Д. Лечение инфекций верхних дыхательных путей: роль доксициклина // *Медицинский алфавит*. 2021; (23): 29–36. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-23-29-36 [Pereverzev A. P., Pereverzeva A. S., Kovaleva G. P., Ostroumova O. D. Treatment of upper respiratory tract infections: the role of doxycycline // *Medical alphabet*. 2021; (23): 29–36. (In Russ.)] DOI: 10.33667/2078-5631-2021-23-29-36.
 22. Козлов Р. С., Зайцев А. А. Эффективность диспергируемых таблеток амоксициллина в лечении острых бактериальных инфекций нижних дыхательных путей // *Лечащий Врач*. 2017; 10: 12015. [Kozlov R. S., Zaytsev A. A. Efficacy of amoxicillin dispersible tablets in the treatment of acute bacterial infections of the lower respiratory tract // *Lechaschi Vrach Journal*. 2017; 10: 12015. (In Russ.)]
 23. Qazi S. Management for Pneumonia in Developing Countries, WHO, Geneva, June 2013.
 24. Овчинников А. Ю., Эдже М. А., Щербаков А. Ю. Оптимизация антибактериальной терапии при лечении больных острым бактериальным риносинуситом // *Терапия*. 2016; 6 (10): 64–67. [Ovchinnikov A. Yu., Edzhe M. A., Shcherbakov A. Yu. Optimization of antibacterial therapy in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis // *Therapy*. 2016; 6 (10): 64-67. (In Russ.)]
 25. Yin H. S., Parker R. M., Sanders L. M. et al. Liquid medication errors and dosing tools: a randomized controlled experiment // *Pediatrics*. October 2016; 138 (4).
 26. Yin H. S., Dreyer B. P., Moreira H. A., van Schaick L., Rodriguez L. et al. Liquid medication dosing errors in children; role of provider counseling strategies // *Acad Pediatr*. 2014; 14 (3): 262-270.

Сведения об авторах:

Вёрткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; kafedrakf@mail.ru

Шамуилова Марина Мириковна, д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; kafedrakf@mail.ru

Кнорринг Герман Юрьевич, к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; knorring@mail.ru

Information about the authors:

Arkady L. Vertkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine 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; kafedrakf@mail.ru

Marina M. Shamuilova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine 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; kafedrakf@mail.ru

German Yu. Knorring, MD, Associate Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine 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; knorring@mail.ru

Поступила/Received 06.09.2022

Принята в печать/Accepted 08.09.2022

Антибиотики с улучшенными фармакокинетическими свойствами в форме диспергируемых таблеток^{1*}

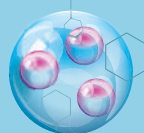
АНТИБИОТИКИ ЛИНЕЙКИ «ЭКСПРЕСС»

Форма диспергируемых таблеток¹

БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

- Минимальное воздействие на микрофлору кишечника
- Снижен риск побочных реакций со стороны ЖКТ
- Хорошая переносимость лечения

Действующее вещество



Вспомогательные наполнители

Микрочастицы



ВЫСОКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- Эффективность антимикробных препаратов в форме диспергируемых таблеток при нетяжелых формах заболевания сопоставима с эффективностью внутримышечных инъекций²



УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ

- Может применяться у пациентов с затрудненным глотанием
- Способствует снижению риска ошибок дозирования у детей по сравнению с суспензиями
- Обеспечивает повышение приверженности терапии

Способ применения³⁻⁷:



Таблетку проглотить, запивая стаканом воды^{4,5,7}

ИЛИ



Растворить таблетку в воде



Тщательно размешать перед употреблением



Принять сразу после приготовления

*по сравнению с другими пероральными формами; 1. С. К. Зырянов, Е. А. Байбулатова «Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии»; 2. С.В. Яковлев, Е.В. Довгань «Аспекты эффективности антибиотиков» - Справочник поликлинического врача №6 2014. 3. Инструкция по применению Амоксициллин Экспресс; 4. Инструкция по применению Амоксициллин+Клавулановая кислота Экспресс; 5. Инструкция по медицинскому применению Цефиксим Экспресс; 6. Инструкция по медицинскому применению Доксициклин Экспресс; 7. Инструкция по медицинскому применению Азитромицин Экспресс. Информация предназначена для специалистов здравоохранения

Препараты витамина D: от действующего начала к терапевтическим эффектам

А. С. Духанин, ORCID: 0000-0003-2433-7727, das03@rambler.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме. В обзоре литературы представлены актуальные данные о происхождении и источниках промышленного производства витамина D, описаны особенности метаболизма, биологические и фармакологические свойства различных витаминеров витамина D. Витамеры витамина D – это группы структурно аналогичных молекул, различающихся наличием определенных функциональных групп и биологической активностью. Подробно рассмотрена роль мицеллообразования в механизмах абсорбции и усвоения колекальциферола; обоснованы фармацевтические технологии, которые позволяют повысить его биодоступность. В зависимости от лекарственной формы и времени появления в РФ предложено разделить лекарственные препараты витамина D на три поколения. Первое поколение – препараты рыбьего жира; второе – витамин D в масляном растворе; третье – витамин D в составе водного раствора мицелл. Препараты третьего, последнего поколения на данный момент являются самыми современными, так как нивелируют недостатки предыдущих двух поколений (рыбьего жира и масляного раствора) и обладают главным преимуществом – высокой биодоступностью вне зависимости от наличия у пациента заболеваний желудочно-кишечного тракта и состава сопутствующей пищи (за счет содержания готовых мицелл). Обобщены показания к применению препаратов витамина D для лечения, профилактики и поддержания целевого уровня витамина D у детей и взрослых в зависимости от действующего вещества (колекальциферол, эргокальциферол) и его лекарственной формы (капли, таблетки, капсулы).

Ключевые слова: колекальциферол, метаболиты витамина D, лекарственные формы, солюбилизация, мицеллообразование.

Для цитирования: Духанин А. С. Препараты витамина D: от действующего начала к терапевтическим эффектам // Лечащий Врач. 2022; 9 (25): 66-71. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.001

Vitamin D drug formulation: from active substance to therapeutic effects

Aleksandr S. Dukhanin, ORCID: 0000-0003-2433-7727, das03@rambler.ru

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Abstract. The literature review presents current data on the origin and sources of industrial production of vitamin D, and describes the features of metabolism, biological and pharmacological properties of various vitamin D vitamers. Vitamin D vitamers are groups of structurally similar molecules that differ in the presence of certain functional groups and biological activity. The role of micellization in the mechanisms of absorption and assimilation of cholecalciferol is considered in detail; justified pharmaceutical technologies that improve its bioavailability. Depending on the dosage form and time of appearance in the Russian Federation, it is proposed to classify vitamin D drugs in the Russian Federation into three generations. First generation – fish oil preparations; second-generation drugs – vitamin D in an oil solution; the third generation – vitamin D as part of an aqueous solution of micelles. Preparations of the 3rd last generation, at the moment, are the most modern, as they level out the shortcomings of the previous two generations (fish oil and oil solution), and have the main advantage – high bioavailability, regardless of the patient's gastrointestinal diseases and the composition of the accompanying food (due to the content of finished micelles). The indications for the use of vitamin D preparations for the treatment, prevention and maintenance of the target level of vitamin D in children and adults are summarized, depending on the active substance (cholecalciferol, ergocalciferol) and its dosage form (drops, tablets, capsules).

Keywords: cholecalciferol, vitamin D metabolites, dosage forms, solubilization, micellization.

For citation: Dukhanin A. S. Vitamin D drug formulation: from active substance to therapeutic effects // Lechaschi Vrach. 2022; 9 (25): 66-71. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.001

2022 год ознаменовался 100-летним юбилеем открытия витамина D. Американский ученый-физиолог Элмер Вернер Макколлум в 1922 г. в лабораторном эксперименте на животных доказал, что рыбий жир, помимо открытого им же в 1913 г. витамина А, содержит вещество, которое предотвращает развитие рахита, и обозначил его как витамин D [1].

Дальнейшие исследования позволили установить состав и физико-химические свойства различных форм витамина D, определить пути его метаболизма и механизмы действия, а также выявить широкий спектр его биологических эффектов, плейотропный характер и роль дефицита витамина D в развитии целого ряда патологических состояний и заболеваний.

Пул витамина D в организме человека формируется из двух источников – 20% поступает алиментарным путем, 80% синтезируется в кератиноцитах кожи под воздействием ультрафиолетового света с длиной волны 290–350 нм. Витамин D, поступающий из пищевых источников, как правило, представлен двумя молекулами – эргокальциферолом (преимущественно из пищи растительного происхождения) и колекальциферолом (преимущественно из пищи животного происхождения). Эндогенный синтез в кератиноцитах кожи приводит к образованию колекальциферола из 7-дегидрохолестерина путем изомеризации под действием УФ-излучения и температуры тела. Важно отметить, что как колекальци-

Таблица 1

Метаболиты витамина D ₃ [5] / Vitamin D ₃ metabolites [5]		
Предшественник	7-дегидрохолестерин	Провитамин D
Изомер, образующийся в результате облучения УФ-светом	Превитамин D ₃	Превитамин D
Изомер, образующийся в результате температурной реакции	Витамин D ₃ (колекальциферол)	Витамин D
Основная циркулирующая форма	25(OH)D ₃ (25-гидроксивитамин D ₃ , или 25-гидроксиколекальциферол)	25(OH)D (25-гидроксивитамин D, или кальцитриол)
Активная форма	1α,25(OH) ₂ D ₃ (1α,25-дигидроксивитамин D ₃ , или 1α,25-дигидроксиколекальциферол)	1α,25(OH) ₂ D (1,25-дигидроксивитамин D, или кальцитриол)

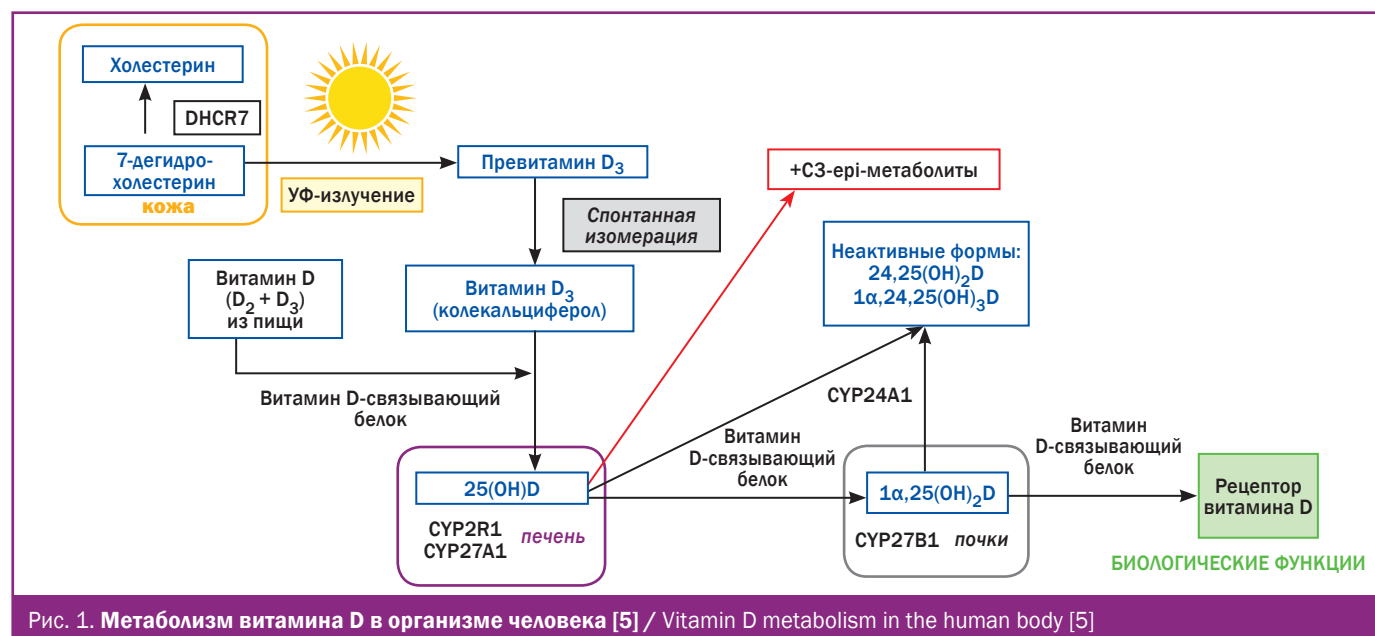
ферол, так и эргокальциферол биологически инертны [2].

Для активации и превращения в активную форму D-гормона [1,25(OH)₂D] в организме колекальциферол должен пройти два последовательных этапа метаболических превращений в виде реакций гидроксилирования (рис. 1). Результатом первого этапа гидроксилирования, который происходит в печени, является образование 25-гидроксивитамина D [25(OH)D], также известного как кальцитриол [3]. Второй этап превращения нативного витамина D происходит преимущественно в почках с участием фермента CYP27B1 (1α-гидроксилазы), результатом чего является синтез физиологически активного D-гормона, 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)₂D], или кальцитриола [4].

Сывороточный уровень кальцитриола преимущественно зависит от

активности изоформы цитохрома P450 (CYP27B1) в почках, которая находится под контролем паратиреоидного гормона (ПТГ), а также жестко регулируется отрицательной обратной связью. Последняя замыкается ингибированием CYP27B1 высокими концентрациями самого кальцитриола и фактора роста фибробластов 23 (FGF23). Фермент CYP24A1 (24-гидроксилаза) превращает 25(OH)D и 1,25(OH)₂D в не обладающие биологической активностью метаболиты, выводимые из организма с желчью. Процесс 24-гидроксилирования регулируется реципрокно 1α-гидроксилированию [5].

Таким образом, понятие «витамин D» объединяет группу структурно аналогичных молекул (витаминов), различающихся наличием определенных функциональных групп и биологической активностью (табл. 1). Помимо



вышеуказанных витаминер витамина D были синтезированы альфакальцидол и эльдекальцитол, которые, наряду с эргокальциферолом, колекальциферолом, кальцитриолом и кальцитриолом, используются для лечения дефицита витамина D.

Плейотропность действия витамина D и его роль в развитии широкого круга патологических состояний определяют интерес научного сообщества к проблеме дефицита и недостаточности витамина D.

Дефицит и недостаточность витамина D являются широко распространенными состояниями на глобальном уровне: так, дефицитом витамина D (уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл) в США страдает 24% взрослого населения, в Канаде – 37%, в Европе – 40%. В некоторых странах Индо-Тихоокеанского региона и Африки (Индия, Пакистан, Тунис) распространенность тяжелого дефицита витамина D (уровень 25(OH)D менее 12 нг/мл) составляет 20% среди населения [6]. В России распространенность дефицита и недостаточности витамина D также высока: в нескольких эпидемиологических исследованиях 2012-2018 гг. продемонстрировано, что распространенность дефицита витамина D у взрослых составляла 64,5-94% популяции в зависимости от региона [7, 8]. Многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации, проведенное в 2020 г. в 10 регионах РФ, показало, что 72% обследованных имеют статус дефицита и недостаточности витамина D (39% – дефицит, 33% – недостаточность) [9].

Схемы лечения, поддерживающей терапии и профилактики дефицита и недостаточности витамина D у детей и взрослых разработаны и внедрены в клиническую практику. Для лечения и профилактики дефицита витамина D рекомендуется использовать колекальциферол у детей, а у взрослых – колекальциферол для лечения и колекальциферол или эргокальциферол – для профилактики [5, 10, 11]. В РФ зарегистрированы преимущественно препараты колекальциферола (16 препаратов колекальциферола и лишь один – эргокальциферол) [12]. Традиционно действующее вещество лекарственных препаратов витамина D₃ обозначается как колекальциферол, в то время как в транскрипции БАД используется термин «холекальциферол» [13].

Колекальциферол демонстрирует сравнительно большую эффективность в отношении поддержания стабильной концентрации 25(OH)D при длительном приеме по сравнению с эргокальциферолом (витамином D₂) – формой витамина D растительного происхождения, в связи с чем для коррекции статуса витамина D рациональнее использовать именно колекальциферол, а не эргокальциферол.

Назначение активных метаболитов витамина D и их аналогов (альфакальцидол, кальцитриол, парикальцитол) рекомендовано пациентам с установленным нарушением метаболизма витамина D по абсолютным и относительным показаниям. При этом следует учитывать, что:

- они замещают только гиперкальциемическое действие витамина D;
- не влияют на коррекцию уровней 25(OH)D₃ в крови;
- практически не участвуют в плейотропных (внекостных) эффектах;
- назначаются только под врачебным контролем уровней кальция в крови и моче ввиду потенциальной возможности развития гиперкальциемии/гиперкальциурии [14].

Зарегистрированные препараты витамина D₃ содержат субстанцию колекальциферола фармацевтического качества, полученную промышленным способом. В рамках современного процесса промышленного производства колекальциферол получают путем УФ-облучения 7-дегидрохлестерина, который, в свою очередь, синтезируют из холестерина в ходе нескольких химических реакций. Исходный субстрат – холестерин животного происхождения, который в промышленных масштабах получают из шерстяного жира овец. Состриженную с овец шерсть отмывают, получая смесь жиров, включая до 15% холестерина, которая служит источником для экстракции холестерина в химически чистом виде. Таким образом, основным промышленным источником витамина D

является холестерин животного происхождения. Колекальциферол, содержащийся в лекарственных препаратах, идентичен тому, что образуется в коже, но при этом он лучше поддается количественному анализу [15].

Эффективность терапии препаратами витамина D в значительной мере определяется биодоступностью действующего вещества из лекарственной формы, которая, в свою очередь, зависит от физико-химических параметров активной субстанции (D₂, D₃, 25(OH)D₃). К таким физико-химическим параметрам относятся растворимость в воде и коэффициент растворимости в липидах, выражаемые как logS и logP (табл. 2).

Для колекальциферола характерны максимально выраженные гидрофобные свойства, в то время как липофильность кальцитриола проявляется в существенно меньшей степени (на 1-2 порядка, т. е. в 10-100 раз меньше). 25(OH)D₃ по данным показателям занимает промежуточное положение.

Абсорбция всех жирорастворимых витаминов, включая колекальциферол, в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) обеспечивается за счет эмульсификации и образования мицелл.

Мицеллы – наночастицы (10-1000 нм в диаметре) с «жировой начинкой» (содержащей витамин D) и гидрофильной оболочкой, которая позволяет наночастицам равномерно распределяться по всему объему водного раствора (рис. 2). Именно за счет образования смешанных мицелл (витамин D, липиды, желчные кислоты) и происходит «солюбилизация» витамина D, то есть переход в водорастворимую форму [17].

В водной среде мицеллы образованы амфифильными молекулами (поверхностно активными веществами, или эмульгаторами), то есть молекулами, имеющими гидрофобный «хвост» (выталкиваемый из водного раствора вследствие сил поверхностного натяжения) и гидрофильную «голову» (напротив, обладающую повышенным сродством к водному раствору). Поскольку

Таблица 2
Физико-химические показатели соединений витамина D [16] / Physicochemical parameters of vitamin D compounds [16]

Параметр	D ₃	25(OH)D ₃	1,25(OH) ₂ D ₃
Растворимость в воде, мг/мл	0,00038	0,0022	0,00667
logS	-6,0	-5,3	-4,8
logP	7,13	5,65	4,35
Примечание. D ₃ – колекальциферол, 25(OH)D ₃ – кальцитриол, 1,25(OH) ₂ D ₃ – кальцитриол.			

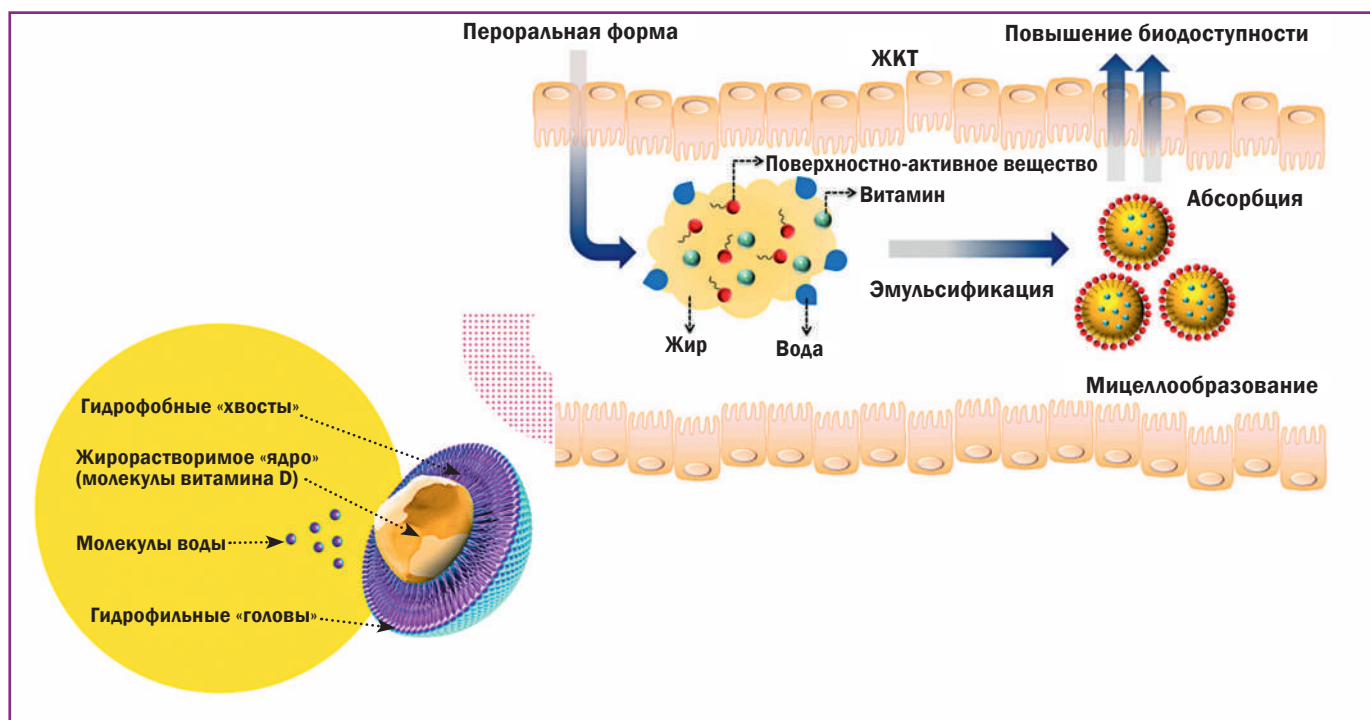


Рис. 2. Схематическое изображение мицеллообразования и последующей абсорбции витамин D-содержащих мицелл в ЖКТ [адаптировано из 18] / Schematic representation of micellization and subsequent absorption of vitamin D-containing micelles in the gastrointestinal tract [adapted from 18]

гидрофобные хвосты амфифильных молекул выталкиваются из водного раствора, энергетически выгодной является такая конфигурация, в которой гидрофобные концы «скрыты» от растворителя, а гидрофильные «головы» молекул, наоборот, максимально взаимодействуют с молекулами воды [18, 19] (рис. 2).

В норме мицеллы, содержащие витамин D, образуются в просвете тонкого кишечника под действием природных эмульгаторов — желчных кислот в присутствии пищевых жиров. Состав пищевых жиров способен оказывать влияние на абсорбцию витамина D: так, например, включение длинноцепочечных жирных кислот в состав мицеллы может приводить к увеличению ее размера и замедлению диффузии в энтероциты. В клиническом исследовании было показано, что диета, богатая мононенасыщенными жирными кислотами, способствовала повышению эффективности терапии препаратами витамина D у здоровых пожилых лиц, а диета, богатая полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), — наоборот, снижала эффективность терапии [20–22]. Дефицит желчных кислот при патологии существенно снижает всасывание витамина D в кишечнике [19].

Какой практический вывод можно сделать из приведенных данных?

Солюбилизация через мицеллообразование является наиболее значимым событием именно для колекальциферола, определяющим его биодоступность. Фармацевтические технологии, которые содействуют решению данной задачи, способствуют абсорбции и усвоению колекальциферола. Примером успешной реализации такого подхода служит разработка водорастворимых форм витамина D₃.

Три поколения лекарственных форм витамина D в РФ

Первое поколение — препараты рыбьего жира (РЖ). Препараты витамина D в силу высокой фармакологической активности действующего начала должны проходить строгую стандартизацию по составу. Если источником витамина D служит РЖ, процесс стандартизации существенно затруднен в силу разнородного состава РЖ [23]. Проведенное комплексное исследование состава РЖ с хроматографическим определением более 40 метаболитов жирных кислот и других соединений позволило отнести препараты на основе РЖ к группе наименее стандартизированных [23]. Следовательно, стандартизация состава является слабым звеном в производстве витамин D-содержащих препаратов первого поколения на основе РЖ.

Итак, препараты витамина D первого поколения наименее стандартизованы и представляют собой РЖ с широкой палитрой различных биологически активных веществ: витамины D₃ и A, докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты (ДГК и ЭПК), другие ПНЖК.

Препараты второго поколения — витамин D в масляном растворе — избежали главного недостатка средств первого поколения: они имеют более высокую стандартизацию. Это достигается прежде всего за счет отсутствия в исходном сырье других биологически активных соединений. «Подводный камень» второго поколения препаратов витамина D — ограничения всасывания и низкая биодоступность содержащегося в них витамина D при ряде патологий ЖКТ (гипофункция печени, желчного пузыря, муковисцидоз и другие).

Третье поколение — водный мицеллярный раствор, содержащий готовые мицеллы.

Разработка и создание препаратов третьего поколения основаны на принципиальном значении мицеллообразования для полноценного всасывания витамина D.

Мицеллярная форма обеспечивает хорошую степень всасывания витамина D независимо от состава диеты,

состояния печени и синтеза желчных кислот [24]. Форма витамина D₃ в виде водного раствора мицелл важна потому, что физиологическое усвоение витамина D₃ в кишечнике происходит только при участии желчных кислот (что подразумевает образование мицелл). У пожилых, пациентов с муковисцидозом, холестазом и другими нарушениями морфологии и функции печени (стеатогепатитом и др.) или при соблюдении определенных диет секреция желчных кислот снижается. Это затрудняет мицеллообразование и, следовательно, резко снижает усвоение витамина D (в том числе из масляных растворов) и других жирорастворимых витаминов.

Водорастворимая форма препаратов третьего поколения витамина D самодостаточна, так как содержит компоненты для самостоятельного формирования (самосборки) мицелл и последующей абсорбции в проксимальных и средних сегментах тонкой кишки, где скорость кишечного всасывания витамина D наиболее высока. В отличие от масляной, водорастворимая форма препаратов третьего поколения витамина D эффективна для коррекции гиповитаминоза D у пациентов с нарушениями всасывания жиров [24].

Первым представителем препаратов витамина D третьего поколения является Аквадетрим — водорастворимая фармацевтическая форма колекальциферола. В 1 мл раствора (30 капель) содержится 15 000 МЕ активного вещества (500 МЕ в 1 капле) [25]. В составе Аквадетрима витамин D₃ переводится в водную фазу именно за счет мицеллообразования с использованием эмульгатора глицерилтрицинолеат макрогола (субстанция Cremophor®EL). В водных растворах эмульгатор солюбилизирует (т. е. переводит в мицеллообразную форму) жирорастворимые витамины A, D, E и K.

Большинство препаратов колекальциферола на российском рынке представлены в виде водных или масляных растворов и капель для приема внутрь, которые требуют тщательного самостоятельного отмеривания разовой дозы пациентом. Эта особенность может снижать его приверженность лечению и приводить к ошибкам в дозировании. В 2020 г. были зарегистрированы растворимые таблетки с действующим веществом колекальциферол, которые образуют водный раствор витамина D, содержащие стандартизированную

дозу действующего вещества (500, 1000, 2000 МЕ) [26].

Заключение

Жирорастворимые витамины усваиваются только в присутствии жирных кислот (олеиновая, полиненасыщенная эйкозапентаеновая) и стимулируемых приемом пищи желчных кислот. В норме всасывание витамина D происходит при обязательном участии и желчных, и жирных кислот за счет мицеллообразования (эмульгации). Однако далеко не все пищевые жиры способствуют усвоению витамина D (пальмитаты в составе маргарина и свиного жира могут тормозить его всасывание). Многие пациенты плохо переносят жирную пищу или страдают той или иной патологией печени, приводящей к снижению синтеза желчных кислот. Он также снижается в пожилом возрасте и у практикующих диеты для снижения веса, бывает недостаточно высоким у детей первого года жизни вследствие незрелости ферментной системы. Мицеллированные (водорастворимые) растворы витамина D (Аквадетрим) обеспечивают хорошую степень всасывания практически во всех возрастных группах пациентов (дети, взрослые, пожилые) с минимальной зависимостью от состава диеты, состояния печени и биосинтеза желчных кислот. Согласно предложенной нами классификации препараты витамина D, используемые для коррекции его потребления, в зависимости от лекарственной формы можно разделить на три поколения. Первое — это РЖ, где витамин D входит в сложный комплекс биологически активных веществ наряду с другими липофильными соединениями (такими как омега-3 ПНЖК), что значительно затрудняет точное дозирование и прием препарата. Второе поколение — витамин D в масляном растворе. Недостаток — нарушение всасывания у пациентов с заболеваниями ЖКТ, пожилых и детей первого года жизни. И, наконец, третье, последнее по времени, поколение представлено витамином D в составе водного раствора мицелл (водорастворимая или мицеллированная форма витамина D). Появлением водорастворимых препаратов третьего поколения мы обязаны фундаментальному представлению о том, что солюбилизация и мицеллообразование критически важны для усвоения витамина D. Главное преимущество современных препаратов третьего поколения — это высокая био-

доступность, независимо от наличия у пациента заболеваний ЖКТ и состава сопутствующей пищи (за счет содержания готовых мицелл) [14]. Препараты третьего поколения колекальциферола в виде водорастворимой фармацевтической формы — самые современные средства в рамках эволюционного развития лекарственных средств витамина D в РФ. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Conlan Roberta, Elizabeth Sherman. «Unraveling the Enigma of Vitamin D». National Academy of Sciences. October 2000. <http://www.nasonline.org/publications/beyond-discovery/vitamin-d.pdf>.
2. Meza-Meza M. R., Ruiz-Ballesteros A. I., de la Cruz-Mosso U. Functional effects of vitamin D: From nutrient to immunomodulator // Crit Rev Food Sci Nutr. 2022; 62 (11): 3042-3062. DOI: 10.1080/10408398.2020.1862753.
3. Girgis E., Reyad A. A. Vitamin D: Pharmacology and Clinical Challenges in Oral Health Care // J Int Acad Periodontol. 2019; 21 (3): 118-124.
4. Holick M. F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention // Reviews in endocrine & metabolic disorders. 2017; 18: 153-165.
5. Клинические рекомендации Российской ассоциацией эндокринологов по профилактике и лечению дефицита витамина D у взрослых, 2021. [Clinical guidelines by the Russian Association of Endocrinologists for the prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults, 2021.]
6. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M. et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide // Eur J Clin Nutr. 2020; 74: 1498-1513. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>.
7. Петрушкина А. А., Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // Остеопороз и остеопатии. 2018; 3 (21): 15-20. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteol0038>. [Petrushkina A. A., Pigarova Ye. A., Rozhinskaya L. Ya. Epidemiology of vitamin D deficiency in the Russian Federation // Osteoporoz i osteopatii. 2018; 3 (21): 15-20. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteol0038>.]
8. Каронова Т. Л., Михеева Е. П., Никитина И. Л., Беляева О., Тодиева А. М., Попова П. В., Андреева А. Т., Глоба П. Ю., Белецкая И. С., Васильева Е. Ю., Гринев Е. Н., Галкина О. В. Уровень обеспеченности витамином D у жителей Северо-Западного региона РФ и значение дефицита витамина D для здоровья // Остеопороз и остеопатии. 2016; 2 (19): 45-46.

- [Karonova T. L., Mikheyeva Ye. P., Nikitina I. L., Belyayeva O., Todiyeva A. M., Popova P. V., Andreyeva A. T., Globa P. Yu., Beletskaya I. S., Vasil'yeva Ye. Yu., Grineva Ye. N., Galkina O. V. The level of vitamin D sufficiency among residents of the North-West region of the Russian Federation and the significance of vitamin D deficiency for health // Osteoporoz i osteopatii. 2016; 2 (19): 45-46.]
9. Суплотова Л. А., Авдеева В. А., Пугарова Е. А., Рожинская Л. Я., Трошина Е. А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // Проблемы эндокринологии. 2021; 2 (66): 84-92. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12736>. [Suplotova L. A., Avdeyeva V. A., Pigarova Ye. A., Rozhinskaya L. Ya., Troshina Ye. A. Vitamin D deficiency in Russia: first results of a registry non-interventional study of the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in different geographical regions countries // Problemy endokrinologii. 2021; 2 (66): 84-92. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12736>.]
 10. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России [и др.]. М.: ПедиатрЪ, 2018. 96 с. [National program «Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction». Soyuz pediatrov Rossii [i dr.]. M.: Pediatr, 2018. P. 96.]
 11. Клинические рекомендации Остеопороз, КР87 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/87_4. [Clinical guidelines Osteoporosis, КР87 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/87_4.]
 12. Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/>. [State Register of Medicines <https://grls.rosminzdrav.ru/>.]
 13. Мельниченко Г. А., Намазова-Баранова Л. С., Громова О. А., Драпкина О. М., Каронова Т. Л., Куликова К. С., Крупинова Ю. А., Лесняк О. М., Мазурина Н. В., Панов А. А., Пугарова Е. А., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е., Ружижский А. О., Суплотова Л. А. Профилактика и лечение дефицита витамина D: выбор оптимального подхода // Вопросы современной педиатрии. 2021; 20 (4): 338-345. [Mel'nicenko G. A., Namazova-Baranova L. S., Gromova O. A., Drapkina O. M., Karonova T. L., Kulikova K. S., Krupinova Yu. A., Lesnyak O. M., Mazurina N. V., Panov A. A., Pigarova Ye. A., Rozhinskaya L. Ya., Belaya Zh. Ye., Ruzhitskiy A. O., Suplotova L. A. Prevention and treatment of vitamin D deficiency: choosing the optimal approach // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2021; 20 (4): 338-345.]
 14. Клинические рекомендации по профилактике и лечению дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. 2016; 4: 60-66. [Clinical guidelines for the prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults // Problemy endokrinologii. 2016; 4: 60-66.]
 15. Hirsch A. L. Industrial Aspects of Vitamin D. Vitamin D. 2011. С. 73-93.
 16. Электронная ссылка: <https://go.drugbank.com/drugs> (дата обращения 14.04.2022). [Electronic link: <https://go.drugbank.com/drugs> (accessed: 14.04.2022).]
 17. Blomstrand R., Forsgren L. Intestinal absorption and esterification of vitamin D3-1,2-3H in man // Acta Chemica Scandinavica. 1967; 21 (6): 1662-1663. DOI: 10.3891/acta.chem.scand.21-1662.
 18. Wadhwa J., Nair A., Kumria R. Self-emulsifying therapeutic system: a potential approach for delivery of lipophilic drugs // Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011; 47 (3): 447-463.
 19. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамин D — смена парадигмы / Под ред. акад. РАН Гусева Е. И., проф. Захаровой И. Н. М.: Торус Пресс, 2015. С. 449-453. [Gromova O. A., Torshin I. Y. Vitamin D — paradigm shift / Ed. acad. RAS Guseva E. I., prof. Zakharova I. N. M.: Torus Press, 2015. Pp. 449-453.]
 20. Borel P., Caillaud D., Cano N. J. Vitamin D bioavailability: State of the art // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2015; 55 (9): 1193-205. DOI: 10.1080/10408398.2012.688897.
 21. Hollander D., Muralidhara K. S., Zimmerman A. Vitamin D-3 intestinal absorption in vivo: Influence of fatty acids, bile salts, and perfusate pH on absorption // Gut. 1978; 19 (4): 267-272. DOI: 10.1136/gut.19.4.267.
 22. Niramitmahapanya S., Harris S. S., Dawson-Hughes B. Type of dietary fat is associated with the 25-hydroxyvitamin D3 increment in response to vitamin D supplementation // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011; 96 (10): 3170-3174. DOI: 10.1210/jc.2011-1518.
 23. Громова О. А., Торшин И. Ю., Ружижский А. О., Зайчик Б. Ц. Комплексное исследование количества и видов насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот в составе препаратов // Медицинский алфавит. 2019; 33 (408): 1-15. [Gromova O. A., Torshin I. Yu., Ruzhitskiy A. O., Zaychik B. Ts. A comprehensive study of the amount and types of saturated and polyunsaturated fatty acids in the composition of preparations // Meditsinskiy alfavit. 2019; 33 (408): 1-15.]
 24. Торшин И. Ю., Громова О. А., Фролова Д. Е., Гришина Т. Р., Лапочкина Н. П. Фармакокинетический анализ препаратов витамина D для перорального приема // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2018; (3): 57-64. [Torshin I. Yu., Gromova O. A., Frolova D. Ye., Grishina T. R., Lapochkina N. P. Pharmacokinetic analysis of vitamin D preparations for oral administration // Farmakokinetika i farmakodinamika. 2018; (3): 57-64.]
 25. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Аквадетрим», капли для приема внутрь, 15000 МЕ/мл, РУ П N014088/01. [Instructions for medical use of the drug «Akvadetrim», drops for oral administration, 15000 IU / ml, РУ П N014088/01.]
 26. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Аквадетрим», таблетки растворимые, 1000 и 2000 МЕ РУ ЛП-006732 и «Аквадетрим», таблетки растворимые, 500 МЕ РУ ЛП-N (000047) — (РГ-РУ). [Instructions for medical use of the drug «Aquadetrim», soluble tablets, 1000 and 2000 IU РУ ЛП-006732; «Aquadetrim», soluble tablets, 500 IU RU LP-N (000047) — (RG-RU).]

Сведения об авторе:

Духанин Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия Москва, ул. Островитянова, 1; das03@rambler.ru

Information about the author:

Aleksandr S. Dukhanin, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; das03@rambler.ru

Поступила/Received 30.06.2022

Принята в печать/Accepted 03.07.2022

Подходы к профилактике гриппа у пожилых

Е. И. Краснова, ORCID: 0000-0003-2625-5442, krasnova-inf@rambler.ru

В. В. Проворова, ORCID: 0000-0002-3475-9934, provorova.ydif@mail.ru

Н. И. Хохлова, ORCID: 0000-0003-4497-3173, talitas@bk.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

Резюме. Грипп сохраняет особое место среди инфекционных болезней человека, что обусловлено его повсеместным распространением, ежегодными вспышками и эпидемиями. Осложненные формы гриппа являются одной из основных причин смерти в мире. Грипп представляет значительную опасность для пожилых людей: пациенты в возрасте 60 лет и старше составляют большинство среди госпитализированных больных гриппом, и заболевание у них чаще приобретает тяжелое течение. В дополнение к выраженной манифестации респираторных симптомов и вирусной пневмонии у пожилых больных гриппом, представлены данные об осложнениях гриппа со стороны дыхательной, центральной нервной и других систем и риске инфаркта и инсульта. Рассматриваются подходы к вакцинации от гриппа, в том числе пожилых людей. Применение гриппозных вакцин снижает риск госпитализации в связи с болезнями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, общую смертность, и эти эффекты максимально выражены у лиц старших возрастных групп. Вакцинация пожилых людей против гриппа уменьшает количество тяжелых заболеваний и осложнений на 60% и случаев смерти — на 80%. Лица старше 60 лет в РФ иммунизируются против гриппа в рамках Национального календаря профилактических прививок. Пожилым (как здоровым, так и из групп риска) рекомендуется однократная ежегодная вакцинация не менее чем за 2-3 недели до начала сезонного подъема (в большинстве случаев в период с октября по май), также может проводиться и в течение сезона гриппа. В России используются инактивированные гриппозные вакцины. Для повышения иммуногенности вакцин при сохранении их низкой реактогенности распространено добавление в состав вакцины иммуноадъювантов, которые входят в состав отечественных вакцин. Российской гриппозной вакциной, отвечающей всем рекомендациям ВОЗ по качественному и количественному содержанию антигенов вирусов гриппа, является вакцина гриппозная трехвалентная инактивированная расщепленная. Приоритетом в настоящее время является использование четырехвалентных вакцин, обеспечивающих развитие наиболее устойчивого иммунитета. В России такой вакциной, отвечающей всем рекомендациям ВОЗ, является вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная расщепленная. В статье приведены характеристики применяющихся в РФ гриппозных вакцин и данные об их эффективности, в том числе у пожилых.

Ключевые слова: вакцинация, вакцины, профилактика, грипп, инфекционные болезни, пожилые.

Для цитирования: Краснова Е. И., Проворова В. В., Хохлова Н. И. Подходы к профилактике гриппа у пожилых // Лечащий Врач. 2022; 9 (25): 72-78. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.012

Approaches to prevention of flu at elderly

Elena I. Krasnova, ORCID: 0000-0003-2625-5442, krasnova-inf@rambler.ru

Veronika V. Provorova, ORCID: 0000-0002-3475-9934, provorova.ydif@mail.ru

Natalya I. Khokhlova, ORCID: 0000-0003-4497-3173, talitas@bk.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract. Influenza retains a special place among human infectious diseases, due to its ubiquitous distribution, annual outbreaks and epidemics. Complicated forms of influenza are one of the main causes of death in the world. Influenza poses a significant risk to the elderly: patients aged 60 years and older make up the majority of hospitalized influenza patients and are more likely to become severely ill. In addition to the severe manifestation of respiratory symptoms and viral pneumonia in elderly patients with influenza, data are presented on the complications of influenza from the respiratory, central nervous and other systems, and the risk of heart attack and stroke. Approaches to vaccination against influenza, including the elderly, are considered. The use of influenza vaccines reduces the risk of hospitalization due to diseases of the cardiovascular and respiratory systems, reduces overall mortality, and these effects are most pronounced in people of older age groups. Influenza vaccination of older adults reduces severe illness and complications by 60% and deaths by 80%. Persons over 60 years of age in the Russian Federation are immunized against influenza as part of the National Immunization Schedule. For the elderly (both healthy and at risk), a single annual vaccination is recommended at least 2-3 weeks before the start of the seasonal rise (in most cases from October to May), and can also be carried out during the influenza season. Russia uses inactivated influenza vaccines. To increase the immunogenicity of vaccines while maintaining their low reactogenicity, it is common to add immunoadjuvants to the vaccine composition, which are part of the domestic vaccines. The Russian influenza vaccine that meets all WHO recommendations on the qualitative and quantitative content of influenza virus antigens is trivalent inactivated split influenza vaccine. The current priority

is the use of quadrivalent vaccines, which ensure the development of the most stable immunity. In Russia, such a vaccine, which meets all WHO recommendations, is quadrivalent inactivated split influenza vaccine. The article presents the characteristics of influenza vaccines used in the Russian Federation and data on their effectiveness, including in the elderly.

Keywords: vaccination, vaccines, prevention, influenza, infectious diseases, elderly.

For citation: Krasnova E. I., Khokhlova N. I., Provorova V. V. Approaches to prevention of flu at elderly // *Lechaschi Vrach*. 2022; 9 (25): 72-78. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.012

Грипп (франц. grippe, инфлуэнца) – острая высоко-контагиозная респираторная инфекция с воздушно-капельным механизмом передачи, вызываемая вирусами гриппа типа А, В и С. Несмотря на почти столетнюю историю изучения вируса гриппа, несомненные успехи инфектологии, вирусологии, эпидемиологии, вакцинопрофилактики, грипп до сих пор остается непредсказуемой и трудноуправляемой инфекцией.

Грипп занимает особое место среди всех других инфекционных болезней человека, что обусловлено его повсеместным распространением, высокой заболеваемостью населения независимо от экономического состояния стран, возникающими ежегодно вспышками, эпидемиями, а в некоторые годы и пандемиями, с негативными социально-экономическими последствиями, неблагоприятным влиянием на конкретного человека и общество в целом. Считается, что в среднем ежегодно гриппом болеет каждый десятый взрослый и каждый третий ребенок. При этом наряду с легкой и среднетяжелой формами, заканчивающимися выздоровлением, у части больных возникают осложнения, приводящие к летальному исходу. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый год во время вспышек гриппа в мире заболевает до 15% населения, 250-500 тыс. заболевших умирают. У пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), патологией органов дыхания смертность в период эпидемии гриппа в 50-100 раз выше, чем среди здоровых людей. Осложнения после гриппа возникают не только у входящих в группы риска, но и у молодых здоровых людей. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний в США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), 43,7% госпитализированных по поводу гриппа в сезоне 2021-2022 гг. в США – это пациенты старше 65 лет (рис. 1). По данным современных исследований, проведенных в Великобритании, коинфекция новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 и гриппа приводит к учащению использо-

вания искусственной вентиляции легких [1]. Грипп также, как и COVID-19, может стать причиной тромботических осложнений. В большом когортном исследовании, которое включало 93 906 пациентов, установлено, что 90-дневный риск артериальной тромбоэмболии – острый инфаркт миокарда (ИМ) или ишемический инсульт в группах пациентов с гриппом и COVID-19 достоверно не отличается – 14,4% и 15,8% соответственно ($p > 0,05$), риск венозной тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен или легочная эмболия) при этих инфекциях был сопоставим – 5,3% и 9,5% соответственно ($p < 0,05$) (табл. 1 и 2). Риск артериальных тромбозов при обеих инфекциях был значительно выше среди пожилых пациентов мужского пола с ССЗ в анамнезе, госпитализированных в палату интенсивной терапии, или тех, кому потребовалась искусственная вентиляция легких [2].

В начале 2021 г. в России заболеваемость гриппом находилась на межэпидемическом уровне, вирусы гриппа выявлялись в единичных случаях, чему способствовали активные противо-

Таблица 1
Частота 90-дневного риска артериальной тромбоэмболии у пациентов с гриппом и COVID-19 в зависимости от возраста [2] / Frequency of 90-day risk of arterial thromboembolism in patients with influenza and COVID-19 depending on age [2]

Возраст пациентов (лет)	Пациенты с COVID-19 до начала массовой вакцинации (%)	Пациенты с гриппом (%)
18-44	3,4	3,5
45-54	9,0	8,5
55-64	12,9	1,8
65-74	16,2	14,3
75-84	18,3	17,1
Старше 85	18,7	17,3
Средний показатель	15,8	14,4

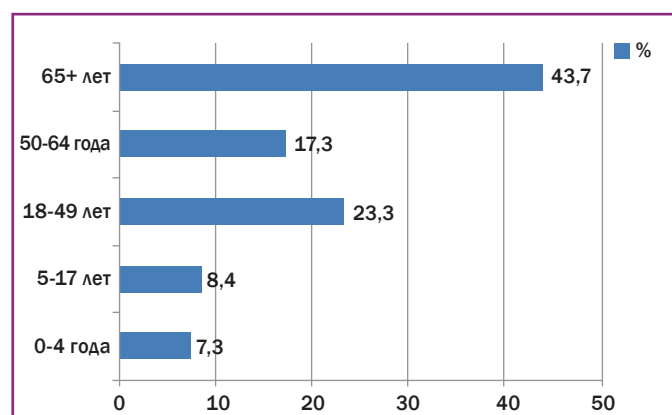


Рис. 1. Госпитализация по поводу гриппа в зависимости от возраста [по данным <https://gis.cdc.gov/grasp/fluview/FluHospChars.html>] / Hospitalization for influenza by age [data from <https://gis.cdc.gov/grasp/fluview/FluHospChars.html>]

Таблица 2
Частота 90-дневного риска венозной тромбоэмболии у пациентов с гриппом и COVID-19 в зависимости от возраста [2] / Frequency of 90-day risk of venous thromboembolism in patients with influenza and COVID-19 depending on age [2]

Возраст пациентов (лет)	Пациенты с COVID-19 до начала массовой вакцинации (%)	Пациенты с гриппом (%)
18-44	5,1	5,1
45-54	8,3	5,5
55-64	10,2	5,7
65-74	10,0	5,5
75-84	9,8	5,2
Старше 85	8,8	4,9
Средний показатель	9,5	5,3

эпидемические меры, направленные против распространения возбудителя COVID-19, предпринимаемые в России и в мире. Первые завозные случаи гриппа, зарегистрированные в мае 2021 г., были вызваны вирусом гриппа А(Н3N2), относящимся к кластеру 3С.2А_{1b}+Т131К-А/159N (Bangladesh-подобные вирусы), гомология которого по гену *HA* с вакцинным штаммом сезона 2020–2021 гг. А/Hong Kong/2671/2019 (подгруппа 3С.2a1b+Т131К-В) составила 97,3%. Активная циркуляция вирусов гриппа, начавшаяся с декабря 2021 г., характеризовалась преобладанием вируса гриппа А(Н3N2) и единичными находками вируса гриппа В. Заболеваемость гриппом в 2021 г. составила 15 случаев на 100 тыс. населения, что ниже показателя 2020 г. более чем в 2,3 раза и среднего многолетнего показателя (37,5) — в 2,5 раза. Охват прививками против гриппа населения Российской Федерации в эпидемическом сезоне 2021–2022 гг. составил 47,3% (привиты 69 122 430 человек), что ниже показателя за предыдущий год на 19,5% (рис. 2) [3]. Население мира стареет из-за увеличения продолжительности жизни и снижения рождаемости. По оценкам ООН, к 2025 г. 15% жителей планеты будут старше 60 лет, а к 2050 г. их доля возрастет до 20% [4]. Пожилые пациенты более подвержены различным инфекционным заболеваниям, в том числе гриппу, чаще госпитализируются и имеют больший риск неблагоприятных исходов, чем у молодых людей, из-за низкого иммунного ответа. Ситуация усугубляется более высокой распространенностью сопутствующих заболеваний, характерных для пожилых людей [5]. Начиная с шестого десятилетия жизни, иммунная система человека претерпевает изменения, связанные с инволюцией, которые непрерывно прогрессируют до состояния иммуносенescенции.

Иммуносенescенция — совокупное влияние старения на иммунную функцию, на все типы клеток и молекулярные пути на разных уровнях иммунного ответа. Результирующий общий фенотип — низкоуровневое воспаление на исходном уровне, но с нарушением врожденных и адаптивных иммунных реакций на острый стимул. Изменения в иммунной системе затрагивают практически все клеточные линии и приводят к изменениям разнообразных врожденных иммунных реакций, опосредующих самое раннее взаимодействие иммунной системы с патогенами или вакцинами, а также более медленное начало иммунных ответов в В-клетках и Т-клетках. Действительно, эти изменения распространяются на гемопоэтические стволовые клетки в костном мозге, которые дают начало всем клеточным

линиям иммунной системы. Возрастные иммунологические изменения проявляются изменениями в клеточной сигнальной функции, которые могут возникнуть в результате внутренних механизмов с генетическим компонентом, но также отражают сложные взаимодействия старения иммунной системы с такими факторами, как хроническая или повторяющаяся инфекция (например, при реактивации семейства герпесвирусов или ВИЧ), гормональные изменения и эндогенное повреждение клеток как потенциальный результат хронических заболеваний.

Основные признаки старения иммунной системы [6]:

- ослабленный противомикробный иммунитет;
- ▶ восприимчивость к респираторным инфекциям;
- ▶ реактивация хронических вирусных инфекций (например, опоясывающего герпеса);
- предрасположенность к заболеваниям, связанным с субклиническим воспалением (атеросклероз, остеоартроз, нейродегенеративные заболевания и т. д.);
- нарушение поствакцинных реакций;
- отказ механизмов восстановления раны;
- недостаточная защита от злокачественных новообразований.

У пациентов из групп риска, в том числе старше 65 лет, грипп может протекать с развитием осложнений.

Осложненные формы гриппа [7].

1. Состояния, патогенетически обусловленные действием вируса гриппа:

● **Вирусное поражение легких.** Состояние обусловлено распространенным воспалительным процессом в нижних отделах дыхательных путей. На фоне течения гриппозной инфекции клинически проявляется дыхательной недостаточностью и возможным развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

● **ОРДС** обусловлен повреждением капилляров и альвеол, воспалительными изменениями, развитием интерстициального и альвеолярного отека, последующим развитием интерстициального фиброза.

● **Токсический геморрагический отек легких.** Клинически проявляется (на фоне выраженной интоксикации) одышкой, цианозом, расстройством дыхания, появлением примеси крови в мокроте, развитием острой дыхательной недостаточности.

● **Стеноз гортани.** Состояние обусловлено отеком голосовых связок, рефлекторным спазмом мышц гортани. Клинически проявляется внезапным приступом удушья, сопровождающимся тревогой и тахикардией с последующим развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН).

● **ОДН.** Состояние обусловлено:

- 1) в случае развития вирусной пневмонии: сокращением дыхательной поверхности легких, обструкцией бронхиального дерева;
- 2) редукцией функционирующих участков легких (ателектаз, коллапс);
- 3) неполноценной функцией дыхательных мышц;
- 4) нарушением в системе сурфактанта;
- 5) нарушением функции дыхательного центра или блокадой афферентных звеньев регуляции дыхательных мышц;
- 6) несоответствием между вентилацией и перфузией;
- 7) ларингоспазмом. Клинически проявляется одышкой, акроцианозом, потливостью, тахикардией, нарушением ритма дыхания и нервно-психического статуса.

● **Острая сосудистая недостаточность, инфекционно-токсический шок.** Состояние обусловлено нарушением регуляции периферического кровообращения, микроциркуляции в жизненно важных органах в результате действия бактериальных токсинов.

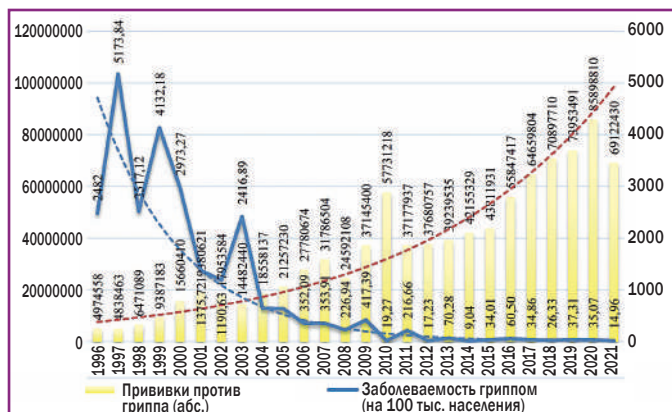


Рис. 2. Заболеваемость населения гриппом и охват прививками населения Российской Федерации в 1996–2021 гг. [3] / The incidence of influenza in the population and vaccination coverage of the population of the Russian Federation in 1996–2021 [3]

Клинически проявляется снижением артериального давления, тахикардией, гипотермией, гипоксией, нарушениями гемостаза, отеком головного мозга, полиорганной недостаточностью.

- *Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (миокардит).*

- *Инфекционно-токсическая энцефалопатия.* Состояние обусловлено выраженными расстройствами гемо- и ликвородинамики в головном мозге и повышением внутричерепного давления. Клинически проявляется головной болью, рвотой, оглушенностью, возможно психомоторное возбуждение, расстройство сознания. Опасно развитием отека головного мозга, расстройством дыхания, комой.

- *Отек головного мозга.* Состояние обусловлено гипоксией мозговой ткани, гиперкапнией, метаболическим ацидозом, гипертермией. Клинически проявляется сильной диффузной головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой, наличием менингеальных знаков, застойными явлениями в глазном дне, потерей сознания, судорогами, брадикардией и олигопноэ с развитием ОДН.

- *Острая иммуносупрессия* (острая иммуносупрессия беременных). Состояние обусловлено физиологической иммуносупрессией беременных и действием иммуносупрессивного домена в структуре белков вируса гриппа.

- *Неврологические осложнения* (менингит, энцефалит, арахноидит, энцефаломиелит, полирадикулоневрит, моно- и полиневрит, синдром Гийена — Барре, радикулит, неврит).

- *Синдром Рея.*

2. Вторичные осложнения гриппа:

- *Вторичная пневмония.* Состояние обусловлено присоединением бактериальной или грибковой флоры.

- *Септический шок.* Состояние обусловлено присоединением бактериальной или грибковой флоры.

- *Осложнения со стороны ЛОР-органов* (гайморит, отит, фронтит, синусит, туберкулит, лакунарная и фолликулярная ангина).

3. Декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени и почек).

Осложненные формы гриппа являются одной из основных причин смерти в мире. Тяжесть эпидемий гриппа всегда коррелирует с увеличением смертности населения как от осложнений гриппа, так и от соматических болезней. Оценку влияния эпидемий гриппа на смертность населения принято проводить по показателю дополнительной смертности.

Дополнительная смертность — число случаев смерти, превышающее ожидаемое число умерших в определенное время года в местности, охваченной эпидемией. В различные годы показатели дополнительной смертности по отдельным нозологиям были различны, что, вероятно, можно объяснить этиологическими и патогенетическими особенностями гриппа в тот или иной период. Среди всех классов заболеваний основное место в структуре дополнительной смертности от гриппа занимает класс болезней органов кровообращения — ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь, гнойный миокардит, перикардит, эндокардит, а затем класс болезней органов дыхания — внебольничная пневмония, хронический бронхит, эмфизема, бронхиальная астма. Среди других классов болезней можно отметить влияние эпидемий гриппа на повышение смертности от злокачественных новообразований (преимущественно в группе лиц старше 50 лет), энцефалита, сахарного диабета, болезни Паркинсона и иммунодефицитных заболеваний. Наиболее

часто смерть от гриппа и его осложнений регистрируется у лиц старших возрастных групп, страдающих одновременно хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Наличие других соматических заболеваний еще более увеличивает возможность смертельного исхода [8].

Массовая иммунизация против гриппа, внедряемая по рекомендациям ВОЗ, продемонстрировала убедительные результаты: применение гриппозных вакцин позволило снизить риск заболеваемости здорового населения на 70–90%. Более того, вакцинация пожилых людей уменьшает количество тяжелых заболеваний и осложнений на 60% и случаев смерти — на 80%. Данный метод борьбы с гриппом приоритетен и в России. В рамках Национального календаря профилактических прививок иммунизируются дети с 6 мес, учащиеся 1–11 классов, студенты высших и средних профессиональных учебных заведений, а также взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (сотрудники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы и др.), и люди старше 60 лет [9].

На сегодняшний день доказано, что вакцинация может защитить не только от инфекционных заболеваний, но и от их системных последствий в отношении повышения сердечно-сосудистых рисков, тяжести течения хронических неинфекционных заболеваний. Вакцинация снижает риск госпитализации в связи с болезнями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, снижает общую смертность, и эти эффекты максимально выражены у лиц старших возрастных групп [10]. Важнейшие метаанализы данных обсервационных исследований и небольших рандомизированных контролируемых исследований подчеркнули связь между вакцинацией против гриппа и значительным снижением смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [11–13].

Проведено несколько крупных испытаний для изучения влияния вакцин против сезонного гриппа на исходы ССЗ [14–17]. Метаанализ 2021 г., в котором приняли участие почти 240 000 пациентов с ССЗ, показал, что вакцинация против гриппа связана со снижением относительного риска смерти от всех причин и смерти от ССЗ на 28% и 18% соответственно и снижением относительного риска смерти на 13%, риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение среднего периода наблюдения 20 месяцев по сравнению с плацебо или отсутствием вакцинации [15]. Впоследствии многоцентровое исследование IAMI показало, что введение инактивированной противогриппозной вакцины вскоре после госпитализации по поводу ИМ или стабильной ИБС с высоким риском связано со снижением риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 28% [16]. Отмечено снижение смертности от ССЗ на 41% и снижение смертности от всех причин на 41% по сравнению с плацебо. Эффективность отдельных вакцинных препаратов у пациентов с высоким риском ССЗ еще предстоит установить, но до сих пор не было обнаружено различий в сердечно-легочных исходах между иммунопрофилактикой с помощью высокодозовой трехвалентной и стандартной четырехвалентной вакцины у пациентов, госпитализированных по поводу острого ИМ или сердечной недостаточности [17].

Корейское многоцентровое ретроспективное исследование «случай-контроль», в котором оценивалась эффективность противогриппозной вакцины в профилактике госпитализации в связи с обострением сердечно-легочной недостаточности, показало общую эффективность вакцинации в виде снижения госпитализации по поводу обострения сердечно-легочных заболеваний на 33,7% (95% ДИ 14,0–49,0%; $p = 0,002$).

Логистический регрессионный анализ показал, что вакцинация против гриппа на 56,0% снижала риск госпитализации в связи с обострением ИБС и хронической сердечной недостаточности у пациентов в возрасте 65 лет и старше (95% ДИ 32,1-71,4%, $p = 0,002$) [18].

Лицам старше 60 лет, как здоровым, так и из групп риска, рекомендуется однократная ежегодная вакцинация не менее чем за 2-3 недели до начала сезонного подъема (в большинстве случаев в период с октября по май), она также может проводиться и в течение сезона гриппа, если человек не успел привиться ранее [10].

Для профилактики заболевания применяют несколько типов противогриппозных вакцин. Можно выделить 2 основных типа — живые и инактивированные.

Живые гриппозные вакцины содержат живой ослабленный вирус, способный заражать клетки человека, но неспособный эффективно размножаться в организме. Несмотря на высокую эффективность, эти вакцины имеют один серьезный недостаток — потенциальную возможность реверсии вакцинных штаммов, т. е. восстановления их инфекционных свойств. В России такие вакцины практически не применяются, однако в США в последнее время частота их использования возрастает.

Наиболее распространен другой тип вакцин, применяемый повсеместно, — инактивированные гриппозные вакцины. Эти препараты содержат инактивированные вирусные частицы или их фрагменты.

Выделяют:

- цельновирионные вакцины;
- расщепленные, или сплит-вакцины;
- субъединичные вакцины.

Все они имеют различия по иммуногенности и реактогенности. Как правило, наиболее иммуногенными являются цельновирионные вакцины, однако при этом они обладают наибольшей реактогенностью. Расщепленные и субъединичные вакцины менее реактогенны, однако их иммуногенность, как правило, ниже, чем у цельновирионных. Это обусловлено особенностями иммунного ответа организма на антигены различных типов — иммунный ответ на корпускулярные комплексные антигены, как правило, значительно сильнее, чем на отдельные белки.

В настоящее время для повышения иммуногенности вакцин при сохранении их низкой реактогенности применяют различные технологии. Наиболее распространено добавление в состав вакцины иммуноадъювантов. Чаще всего при создании вакцин применяют гидроксид алюминия. Иммуноадъювант азоксимера бромид входит в состав отечественных вакцин семейства Гриппол®. Другой иммуноадъювант — сополимер N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина (Совидон) входит в состав гриппозной вакцины Совигрипп®. Эти гриппозные вакцины содержат в своем составе антигены только 3 видов штаммов сезонного гриппа, которые ежегодно рекомендует ВОЗ для вакцин, и их содержание не превышает 5 мкг каждого штамма.

Российской гриппозной вакциной, отвечающей всем рекомендациям ВОЗ по качественному и количественному содержанию антигенов вирусов гриппа, является Ультрикс® — вакцина гриппозная трехвалентная инактивированная расщепленная.

Технология производства гриппозной вакцины Ультрикс® основана на новом подходе к разрушению вирионов высокоэффективным детергентом β -октилгликозидом, переводом в растворимое состояние поверхностных и внутренних антигенов вируса гриппа, а также значительной части липидов вирусной мембраны, с последующей самосборкой поверхностных и внутренних антигенов. Внутренние антигены вируса

гриппа, выделенные с максимально сохраненной антигенной активностью, чрезвычайно важны для формирования противогриппозного клеточного иммунитета у вакцинируемых людей, что способствует усилению перекрестного иммунитета против дрейфующих штаммов вируса гриппа. В результате проведенных исследований установлена хорошая переносимость и безопасность применения вакцины Ультрикс® во всех возрастных группах от 6 месяцев до 60 лет и старше по клиническим показателям. Применение вакцины Ультрикс® у детей и взрослых не сопровождалось повышением продукции общего IgE, отмечено его снижение у лиц с латентной сенсibilизацией, что свидетельствует об отсутствии аллергизирующего действия вакцины. Иммуногенная активность вакцины Ультрикс® по уровню четырехкратных сероконверсий, по кратности прироста антител и по уровню серопротекции соответствует требованиям Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, а также международным требованиям Комитета патентованных медицинских продуктов (CPMP EM EA) [19-21].

В эпидемическом сезоне 2015/2016 г. с участием добровольцев 18-55 лет проведено сравнительное исследование трех противогриппозных вакцин: Совигрипп®, Гриппол® плюс и Ультрикс®. В ходе исследования не было отмечено как серьезных нежелательных явлений, так и нежелательных явлений сильной степени выраженности. У людей, иммунизированных вакциной Ультрикс®, регистрировались преимущественно местные реакции, которые проявлялись в виде боли и припухлости в месте инъекции, зуда. Они имели транзиторный характер и исчезали без применения лекарственных средств. В целом анализ побочных реакций, возникших в первые 5 дней у добровольцев, привитых инактивированными вакцинами Ультрикс®, Совигрипп®, Гриппол® плюс, показал их сходство по поствакцинальным реакциям. Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости и безопасности исследуемых препаратов.

Иммуногенная активность вакцин Совигрипп®, Гриппол® плюс и Ультрикс®, оцененная с помощью реакции торможения гемагглютинации (РТГА), при однократной внутримышечной иммунизации добровольцев 18-55 лет соответствовала требованиям, предъявляемым к инактивированным гриппозным сезонным вакцинам. Была показана достаточная иммуногенная активность в отношении вирусов гриппа типа А (H1N1 и H3N2) и В, сходная у этих трех вакцин как среди всех вакцинированных добровольцев, так и среди серонегативных лиц, согласно требованиям, предъявляемым к инактивированным гриппозным вакцинам Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [22].

Сравнительная характеристика составов вакцин Ультрикс®, Совигрипп®, Гриппол® представлена в табл. 3.

Е. П. Сельковой и соавт. установлена высокая иммуногенная активность вакцины Ультрикс®. Уровень сероконверсии у привитых с высокими рисками заболевания гриппом и острыми респираторно-вирусными инфекциями с титром антител в первой сыворотке $< 1:10$ - $1:320$ к вирусам А(H1N1) pdm09, А(H3N2) и В составил 60,5%, 61,9% и 33,8% соответственно; с титром антител в первой сыворотке $\leq 1:20$ — 77,7%, 95,8% и 40,0% соответственно. Полученные показатели значительно выше критерия CPMP (Европейской комиссии по лекарственным средствам) для вакцинных штаммов вирусов гриппа А и находятся на уровне требуемого критерия для вируса гриппа В [23].

Известно, что клеточный иммунитет является более кросс-реактивным для дрейфующих эпидемических штаммов вируса гриппа, а также одним из существенных факторов защиты людей от заболевания гриппом. Способность индуцировать клеточный

Таблица 3

Сравнительная характеристика составов вакцин [9] / Comparative characteristics of vaccine compositions [9]

Ультрикс®		Совигрипп®		Гриппол®	
Раствор для в/м введения	0,5 мл (1 доза)	Раствор для в/м введения	0,5 мл (1 доза)	Раствор для в/м введения	0,5 мл (1 доза)
Гемагглютинин вируса гриппа типа A(N1N1)	15 мкг ГА	Гемагглютинин вируса гриппа типа A(N1N1)	5 мкг	Гемагглютинин вируса гриппа типа A (штамм (H1N1))	5 мкг
Гемагглютинин вируса гриппа типа A(H3N2)	15 мкг ГА	Гемагглютинин вируса гриппа типа A(H3N2)	5 мкг	Гемагглютинин вируса гриппа типа A (штамм H3N2)	5 мкг
Гемагглютинин вируса гриппа типа B	15 мкг ГА	Гемагглютинин вируса гриппа типа B	11 мкг	Гемагглютинин вируса гриппа типа B	5 мкг
		Адьювант Совидон	500 мкг	Адьювант полиоксидоний	500 мкг

иммунитет может быть одним из важных факторов увеличения профилактической эффективности вакцины Ультрикс® [24].

Приоритетом в настоящее время является использование четырехвалентных вакцин, обеспечивающих развитие наиболее устойчивого иммунитета. В России такой вакциной, отвечающей всем рекомендациям ВОЗ, является Ультрикс® Квадри — вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная расщепленная (РУ № ЛП-005594 от 19 июня 2019 г.). Препарат представляет собой смесь протективных поверхностных и внутренних антигенов вирусов гриппа типа А (подтипы H1N1 и H3N2) и типа В (линии Ямагата и Виктория) в фосфатно-солевом буферном растворе.

Антигены получают из очищенных вирусов гриппа типа А (подтипы H1N1 и H3N2) и типа В (линии Ямагата и Виктория), выращенных отдельно в развивающихся куриных эмбрионах. Антигенный состав вакцины изменяется каждый год в соответствии с эпидемической ситуацией и рекомендациями ВОЗ. Вакцина формирует высокий специфический иммунитет против гриппа типа А и В. Важным отличием является то, что в ее составе содержится не менее 15 мкг антигена каждого штамма вируса (согласно рекомендациям ВОЗ). Изучение иммуногенной активности четырехвалентной инактивированной расщепленной вакцины для профилактики гриппа Ультрикс® Квадри показало, что она соответствует критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин, принятых в Евросоюзе и Российской Федерации.

Показания к применению вакцины Ультрикс® Квадри — активная ежегодная профилактическая иммунизация против сезонного гриппа детей с 6 месяцев, беременных и взрослых. Для массовой иммунизации населения против сезонного гриппа в рамках Национального календаря профилактических прививок (НКПП) вакцина Ультрикс® Квадри применяется с 2019 г.

В сравнительном исследовании вакцины Ультрикс® 45 мкг и Ваксигрипп у пожилых иммуногенность была сходной по уровню сероконверсии антител к вирусу гриппа А(H1N1) — 80%, А(H3N2) — 85%, В — 65%. Фактор сероконверсии составил к вирусу гриппа А(H1N1) 9,5, А(H3N2) — 12,1, В — 28,3. Серопротекция наблюдалась к вирусу гриппа А(H1N1) у 70%, А(H3N2) — у 90%, В — у 50% привитых.

Иммуногенность у пожилых вакцины Ваксигрипп (45 мкг) по уровню сероконверсии антител к вирусу гриппа А(H1N1) была равна 95%, А(H3N2) — 90%, В — 80%. Фактор сероконверсии к вирусу гриппа А(H1N1) достиг 21,9, А(H3N2) — 12,6, В — 7,5. Серопротекция наблюдалась к вирусу гриппа А(H1N1) у 95%, А(H3N2) — у 90%, В — у 80% привитых [25].

Таким образом, ежегодная вакцинация, проводимая перед каждым сезоном актуальными 3- или 4-валентными вак-

цинами, является действенной, современной и безопасной мерой борьбы с гриппом, способствует значительному снижению заболеваемости, развития осложнений и смертности населения. Пациенты старше 65 лет ввиду большего риска тяжелого течения и летального исхода как от гриппа, так и от декомпенсации сопутствующих заболеваний, вызванной гриппом, обязательно должны быть вакцинированы однократно ежегодно не менее чем за 2-3 недели до начала сезонного подъема заболеваемости.

Чрезвычайно важно поддерживать надзор за гриппом во всех странах, несмотря на пандемию COVID-19, чтобы своевременно принимать решения о мерах ограничения распространения вируса. Не стоит забывать, что вирус гриппа по-прежнему является крайне опасным патогеном, обладающим способностью к изменчивости с возможным образованием опаснейших пандемических штаммов. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Swets M. C., Russell C. D., Harrison E. M., Docherty A. B., Lone N., Girvan M., Hardwick H. E.; ISARIC4C Investigators, Visser L. G., Openshaw P. J. M., Groeneveld G. H., Semple M. G., Baillie J. K. SARS-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial virus, or adenoviruses // *Lancet*. 2022; 399 (10334): 1463-1464. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00383-X. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35344735; PMCID: PMC8956294.
- Lo Re V., Dutcher S. K., Connolly J. G., et al. Association of COVID-19 vs Influenza With Risk of Arterial and Venous Thrombotic Events Among Hospitalized Patients // *JAMA*. 2022; 328 (7): 637-651. DOI: 10.1001/jama.2022.13072.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2022. P. 340.]
- Tan L. Adult vaccination: now is the time to realize an unfulfilled potential // *Human Vacc Immunother*. 2015; 9: 2158-2166.
- Bula C. J., Ghiraldi G., Weitlisbach V., et al. Infections and functional impairment in nursing home residents: a reciprocal relationship // *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52: 700-706.
- Aging of the Immune System. Mechanisms and Therapeutic Targets. Cornelia M. Weyandcorresponding author and Jorg J. Goronzy // *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13 (Suppl 5): S422-S428.
- Грипп у взрослых: диагностика, лечение, способы и методы неспецифической профилактики. Методические рекомендации / Под ред. Васина А. В., Сологуб Т. В. СПб, 2016. 82 с.

- [Influenza in adults: diagnosis, treatment, methods of nonspecific prevention. Guidelines. Pod red. Vasina A. V., Sologub T. V. Sankt-Peterburg, 2016. P. 82.]
8. Сморodinцева Е. А., Маринич И. Г., Столяров К. А. Влияние современных эпидемий гриппа на смертность взрослого населения от соматических болезней // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2008; 2 (22): 367-368.
[Smorodintseva Ye. A., Marinich I. G., Stolyarov K. A. influence of modern influenza epidemics on adult mortality from somatic diseases // Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii. 2008. №2 (22). Pp. 367-368.]
 9. Краснова Е. И., Карпович Г. С., Проворова В. В., Шестаков А. Е., Казакова Ю. В. Грипп в период пандемии COVID-19, эпидемиологическая характеристика, подходы к вакцинации // Лечащий Врач. 2021; 4 (24): 50-56. DOI: 10.51793/OS.2021.98.48.009.
[Krasnova Ye. I., Karpovich G. S., Provorova V. V., Shestakov A. Ye., Kazakova Yu. V. Influenza during the COVID-19 pandemic, epidemiological characteristics, approaches to vaccination // The Lechaschi Vrach Journal 2021; 4 (24): 50-56. DOI: 10.51793/OS.2021.98.48.009.]
 10. Методические рекомендации подготовлены по инициативе Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». Версия 1. М., 2020. 50 с.
[Methodological recommendations were prepared on the initiative of the All-Russian Public Organization «Russian Association of Gerontologists and Geriatricians» Version 1. Moskva, 2020. P. 50.]
 11. Udell J. A., et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis // J. Am. Med. Assoc. 2013; 310: 1711-1720. DOI: 10.1001/jama.2013.279206.
 12. Yedlapati S. H., et al. Effects of influenza vaccine on mortality and cardiovascular outcomes in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // J. Am. Heart Assoc. 2021; e019636. DOI: 10.1161/JAHA.120.019636.
 13. Behrouzi B., Udell J. A. Universal flu vaccines: a shot at lifelong cardioprotection? // Nat Rev Cardiol. 2022; 19 (3): 145-146. DOI: 10.1038/s41569-021-00670-w. PMID: 35027698; PMCID: PMC8757624.
 14. Fröbert O., et al. Influenza vaccination after myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // Circulation. 2021; 144: 1476-1484. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057042.
 15. Vardeny O., et al. Effect of high-dose trivalent vs standard-dose quadrivalent influenza vaccine on mortality or cardiopulmonary hospitalization in patients with high-risk cardiovascular disease: a randomized clinical trial // J. Am. Med. Assoc. 2021; 325: 39-49. DOI: 10.1001/jama.2020.23649.
 16. Hollingsworth R., et al. Effectiveness of the quadrivalent high-dose influenza vaccine for prevention of cardiovascular and respiratory events in people aged 65 years and above: rationale and design of a real-world pragmatic randomized clinical trial // Am. Heart J. 2021; 237: 54-61. DOI: 10.1016/j.ahj.2021.03.007.
 17. Loeb M., et al. Randomized controlled trial of influenza vaccine in patients with heart failure to reduce adverse vascular events (IVVE): rationale and design // Am. Heart J. 2019; 212: 36-44. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.02.009.
 18. Seo Y. B., Suk Choi W., Hyeon Baek J. et al. Effectiveness of the influenza vaccine at preventing hospitalization due to acute exacerbation of cardiopulmonary disease in Korea from 2011 to 2012 // Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2014; 10 (2): 423-427.
 19. Никоноров И., Максакова В., Фельдблюм И., Коншина О., Ерофеева М. Отечественный препарат последнего поколения для профилактики гриппа // Врач. 2014; 3.
[Nikonorov I., Maksakova V., Fel'dblyum I., Konshina O., Yerofeyeva M. Domestic drug of the latest generation for the prevention of influenza // Vrach. 2014; 3.]
 20. Селькова Е. П., Гренкова Т. А., Гудова Н. В., Оганесян А. С., Полежаева Н. А. Эпидемиологическая значимость вакцинопрофилактики гриппа. Отечественная противогриппозная вакцина последнего поколения // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014; 4.
[Sel'kova Ye. P., Grenkova T. A., Gudova N. V., Oganesyana A. S., Polezhayeva N. A. Epidemiological significance of influenza vaccination. Domestic influenza vaccine of the last generation // Epidemiology and infectious diseases. Aktual'nyye voprosy. 2014; 4.]
 21. Erofeeva M. K., Nickonorov I. J., Maksakova V. L., Stukova M. A., Konshina O. S., Okhapkina E. A., Voichevskaya E. M., Korovkin S. A., Melnikov S. J., Kiselev O. I. Protective Properties of Inactivated Virosomal Influenza Vaccine // Procedia in Vaccinology. 2014; 8: 24-33. 7th Vaccine & ISV Annual Global Congress.
 22. Вакцинация от гриппа — надежный способ пережить эпидемический сезон // Ремедиум. 2016; 12. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vaktsinatsiya-ot-grippa-nadezhnyy-sposob-perezhit-epidemicheskyy-sezon> (дата обращения: 22.02.2021).
 - [Flu vaccination is a reliable way to survive the epidemic season // Remedium. 2016; 12. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vaktsinatsiya-ot-grippa-nadezhnyy-sposob-perezhit-epidemicheskyy-sezon> (Accessed: 22.02.2021).]
 23. Concept Paper on the Revision of the CPMP/BWP Note for Guidance on Harmonization of Requirements for Influenza Vaccines (CPMP/BWP/214/96). London, 31 May, 2001/ CPMP/EWP/1045/01.
 24. Селькова Е. П., Гренкова Т. А., Аleshkin В. А., Гудова Н. В., Лыткина И. Н., Михайлова Е. В., Яшина А. Я., Федякина И. Т. Изучение иммуногенности, эффективности и переносимости отечественной вакцины «Ультрикс®» среди лиц повышенного риска инфицирования и заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016; 1: 59-66.
[Sel'kova Ye. P., Grenkova T. A., Aleshkin V. A., Gudova N. V., Lytkina I. N., Mikhaylova Ye. V., Yashina A. Ya., Fedyakina I. T. Study of the immunogenicity, efficacy and tolerance of the domestic vaccine «Ultrix®» among persons at increased risk of infection and the incidence of influenza and acute respiratory viral infections // Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy. 2016; 1: 59-66.]
 25. Маркова Т. П., Ярилина Л. Г., Ким М. Н. Вакцинопрофилактика гриппа. Новая отечественная вакцина Ультрикс® // Русский медицинский журнал. 2014; 25: 1862. https://www.rmj.ru/articles/bolezn_i_dykhatelynykh_putey/Vakcinoprofilaktika_grippa_Novaya_otechestvennaya_vakcina_Ulytriks/#ixzz7asgFdpSK.
[Markova T.P., Yarlina L.G., Kim M.N. Influenza vaccination. New domestic vaccine Ultrix® // RMJ. 2014; 25: 1862. https://www.rmj.ru/articles/bolezn_i_dykhatelynykh_putey/Vakcinoprofilaktika_grippa_Novaya_otechestvennaya_vakcina_Ulytriks/#ixzz7asgFdpSK.]

Сведения об авторах:

Краснова Елена Игоревна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; krasnova-inf@rambler.ru

Проворова Вероника Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; provorova.ydif@mail.ru

Хохлова Наталья Игоревна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; talitas@bk.ru

Information about the authors:

Elena I. Krasnova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; krasnova-inf@rambler.ru

Veronika V. Provorova, MD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; provorova.ydif@mail.ru

Natalya I. Khokhlova, MD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; talitas@bk.ru

Поступила/Received 06.09.2022

Принята в печать/Accepted 09.09.2022

ЧЕТЫРЕХВАЛЕНТНАЯ ИНАКТИВИРОВАННАЯ РАСЩЕПЛЕННАЯ ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА



ПРОИЗВОДСТВО

Российское производство полного цикла по стандартам GMP. Действующие вещества-антигены вирусов гриппа получают из очищенных вирусов гриппа типа А и В, выращенных раздельно в развивающихся куриных эмбрионах.



СОСТАВ

Первая российская четырехвалентная вакцина для профилактики гриппа, отвечающая всем рекомендациям ВОЗ по составу и количеству гемагглютинина каждого штамма вируса гриппа — 15 мкг антигена каждого штамма. Всего в одной дозе вакцины содержится 60 мкг антигенов. Без консервантов, стабилизаторов, адъювантов.



РЕЗУЛЬТАТ

Соответствует критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин, принятых в Евросоюзе и Российской Федерации.



ПРИМЕНЕНИЕ

Однократное введение вакцины «Ультрикс.Квадри» формирует стойкий длительный иммунитет. Разрешена детям с 6 месяцев и беременным женщинам.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Практическая гастроэнтерология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи	14.11-09.12	1 мес
Эндоскопия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии ФДПО, Москва	Врачи специальности: «Эндоскопия»	03.10-28.10	1 мес
Эндоскопические исследования при болезнях органов пищеварения в условиях пандемии COVID-19	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии ФДПО, Москва	Врачи специальности: «Эндоскопия»	10.10-14.10	1 нед
Основы разработки и применения биомедицинских клеточных продуктов	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра клеточной биомедицины ФДПО, Москва	Врачи укрупненных групп специальностей: «Фундаментальная медицина», «клиническая медицина», «науки о здоровье и профилактическая медицина», «фармация»	17.10-28.10	0,5 мес
Анестезиология, реаниматология и неотложная медицина	МГМСУ, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины ФДПО, Москва	Врачи анестезиологи-реаниматологи, врачи скорой медицинской помощи	13.11-10.12	1 мес
Медицинская реабилитация в хирургии	МГМСУ, кафедра восстановительной медицины и биомедицинских технологий, Москва	Врачи лечебных специальностей	04.10-11.10	1 нед
Офтальмология	МГМСУ, кафедра офтальмологии ФДПО, Москва	Офтальмологи	03.10-28.10	1 мес
Офтальмология	МГМСУ, кафедра офтальмологии ФДПО, Москва	Офтальмологи	31.10-25.11	1 мес
Аллергические заболевания и реакции: диагностика и терапия	РМАНПО, кафедра аллергологии и иммунологии терапевтического факультета, Москва	Аллергологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), педиатры, пульмонологи, оториноларингологи, дерматовенерологи, анестезиологи-реаниматологи, офтальмологи, урологи, стоматологи, эндокринологи, неврологи	07.11-03.12	1 мес
Гастроэнтерология	РМАНПО, кафедра гастроэнтерологии терапевтического факультета, Москва	Гастроэнтерологи	03.10-29.10	1 мес
Дерматовенерология	РМАНПО, кафедра дерматовенерологии терапевтического факультета, Москва	Дерматовенерологи	07.11-03.12	1 мес
Диетология и нутрициология в практике врача клинической специальности	РМАНПО, кафедра диетологии и нутрициологии терапевтического факультета, Москва	Диетологи, терапевты, педиатры, гастроэнтерологи, эндокринологи, генетики, нефрологи, неврологи, неонатологи, кардиологи, хирурги, онкологи, наркологи, психиатры, урологи, пульмонологи	03.10-28.11	2 мес
Акушерство и гинекология	МГМУ, кафедра акушерства и гинекологии ИКМ, Москва	Акушеры-гинекологи	07.11-02.12	1 мес
Фармация	МГМУ, кафедра фармацевтической технологии и фармакологии ИПО, Москва	Фармацевты	14.11-09.12	1 мес
Внутренние болезни: состояние проблемы в эпоху COVID-19	МГМУ, кафедра терапии ИПО, Москва	Врачи лечебных специальностей	31.10-28.11	1 мес
Терапия	МГМУ, кафедра терапии ИПО, Москва	Терапевты	03.10-28.10	1 мес



До 30% пациентов
с эпилепсией резистентны
к противоэпилептическим препаратам¹



Кетогенная диета может быть
эффективным решением
для таких пациентов.

Ketocal – это:

- Более 25 научных публикаций, демонстрирующих клиническую эффективность.
- Клинически подтвержденное купирование приступов: у 1 из 3 пациентов – снижение частоты приступов как минимум на 90%.²⁻⁵
- Безопасность и переносимость подтверждена клинически в исследованиях*.⁶⁻¹³
- Доказанное улучшение качества жизни пациентов.¹⁴⁻¹⁵



Ketocal –
специализированная
полноценная по составу смесь
для кетогенной диеты с доказанной
эффективностью, снижающая
частоту приступов у пациентов
с лекарственно-устойчивой эпилепсией

Информация только для сотрудников системы здравоохранения.

1. Armeno M, R Caraballo, Vaccarezza M, et al. the. national consensus on ketogenic diet. Rev Neurol 2014; 59: 213-23. 2. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, et al. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. Pediatrics. 1998;102:1358-63. 3. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, et al. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. J Child Neurol. 2006;21:193-8. 4. Keene DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. Pediatr Neurol. 2006;35:1-5. 5. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. Pediatrics. 2000;105:E46. 6. Sampaio LPB, Takakura C, Manreza MLG. The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy. Arq Neuropsiquiatr. 2017;75:234-7. 7. Weijenberg A, van Rijn M, Callenbach PMC, et al. Ketogenic diet in refractory childhood epilepsy: Starting with a liquid formulation in an outpatient setting. Child Neurol Open. 2018;5:2329048x18779497. 8. Ashrafi MR, Hosseini SA, Zamani GR, et al. The efficacy of the ketogenic diet in infants and young children with refractory epilepsies using a formula-based powder. Acta Neurol Belg. 2017;117:175-82. 9. El-Rashidy OF. Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy. Acta Neurol Scand. 2013;128:402-8. 10. Karimzadeh P, Moosavian T, Moosavian HR. Effects of a formula-based ketogenic diet on refractory epilepsy in 1 to 3 year-old patients under classic ketogenic diet. Iran J Child Neurol. 2019;13:83-90. 11. Pires M. Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: An open prospective study. Epilepsy Research. 2013;13:S0920-1211. 12. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, et al. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. Pediatrics. 1998;102:1358-63. 13. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. Ketogenic diet drink study. Identifier: NCT03196271. Updated July 8, 2019. Accessed August 3, 2020. from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03196271>. 14. Kayyali HR, Gustafson M, Myers T, et al. Ketogenic diet efficacy in the treatment of intractable epileptic spasms. Pediatr Neurol. 2014;50:224-7. 15. Bruce S, Devlin A, Air L, et al. Changes in quality of life as a result of ketogenic diet therapy: A new approach to assessment with the potential for positive therapeutic effects. Epilepsy Behav. 2017;66:100-4.

АкваДетрим

ВИТАМИН D №1

По назначению врачей России¹

- Водный раствор витамина D **усваивается лучше**, чем другие формы²
- **Водный раствор** витамина D всасывается в ЖКТ независимо от степени его зрелости и сопутствующей патологии^{2,3}
- Подходит для всей семьи²

Таблетки растворимые 1000 ME и 2000 ME

- при растворении образуют водный раствор
- удобно принимать: можно растворить в воде или во рту, когда и где удобно²

Раствор для приема внутрь

- Качество проверено временем^{4,5}
- высокая эффективность подтверждена наукой⁶



1. Ipsos COMCON Pharma-Q 2021 (Autumn wave) & Prindex Autumn-2021 – shares %, Pharma-Q Autumn-2021 – АкваДетрим, водный раствор. 2. АкваДетрим таб. 500 ME – ИМП от 10.04.2020; АкваДетрим таб. 1000, 2000 ME – ИМП от 05.07.2021 – согласно разделу «Особые указания» при отсутствии воды таблетку можно растворить во рту. 3. Николаева С.В., Усенко Д.В., Шушакова Е.К., Савватеева О.А., Горелов А.В. Витамин D и его влияние на инфекционные заболевания. Инфекционные болезни, 2020, т. 18, №1, с. 77–84. 4. Дата регистрации АкваДетрим капли в России – 29.05.1997 г. 5. За весь период обращения лекарственного препарата на территории РФ соотношение «польза-риск» остается благоприятным и свидетельствует в пользу его применения в соответствии с ИМП. Также не было зарегистрировано ни одного отзыва лекарственного препарата АкваДетрим капли с рынка РФ в связи с развитием нежелательных реакций при применении у пациентов. 6. Педиатрия, 2017, том 96, №5.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ