

# Лечашний Врач

Medical Journal

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 25 № 10 2022



## БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ. ОТОЛАРИНГОЛОГИЯ ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Поражения легких, вызванные вейпами
- Физическое развитие детей с хронической воспалительной патологией глотки
- Биомаркеры легочного фиброза при COVID-19
- Роль логопеда в коррекции афазии и дисфагии пациентов с ОНМК
- Фармакотерапия дистальных полинейропатий при вибрационной болезни
- Современное состояние проблемы хронического алкоголизма
- Влияние стрессогенных факторов риска на распространенность злокачественных новообразований

### Страницка педиатра

- Влияние детских молочных смесей на формирование центральной нервной системы и зрения
- Вакцинопрофилактика гриппа у детей раннего возраста
- Случай синдрома множественных геномных аномалий
- Клинический случай нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа

### Актуальная тема

- Обобщение клинического опыта использования комбинированного препарата в форме крема для наружного применения в терапии хронических дерматозов
- Выполнение программы диспансеризации в системе здравоохранения
- Особенности ведения пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Издается с 1998 года

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

Подписные индексы:

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

ISSN 1560 5175



## ЧЕТЫРЕХВАЛЕНТАЯ 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, адьювантов.

### 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.

# 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 территории, 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 № 10 2022**

**ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР** Анатолий Анатольевич Стремоухов, д. м. н., профессор  
**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР** Елена Ольгертовна Гирюцкая, 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](mailto: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 – 20.10.2022 г.

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

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

Подписные индексы:

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

**РЕКЛАМА**

Светлана Иванова, тел.: (499) 703-18-54 (доб. 341), [lana@osp.ru](mailto:lana@osp.ru)  
Юлия Патронова, тел.: (499) 703-18-54, [patronova@osp.ru](mailto:patronova@osp.ru)

**МАРКЕТИНГ**

Полина Коротун, [marketing@osp.ru](mailto:marketing@osp.ru)

Отпечатано в ООО «РИММИНИ»

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

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

**Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.**

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Иллюстрации – Adobe Stock.



**ПРЕЗИДЕНТ** Михаил Борисов  
**ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР** Галина Герасина  
**КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР** Татьяна Филина

Has been published since 1998

**VOL. 25 № 10 2022**

**CHIEF SCIENTIFIC EDITOR** Anatoly Anatolyevich Stremoukhov, Dr. of Sci (Med), Professor  
**EDITOR IN CHIEF** Elena Girutskaya, [Lvrach@osp.ru](mailto: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](mailto: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, Dobrolyubovopr-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 – 20.10.2022

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

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

Subscription indices:

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

**DEPARTMENT OF ADVERTISING**

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

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

**MARKETING**

Polina Korotun, [marketing@osp.ru](mailto:marketing@osp.ru)

Printing house OOO «RIMMINI»

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

The journal is published 12 times a year.

Circulation 30,000 copies.

Price: free

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

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

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

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

Illustrations – Adobe Stock.

**PRESIDENT** MICHAIL Borisov

**DIRECTOR GENERAL** Galina Gerasina

**COMMERCIAL DIRECTOR** Tatyana Filina

# Лечашний Врач

Medical Journal

Том 25 № 10 2022

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

Бронхопульмонология.

Оториноларингология

Bronchopulmonology.

Otolaryngology

Психоневрология

Psychoneurology

- 6 Поражения легких, вызванные вейпами: новые вызовы и новые решения (обзор литературы)/** Л. Ю. Пальмова, А. Р. Зиннатуллина, Е. В. Кулакова
- 6 Lung lesions caused by vaping: new challenges and new solutions (literature review)/** L. Yu. Palmova, A. R. Zinnatullina, E. V. Kulakova
- 11 Физическое развитие детей с хронической воспалительной патологией глотки: обзор литературы/** К. В. Егорова, Н. Х. Жамлиханов, Д. А. Маллин
- 11 Physical development of children with chronic inflammatory pathology of the pharynx: a review of the literature/** K. V. Egorova, N. H. Zhamlikhanov, D. A. Mallin
- 16 Биомаркеры легочного фиброза при COVID-19 и постковидном синдроме/** М. К. Курбаналиев, Т. А. Потцеева, Е. А. Лях, Д. А. Штонда, И. В. Родионова, В. В. Скворцов
- 16 Biomarkers of pulmonary fibrosis in COVID-19 and postcovid syndrome/** M. K. Kurbanaliev, T. A. Potselueva, E. A. Lyakh, D. A. Shtonda, I. V. Rodionova, V. V. Skvortsov
- 21 Роль логопеда в коррекции афазии и дисфагии на первом этапе реабилитации пациентов с ОНМК/** О. Д. Ларина, Ю. Ю. Рудомётова, Т. В. Новикова
- 21 The role of a speech therapist in the correction of aphasia and dysphagia at the first stage of rehabilitation of patients with acute disorders of cerebral circulation/** O. D. Larina, Yu. Yu. Rudometova, T. V. Novikova
- 30 Фармакотерапия дистальных полинейропатий при вибрационной болезни/** Е. Ю. Радоцкая, Я. И. Онищук, И. И. Новикова
- 30 Pharmacotherapy of distal polyneuropathies in vibration disease/** E. Yu. Radotskaya, Ya. I. Onishchuk, I. I. Novikova
- 36 Современное состояние проблемы хронического алкоголизма, новые подходы к его коррекции (обзор литературы)/** Е. В. Филиппова, К. Е. Букин, А. Д. Дьячкова, Е. В. Сосновская
- 36 Current state of the problem of chronic alcoholism, new approaches in its correction (literature review)/** E. V. Filippova, K. E. Bukin, A. D. Dyachkova, E. V. Sosnovskaya
- 44 Влияние стрессогенных факторов риска на распространенность злокачественных новообразований (обзор литературы)/** Х. Н. Абдуразакова, М. Г. Магомедов, С. О. Омарова, З. М. Гасанова
- 44 The role of socioeconomic and stressful risk factors in the prevalence of malignancies (literature review)/** Kh. N. Abdurazakova, M. G. Magomedov, S. O. Omarova, Z. M. Gasanova

- 48 Влияние детских молочных смесей, обогащенных длинноцепочечными жирными кислотами и лутеином, на формирование центральной нервной системы и зрения с позиций пищевого программирования/ И. Н. Холодова, Е. С. Киселева, В. В. Нечаева**
- 48 Effect of infant formula enriched with long-chain fatty acids and lutein on the formation of the central nervous system and vision from the standpoint of nutritional programming/ I. N. Kholodova, E. S. Kiseleva, V. V. Nechaeva**
- 55 Вакцинопрофилактика гриппа у детей раннего возраста – обзор фактических данных/ В. А. Булгакова, Л. Р. Селимзянова, Т. Е. Привалова, Д. А. Юсупова**
- 55 Immunisation of young children against influenza – evidence review/ V. A. Bulgakova, L. R. Selimzyanova, T. E. Privalova, D. A. Yusupova**
- 62 Случай синдрома множественных геномных аномалий (сочетание синдромов Элерса – Данлоса сосудистого типа и Лойеса – Дитца 2-го типа) у ребенка/ А. Е. Сипягина, Л. С. Балева, Е. Н. Якушева, А. Н. Семячкина, Е. А. Потрохова**
- 62 A case of multiple genomic anomalies (the combination of Ehlers – Danlos syndrome vascular type and Loeys – Dietz syndrome type 2) in a child/ A. E. Sipyagina, L. S. Baleva, E. N. Yakusheva, A. N. Semyachkina, E. N. Potrokhova**
- 68 Клинический случай нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа, обусловленного гомозиготной мутацией в гене *TPP1*/ А. В. Серёжкина, А. А. Булка, И. Г. Хмелевская, Н. С. Разинькова, Т. А. Миненкова, М. О. Бабкин**
- 68 A clinical case of type 2 neuronal ceroid lipofuscinosis caused by a homozygous mutation in the *TPP1* gene/ A. V. Serezhkina, A. A. Bulka, I. G. Khmelevskaya, N. S. Razinkova, T. A. Minenkova, M. O. Babkin**

- 72 Обобщение клинического опыта использования комбинированного препарата в форме крема для наружного применения в комплексной терапии больных хроническими дерматозами/ Н. В. Кунгурев, М. М. Кохан, Ю. В. Кениксфест, И. А. Куклин, О. Г. Римар, Я. В. Кащеева, Е. И. Стукова**
- 72 Generalization of the clinical experience of use a combined drug in the form of a cream for topical application in the complex therapy of patients with chronic dermatoses/ N. V. Kungurov, M. M. Kokhan, Yu. V. Keniksfest, I. A. Kuklin, O. G. Rimar, Ya. V. Kascheeva, E. I. Stukova**
- 81 Исследование отношения и участия населения в диспансеризации и выполнение программы диспансеризации в системе здравоохранения/ В. Ф. Левшин, Н. И. Слепченко, Н. И. Рыжова, Л. А. Савлучинская, Л. Г. Соленова**
- 81 Study of the attitude and participation of the population in the preventive and screening examinations and implementation of these examinations in the health care system/ V. F. Levshin, N. I. Slepchenko, N. I. Ryzhova, L. A. Savluchinskaya, L. G. Solenova**
- 88 Особенности ведения и лечения пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа/ Л. Ю. Моргунов, Е. В. Земскова**
- 88 Features of management and treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus/ L. Yu. Morgunov, E. V. Zemskova**
- 96 Последипломное образование**
- 96 Postgraduate education**

# Лечашний Врач

Lechaschi Vrach

## Редакционный совет

### РОССИЯ

- М. Б. Аниферов**, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный врач ГБУЗ Эндокринологический диспансер ДЗМ (Москва, Россия)
- О. И. Аполихин**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина (Москва, Россия)
- Н. Г. Астафьев**, 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 СГМУ 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 ГБЗУ МО МОНИКИ им. М. Ф. Влодарского (Москва, Россия)
- Н. В. Болотова**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия)
- Н. И. Брико**, д. м. н., профессор, академик РАН, академик МАИ, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- Ю. Я. Венгеров**, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- А. Л. Вёрткин**, д. м. н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, ННПО скорой медицинской помощи (Москва, Россия)
- Г. В. Волгина**, д. м. н., профессор кафедры нефрологии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Ю. А. Гамякова**, д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
- Н. А. Гелле**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- И. В. Друк**, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО ОМГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
- М. И. Дубровская**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В. А. Таболина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
- Т. М. Желтикова**, д. б. н., заведующая лабораторией экологической биотехнологии ФГБНУ НИИВ им. И. И. Мечникова (Москва, Россия)
- Н. В. Зильберберг**, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУ СО УрНИИД-ВИИ (Екатеринбург, Россия)
- И. В. Зорин**, д. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОргМУ Минздрава России (Оренбург, Россия)
- С. Н. Зоркин**, д. м. н., профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, заведующий урологическим отделением с группами: репродуктологии и трансплантации, главный научный сотрудник ФГУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России (Москва, Россия)
- С. Ю. Калинченко**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО РУДН, (Москва, Россия)
- А. В. Каравлов**, 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. Карапкина**, к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Е. П. Карлова**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии им. проф. Б. В. Шевыригина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
- Е. А. Климова**, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Н. Г. Колосова**, к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- П. В. Колхир**, д. м. н., заведующий лабораторией иммунозависимых дерматозов ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- Е. И. Краснова**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск, Россия)
- В. Н. Кузьмин**, д. м. н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)
- М. Л. Кукушин**, д. м. н., профессор, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИ ОПП (Москва, Россия)
- 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. Лесник**, д. м. н., профессор кафедры семейной медицины СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
- М. А. Ливзан**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней, ректор ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
- И. В. Маев**, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии АФ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Е. Ю. Майчик**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Г. А. Мельниченко**, д. м. н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (Москва, Россия)
- А. А. Мамедов**, д. м. н., профессор кафедры стоматологии АФ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Д. Ш. Мачардзе**, д. м. н., профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)
- А. Ш. Ашурев**, 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. Ш. Иноятов**, д. м. н., профессор, заместитель министра здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)
- Н. Фаткулина**, д. м. н., профессор, директор института наук здоровья Медицинского факультета Вильнюсского университета (Вильнюс, Литва)
- В. Фейгина**, д. м. н., доцент кафедры педиатрии Ратгерского университета, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, член Международной ассоциации детской нефрологии, Американского общества нефрологии (Чикаго, США)

### ЗАРУБЕЖНЫЕ СТРАНЫ

- З. Ш. Ашурев**, д. м. н., профессор, директор РСНПМЦ наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ТМА, главный нарколог Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)
- Ч. Р. Рагимов**, д. м. н., профессор, президент Азербайджанского общества хирургов полости рта и челюстно-лицевой области, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)

**С. Н. Мехтиев**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**О. Н. Минушкин**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

**А. М. Мкртычян**, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

**Т. Е. Морозова**, д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ, заведующая кафедрой общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

**Ч. Н. Мустафина**, 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. Нечаева**, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ОМГМУ Минздрава России (Омск, Россия)

**Г. А. Новик**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**С. И. Овчаренко**, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

**А. Ю. Овчинников**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

**В. Н. Прилепская**, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе НЦАГИП им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России (Москва, Россия)

**В. А. Ревкина**, д. м. н., профессор, заведующая отделением аллергологии ФГБУН ФИЦ ПБ (Москва, Россия)

**Е. Б. Рудаков**, д. м. н., профессор кафедры АГИП ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России (Москва, Россия), научный консультант отделения ВРТ ГБУЗ МО МОПЦ (Балашиха, Россия)

**В. М. Свистушкин**, д. м. н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

**А. И. Синопников**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)

**В. И. Скворцова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель ФМБА России (Москва, Россия)

**А. С. Скотников**, к. м. н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

**В. В. Смирнов**, д. м. н., профессор кафедры педиатрии им. ак. М. Я. Студеникова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

**В. М. Студеникин**, д. м. н., профессор, академик РАЕ и МАЕ, ООО НПСМЦ «Дрим Клиник» (Москва, Россия)

**Ю. А. Солдатский** (Москва), д. м. н., профессор кафедры оториноларингологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, заведующий отделением оториноларингологии ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ (Москва, Россия)

**Л. Г. Турбина**, д. м. н., профессор кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)

**Н. В. Торопцова**, д. м. н., профессор, заведующая лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза Минздрава России на базе ФГБНУ НИИ им. В. А. Насоновой (Москва, Россия)

**Е. Г. Филатова**, д. м. н., профессор кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

**Н. В. Чичасова**, д. м. н., профессор кафедры ревматологии НИИР им. В. А. Насоновой (Москва, Россия)

**А. Г. Чуалин**, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

**М. Н. Шаров**, д. м. н., профессор кафедры нервных болезней СФ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

**Ю. В. Шило**, к. м. н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

**Л. Д. Школьник**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

**П. Л. Щербаков**, д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, заместитель генерального директора по лечебной работе ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (Москва, Россия)

**Л. А. Щепалина**, д. м. н., профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ (Москва, Россия)

**П. А. Щелев**, д. м. н., профессор кафедры урологии ФК МР ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия), главный уролог Московской области

**Н. Д. Юшук**, д. м. н., профессор, академик РАН, Президент ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)

## Editorial board

### RUSSIA

**M. B. Antsiferov**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chief Physician of the Endocrinological Dispensary DZM (Moscow, Russia)

**O. I. Apolikhin**, Dr. of Sci (Med), Prof., Corresponding Member of RAS, Director of the N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology (Moscow, Russia)

**N. G. Astafeva**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Clinical Immunology and Allergy, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)

**V. A. Akhmedov**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

**D. R. Akhmedov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases named after Academician G.P. Rudnev, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Russia)

**E. B. Bashnina**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Endocrinology named after Academician V. G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)

**S. V. Belmer**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**T. A. Bokova**, Dr. of Sci (Med), Prof., Department of Pediatrics Faculty of Improvement of Doctors, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

**N. V. Bolotova**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)

**N. I. Brilo**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Yu. Ya. Vengerov**, Dr. of Sci (Med), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**A. L. Vertkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**G. V. Volgina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Nephrology of the Faculty of Additional Professional Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**Yu. A. Galyamova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Faculty of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**N. A. Geppa**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**I. V. Druk**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

**M. I. Dubrovskaya**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics, acad. V. A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**T. M. Zheltikova**, Dr. of Sci (Biol), Head of the Laboratory of Environmental Biotechnology, Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov (Moscow, Russia)

**N. V. Zilberman**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopathology (Ekaterinburg, Russia)

**I. V. Zorin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

**S. N. Zorkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Anrology, Head of the Urology Department with Reproductology and Transplantation Groups, Chief Researcher, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia)

**S. Yu. Kalinchenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

**A. V. Karaulov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Clinical Immunology and Allergy, Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**G. N. Karetikina**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**E. P. Karpova**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after prof. B. V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**E. A. Klimova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**N. G. Kolosova**, MD, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**P. V. Kolkhir**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Immuno-Dependent Dermatoses, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**E. I. Krasnova**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

**V. N. Kuzmin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**M. L. Kukushkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory for Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow, Russia)

**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 Rus (Moscow, Russia)

**S. N. Mekhtiev**, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Hospital Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)

**O. N. Minushkin**, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Therapy and Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

### 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. Mkrtchyan**, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Endocrinology and Diabetology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**T. E. Morozova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases of the Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of General Medical Practice Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Ch. N. Mustafin**, MD, Associate Professor at the Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**Yu. G. Mukhina**, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Hospital Pediatrics. ac. V. A. Tabolina, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**L. S. Namazova-Baranova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Head of the Research Institute of Pediatrics and Child Health Protection of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Chief Freelance Pediatric Specialist in Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**E. L. Nasonov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, scientific director of the Research Institute V. A. Nasonova, Head of the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**S. V. Nedogoda**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Vice-rector for the development of regional health care and clinical work, head of the Department of Internal Medicine of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

**G. I. Nechaeva**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Faculty of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

**G. A. Novik**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pediatrics named after prof. I. M. Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy (St. Petersburg, Russia)

**S. I. Ovcharenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Faculty Therapy No. 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**A. Yu. Ovchinnikov**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**V. N. Prilepskaya**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)

**V. A. Revyakina**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Allergology at the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)

**E. B. Rudakova**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the State Scientific Center Federal Medical Biophysical Center named after A. I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia), scientific consultant of the Department of Assisted Reproductive Technologies MO Moscow Regional Perinatal Center (Moscow, Russia)

**V. M. Sivtushkin**, 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. Vladimirsly Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

**N. V. Toropsova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Osteoporosis of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints with the Center for the Prevention of Osteoporosis of the Ministry of Health of Russia on the basis of V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

**E. G. Filatova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**N. V. Chichasova**, Dr. of Sci. (Med), Professor at the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**A. G. Chuchalin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**M. N. Sharov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Faculty of Dentistry, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**V. Yu. Shilo**, MD, Associate Professor of the Department of Nephrology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

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

**P. L. Scherbakov**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Deputy General Director for Clinical Work SRI PCM Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

**L. A. Scheplyagina**, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Pediatrics at the Faculty of Advanced Training for Doctors of the M. F. Vladimirsly Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

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

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

**A. Sh. Inoyatov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Minister of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

**N. Fatkulina**, Dr. of Sci. (Med), Director of Institute of Health Sciences Medical Faculty of Vilnius University (Vilnius, Lithuania)

**V. Feygina**, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Department of Pediatrics, Rutgers University, Robert Wood Johnson School of Medicine, Member of the International Association of Pediatric

## Поражения легких, вызванные вейпами: новые вызовы и новые решения (обзор литературы)

Л. Ю. Пальмова, ORCID: 0000-0003-0052-830X, [palmova@bk.ru](mailto:palmova@bk.ru)

А. Р. Зиннатуллина, ORCID: 0000-0003-1974-1071, [aigoul-zinnatullina.rust@mail.ru](mailto:aigoul-zinnatullina.rust@mail.ru)

Е. В. Кулакова, ORCID: 0000-0002-0993-8279, [kulakova\\_ksmu@mail.ru](mailto:kulakova_ksmu@mail.ru)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49

**Резюме.** Современный мир постоянно предъявляет нам непривычные вызовы. К одним из новых трендов следует отнести электронные сигареты и вейпы, прочно вошедшие в повсеместную среду молодых людей, включая и несовершеннолетних. В последние годы все чаще стали появляться сообщения о случаях легочных поражений, связанных с их использованием, а также о вспышках этой новой патологии. В статье структурированы зарубежные и российские данные, касающиеся новой патологии, связанной с использованием вейпинга. Клинические формы от воздействия электронных сигарет могут быть представлены как острым повреждением легких (острый пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром), так и фиброзным процессом (организующаяся пневмония, респираторный бронхиолит). Сложности диагностики обусловлены, с одной стороны, недооценкой сложившейся эпидемиологической ситуации, связанной с вейпингом, с другой – отсутствием патогномоничных симптомов, свойственных поражению легких, связанному с вейпингом. Дифференциальная диагностика должна включать широкий спектр заболеваний. Значительные трудности верификации вейп-ассоциированных поражений могут возникнуть в период подъема заболеваемости гриппом и COVID-19, оба из которых могут проявляться аналогично или даже одновременно с поражением легких, ассоциированным с вейпингом, которое является, по существу, диагнозом исключения. Терапевтические подходы не стандартизированы и довольно скучны. По данным литературы основой лечения является респираторная поддержка, фармакотерапия не имеет под собой широкой доказательной базы. В отечественной общеиздательской практике следует внимательнее относиться к сбору анамнеза, особенно у молодых лиц с респираторными и гастроэнтерологическими проявлениями, указывающих при опросе на факт использования вейпов. Нацеленность врачей первичного звена и последующая реализация общедоступного диагностического алгоритма позволит проводить диагностику поражения легких, связанного с вейпингом, в более короткие сроки. В будущем предстоит продолжить изучение данной патологии и поиск более специфичных ее проявлений.

**Ключевые слова:** электронные сигареты, вейпинг, болезнь вейперов.

Для цитирования: Пальмова Л. Ю., Зиннатуллина А. Р., Кулакова Е. В. Поражения легких, вызванные вейпами: новые вызовы и новые решения (обзор литературы) // Лечащий Врач. 2022; 10 (25): 6-10. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.001

## Lung lesions caused by vaping: new challenges and new solutions (literature review)

Lyubov Yu. Palmova, ORCID: 0000-0003-0052-830X, [palmova@bk.ru](mailto:palmova@bk.ru)

Aigul R. Zinnatullina, ORCID: 0000-0003-1974-1071, [aigoul-zinnatullina.rust@mail.ru](mailto:aigoul-zinnatullina.rust@mail.ru)

Ekaterina V. Kulakova, ORCID: 0000-0002-0993-8279, [kulakova\\_ksmu@mail.ru](mailto:kulakova_ksmu@mail.ru)

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerova str., Kazan, 420012, Russia

**Abstract.** The modern world constantly presents us with unusual challenges. One of the new trends should include electronic cigarettes and vapes, which are firmly embedded in the ubiquitous environment of young people, including minors. In recent years, reports of cases of lung lesions associated with their use, as well as outbreaks of this new pathology, have become increasingly frequent. The article structures foreign and Russian data concerning a new pathology associated with the use of vaping. Clinical forms from exposure to electronic cigarettes can be represented by both acute lung injury (acute pneumonitis, acute respiratory distress syndrome) and a fibrous process (organizing pneumonia, respiratory bronchiolitis). The difficulties of diagnosis are caused, on the one hand, by an underestimation of the current epidemiological situation associated with vaping, on the other – by the absence of pathognomonic symptoms characteristic of EVALI. Differential diagnosis should include a wide range of diseases. Significant difficulties in verifying vape-associated lesions may occur during the rise in the incidence of influenza and COVID-19, both of which may manifest similarly or even simultaneously with EVALI. Lung damage associated with the use of vapes is essentially a diagnosis of exclusion. Therapeutic approaches are not standardized and are rather scarce. According to the literature, the basis of treatment is respiratory support, pharmacotherapy does not have a broad evidence base. In the domestic general medical practice, one should pay more attention to the collection of anamnesis, especially in young

people with respiratory and gastroenterological manifestations, indicating the fact of using vapes during the survey. The focus of primary care physicians and the subsequent implementation of a publicly available diagnostic algorithm will allow for the diagnosis of EVALI in a shorter time. In the future, we will continue to study this pathology and search for more specific manifestations of it.

**Keywords:** electronic cigarettes, vaping, vapers' disease.

**For citation:** Palmova L. Yu., Zinnatullina A. R., Kulakova E. V. Lung lesions caused by vaping: new challenges and new solutions (literature review) // Lechaschi Vrach. 2022; 10 (25): 6-10. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.001

**С**овременный мир не перестает удивлять нас инновационными технологиями и разнообразными инженерными решениями. Причем далеко не всегда новые тренды являются безвредными и безопасными. К подобным изобретениям относятся и электронные сигареты (ЭС; вейпы), прочно занявшие свои позиции в среде курильщиков.

ЭС представляют собой электронные устройства, генерирующие высокодисперсный аэрозоль, который вдыхает пользователь. Основные части устройства – это мундштук, бак и атомайзер, включающий нагревательный элемент, картридж или резервуар со специальной жидкостью-наполнителем (рис. 1). Вейпы позволяют создать аэрозольную форму никотина и тетрагидроканнабинола (ТГК) и/или других веществ для вдыхания. Состав жидкостей, используемых в подобного рода устройствах, весьма разнообразен и включает в себя более 7000 ароматизаторов и других химических компонентов, в том числе канцерогенов. Это не только ТГК, но и каннабис, глицерин, ацетат витамина Е, ароматические и вкусовые добавки. Необходимо подчеркнуть, что негативные эффекты этих веществ реализуются в основном в процессе нагревания и связанных с этим химических реакций [1].

История появления вейпов уходит своими корнями еще в начало XX века и связана с именем американского ученого Джозефа Робинсона. Вплоть до начала XXI века

неоднократно осуществлялись попытки усовершенствовать электронные устройства. Наконец, в 2003 г. китаец Хон Ли запатентовал устройство «Электронное средство доставки никотина» [2]. С тех пор ЭС пользуются повышенным спросом у молодых людей из самых разных уголков нашей планеты, включая Россию. Сегодня на отечественном рынке присутствуют главные транснациональные табачные компании: Philip Morris International, «Logic Pro», Japan Tobacco International и GLO, British American Tobacco, Imperial Brands [3]. В 2016 году в России количество потребителей-вейперов составило около 1,5 млн чел., а объем продаж ЭС достиг 16 млрд руб. [2]. Основываясь на данных опроса молодежи в 2019 году, в настоящее время 5 млн подростков употребляют вейпы [4, 5]. На рис. 2 представлено потребление старшеклассниками США различных табачных изделий в период с 2011 по 2019 г. В последние годы кривая отчетливо демонстрирует стремительный рост использования ЭС [6].

Безусловно, что табачная индустрия не стоит на месте и электронные устройства со временем претерпели множество изменений, в том числе качественных. Примечательно, что состав жидкости в последних поколениях ЭС стал отличаться большей концентрацией химических веществ и агрессивностью [1].

Поражение легких, связанное с вейпингом (E-cigarette or vaping product use associated lung injury), имеет сокращенное название – EVALI (англоязычный вариант). В последние годы в зарубежных публикациях стали активно появляться сообщения о случаях легочных поражений, связанных с использованием вейпов, а также о вспышках этой новой патологии [1, 7-9]. Первые указания на EVALI были зафиксированы в 2012 г. [10]. В 2020 г. в США зафиксировано более 2600 случаев EVALI и около 70 смертельных исходов [7]. В отечественной рецензируемой литературе мы



Рис. 1. Схема устройства ЭС [Устройство и виды электронных сигарет: URL: <https://zdrovnet.ru/elektronnye-sigarety/ustroystvo-elektronnyh-sigaret.html>. (Дата обращения: 11.01.2022)] / Diagram of the electronic cigarette device [Device and types of electronic cigarettes: URL: <https://zdrovnet.ru/elektronnye-sigarety/ustroystvo-elektronnyh-sigaret.html>. (Accessed: 11.01.2022)]

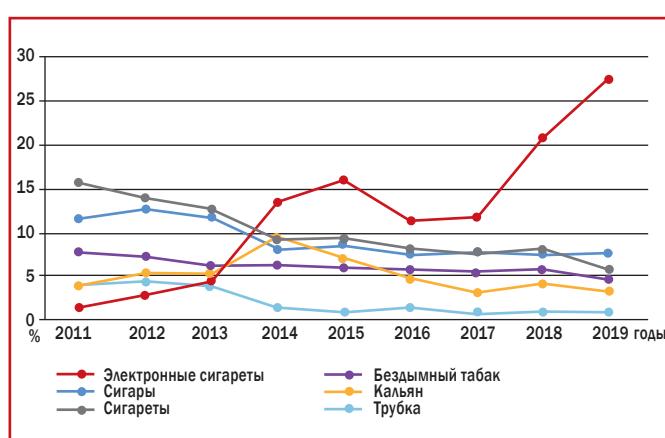


Рис. 2. Употребление табачных изделий старшеклассниками США. Динамика с 2011 г. по 2019 г. [6] / Current tobacco product use among U. S. high school students, 2011 to 2019 [6]

## Бронхопульмонология. Отоларингология

смогли обнаружить лишь отдельные сообщения о болезни вейперов [4]. Сложности диагностики обусловлены, с одной стороны, недооценкой сложившейся эпидемиологической ситуации, связанной с вейпингом, с другой – отсутствием патогномоничных симптомов, свойственных EVALI. В этой связи мы посчитали целесообразным структурировать имеющиеся в специализированной литературе сведения, касающиеся новой нозологии, и подготовить современного врача-интерниста к возможной встрече с таким пациентом.

Вопросы патогенеза диктуют необходимость представления повреждающего воздействия конденсата паров химической жидкости на эпителий респираторного тракта и реакции иммунной системы организма человека. Основным повреждающим фактором считается ацетат витамина Е, который широко используется в электронных сигаретах, содержащих ТГК, в качестве разбавителя [11]. Нагревание ацетата витамина Е приводит к образованию кетена, высокореактогенного вещества, раздражающего бронхолегочную систему и оказывающего отрицательное влияние на функцию альвеолярного сурфактанта. Другие компоненты, вероятно, также играют определенную роль, включая масла каннабиноидов, нефтяные дистилляты и лимонен [1]. При нагревании глицерина и пропиленгликоля выделяется формальдегид, являющийся канцерогеном первой группы, что повышает риски развития онкопатологии [12]. Формы воздействия ЭС могут быть представлены как острым повреждением легких (острый пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром), так и фиброзным процессом (организующаяся пневмония, респираторный бронхиолит). Патоморфологические изменения могут проявляться в виде острой эозинофильной пневмонии, липоидной пневмонии, интерстициальной пневмонии [1].

С эпидемиологической точки зрения установленным фактом является преобладание EVALI среди лиц мужского пола в возрасте до 35 лет [7]. Вызывает опасение тот факт, что с данным заболеванием могут обращаться дети подросткового возраста [4, 13]. В одном из исследований было установлено, что доля пациентов с EVALI в группах с летальным и неletalным исходами была выше среди представителей европеоидной расы – 39 из 49 (80%) и 1104 из 1818 (61%) соответственно, чем среди лиц других рас или этнических групп. Пациентов со смертельным исходом было больше среди лиц от 35 лет и старше – 44 из 60 (73%) по сравнению с группой больных моложе 35 лет, а доля пациентов с нефатальным исходом была ниже среди лиц в возрасте 35 лет и старше – 551 из 2514 (22%). Литературные данные свидетельствуют о том, что в группе умерших от EVALI, по сравнению с группой выживших пациентов, чаще фиксировался отягощенный анамнез по респираторным заболеваниям – 25 из 57 (44%) и 371 из 1297 (26%) соответственно, болезням сердечно-сосудистой системы – 26 из 55 (47%) против 115 из 1169 (10%) и психическим расстройствам – 32 из 49 (65%) против 575 из 1398 (41%) [7, 14].

В целом 26 из 50 пациентов (52%), скончавшихся от болезни вейперов, имели ожирение. Почти половина пациентов со смертельным исходом – 25 из 54 (46%) до госпитализации или смерти наблюдались в амбулаторных условиях [7], что может говорить об отсутствии настораживающих признаков в начале развития болезни и последующем неуклонном прогрессировании процесса. У пациентов с EVALI, имеющих множественные хронические заболевания, отмечался более высокий риск развития острого респираторного дистресс-

синдрома и его осложнений. Сопутствующая хроническая патология, с одной стороны, утяжеляла течение EVALI, а с другой – затрудняла верификацию коморбидных состояний [7, 15].

В другом американском исследовании было показано, что средний возраст пациентов, умерших от EVALI, составил 51 год (диапазон от 15 до 75 лет), а в группе выживших – 24 года (диапазон от 13 до 85 лет). Среди групп с анамнезом курения (45 пациентов со смертельным и 2021 больной с несмертельным исходом) 30 (67%) и 1593 (79%) соответственно сообщили об использовании продуктов, содержащих ТГК; 25 (56%) и 1109 (55%) – содержащих никотин; 12 (27%) и 803 (40%) – содержащих и то, и другое; 2 (4%) и 122 (6%) не использовали ни того, ни другого. Среди пациентов со смертельным исходом от EVALI 44 из 56 (79%) и 439 из 1327 (33%) в группе с несмертельным исходом были текущими или бывшими курильщиками табака [7, 14].

Говоря о клинической симптоматике, следует отметить наличие респираторного, гастроэнтерологического и интоксикационного синдромов. В одном из зарубежных исследований по состоянию на октябрь 2019 года были представлены сведения, основанные на анализе данных 342 пациентов с EVALI. Респираторные симптомы (кашель, боль в груди, одышка) отмечались у 95% (323/339) больных, 85% (289/339) сообщили об интоксикационных симптомах, включая потерю веса, лихорадку, озноб, и 77% (262/339) имели желудочно-кишечные расстройства (тошноту, рвоту, диарею, боль в животе). У пациентов с диагнозом EVALI тахикардия, тахипноэ и сатурация ниже уровня 95% были зарегистрированы в 55% (169/310), 45% (77/172) и 57% (143/253) случаев соответственно [16]. В исследовании, проведенном в штате Иллинойс (Висконсин), лихорадка была зарегистрирована у 33% пациентов [17]. Желудочно-кишечные симптомы (в частности, диарея и тошнота) обнаруживались чаще в группе лиц с нефатальным исходом [1, 13]. Среди умерших от EVALI достоверно чаще отмечались различные психические расстройства в форме депрессии и тревоги. Среди госпитализированных со смертельным исходом на момент поступления в больницу у 40 из 55 (73%) наблюдалась гипоксия, у 25 из 54 (46%) – тахикардия, а у 26 из 52 (50%) – тахипноэ. У 37 из 52 пациентов (71%) со смертельным исходом первоначальные лабораторные показатели характеризовались лейкоцитозом более 11 000 на  $\text{мм}^3$ , а у 29 из 45 больных (64%) преобладали нейтрофилы (количество лейкоцитов  $> 80\%$  нейтрофилов). Большинство пациентов с летальным исходом (93%) умерли в больнице [7].

Лабораторная диагностика включает в себя общий анализ крови и мочи, биохимические исследования крови, тесты на вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, ВИЧ, COVID-19 и оппортунистические инфекции [9]. Характерно повышение маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и количество лейкоцитов [17]. Для оценки этиологии заболеваний легких, вызванных другими запрещенными веществами, в случае получения информированного согласия, следует рассмотреть возможность проведения токсикологического тестирования [16]. Анализ мочи на наркотические средства при положительном результате на ТГК может быть полезен у лиц, использующих электронные сигареты и марихуану [8].

Немалая роль в верификации диагноза принадлежит лучевым методам визуализации органов грудной клетки. В том же упомянутом ранее исследовании изменения на рентгенограмме органов грудной клетки были обнаружены у 83%

больных, а при использовании рентгеновской компьютерной томографии – у 100% заболевших [17]. Типичными рентгенологическими изменениями при EVALI являются диффузные двусторонние затемнения с наибольшей локализацией в нижних долях легких, наличие линий Керли [5].

При высокой вероятности EVALI следует проводить рентгеновскую компьютерную томографию грудной клетки (РКТ), при которой типичными признаками являются двусторонние изменения по типу «матового стекла», иногда – зоны консолидации с преимущественной локализацией в субплевральных областях (рис. 3) [1, 8]. Подобная рентгенологическая картина встречается при большом числе патологий и заставляет искать более специфичные методы диагностики.

В литературе имеются данные, полученные при оценке бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Результаты оказались весьма неспецифичными, но они помогли исключить инфекционные процессы бактериальной, в том числе туберкулезной, грибковой и вирусной этиологии. Нередкой находкой являлось наличие насыщенных липидами макрофагов в БАЛ [8, 18]. Также в бронхоальвеолярной лаважной жидкости при EVALI возможно обнаружение ацетата витамина Е [9].

В настоящее время Центры по контролю и профилактике заболеваний США указывают на следующие диагностические критерии EVALI, которые можно использовать в общеврачебной практике:

- использование электронных сигарет в течение 90 дней;
- затемнения в легких при рентгенологических методах оценки органов грудной клетки;
- исключение легочной инфекции, включая полимеразную цепную реакцию на вирусы, анализы мочи на антигены легионеллы и пневмококка, культуральные посевы крови и мокроты;
- отсутствие вероятного альтернативного диагноза, включая сердечно-сосудистые заболевания и онкопатологию [19].

Несмотря на установленные критерии EVALI существует множество других легочных заболеваний, которые могут проявляться аналогичными симптомами или протекать в сочетании с EVALI. Значительные трудности ее верификации могут возникнуть в период подъема заболеваемости

гриппом и пандемии COVID-19, обе эти инфекции могут проявляться аналогично или даже одновременно с EVALI [1, 8]. Дифференциальная диагностика должна включать внебольничную и вирусные пневмонии, острую эозинофильную пневмонию, организующуюся пневмонию, гиперчувствительные пневмониты, липоидную пневмонию, диффузное альвеолярное кровоизлияние, гигантоклеточный пневмонит и респираторный бронхиолит, а также застойную сердечную недостаточность [5, 17].

EVALI является относительно новым и малоизученным заболеванием, в связи с чем терапевтические подходы к нему никем еще не стандартизированы и довольно скучны. Отметим, что основой лечения является оксигенотерапия с целевым уровнем сатурации 88–92%. Системные глюкокортикоиды могут быть назначены в качестве дополнительной терапии, но их влияние не является доказанным. До установления диагноза EVALI может быть назначена антибактериальная и противовирусная терапия, однако при исключении инфекционной патологии ее необходимо отметить. Имеется несколько сообщений о том, что использование N-ацетилцистеина значительно ослабляет цитотоксические и проапоптотические эффекты конденсата паров жидкости для ЭС [1, 20].

Таким образом, болезнь вейперов является, по существу, диагнозом исключения. В отечественной общеврачебной практике следует внимательнее относиться к сбору анамнеза, особенно у молодых лиц с респираторными и гастроэнтерологическими проявлениями, указывающих при опросе на факт использования вейпов. Соответствующая нацеленность врачей первичного звена и последующая реализация общедоступного диагностического алгоритма позволят осуществлять диагностику EVALI в более короткие сроки. В будущем, безусловно, предстоит продолжить изучение данной патологии и поиск более специфичных ее проявлений. Необходимо активнее проводить ознакомительную и разъяснительную работу о вреде вейпинга среди детей и подростков, особенно в общеобразовательных и средних профессиональных учреждениях. Урегулирование вопросов, связанных с использованием ЭС несовершеннолетними, должно входить в зону ответственности государственных органов, обеспечивающих контроль закупок и реализации табачных изделий, включая вейпы, а одной из важных сторон следует признать запрет на агрессивный маркетинг и рекламу электронных сигарет. Только совместными усилиями нам удастся сохранить здоровье будущих поколений. ■

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

1. Belok S. H., Parikh R., Bernardo J. et al. E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury: a review. *Pneumonia*. 2020; 33 (6): 657-663.
2. Мамченко М. М., Скворцова Е. С. Электронные сигареты в современном мире. Информационно-просветительская брошюра М.: РИО ЦН ИИОИЗ МЗ РФ, 2019 г. 20 стр. [Mamchenko M. M., Skyortsova E.S. Electronic cigarettes in the modern world. Information and educational brochure M.: RI O CN IIIOI Z M3 RF, 2019 g. 20 str.]
3. Отчет о научно-исследовательской работе по теме: «Проведение исследований рынка новых видов никотинсодержащей продукции, международной практики правового регулирования обращения такой продукции и разработка предложений по установлению в рамках



**Рис. 3. РКТ-изменения в легких у пациента с тяжелой EVALI [Chawla H., Weiler T. E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury Presenting as Sub-Acute Hypoxemia Without Increased Work of Breathing // Cureus. 2020; 12 (8): e9855. DOI: 10.7759/cureus.9855.]** / CT-changes in the lungs in a patient with severe EVALI [Chawla H., Weiler T. E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury Presenting as Sub-Acute Hypoxemia Without Increased Work of Breathing // Cureus. 2020; 12 (8): e9855. DOI: 10.7759/cureus.9855.]

# Бронхопульмонология. Отоларингология

Евразийского экономического союза обязательных требований к новым видам никотинсодержащей продукции и рекомендаций по механизмам их реализации» (промежуточный). I этап «Анализ основных видов никотинсодержащей продукции, международного опыта и практики ее регулирования». / Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт табака, махорки табачных изделий» (ФГБНУ ВНИИТТИ); руководитель НИР : заместитель директора по научной работе и инновациям ФГБНУ ВНИИТТИ Е. В. Ганучих. Краснодар, 2018. 217 с.

[Report on research work on the topic: «Conducting market research of new types of nicotine-containing products, international practice of legal regulation of the circulation of such products and developing proposals to establish mandatory requirements for new types of nicotine-containing products within the framework of the Eurasian Economic Union and recommendations on mechanisms for their implementation» (interim). Stage 1 «Analysis of the main types of nicotine-containing products, international experience and practice of its regulation»/ Federal State Budgetary Scientific Institution «Vserossijskij nauchno-issledovatel'skij institut tabaka, mahorkii tabachnyh izdelij» (FSBSI VNIITTI); head of research: Deputy Director for Research and Innovation of FSBSI VNIITTI E. V. Ganuchih. Krasnodar, 2018. 217 s.]

4. Врачи Морозовской больницы спасли подростка, впервые в стране установив диагноз «легочное повреждение электронными сигаретами» 17.06.2021. / Морозовская ДГКБ ДЗМ [Electronic resource].  
<http://morozdgkb.rf/vrachi-morozovskoy-bolnitsy-spasli-podrostka-vpervyye-v-strane-ustanoviv-diagnoz-legochnoye-povrezhdeniye-elektronnymi-sigaretami/>

[Doctors of the Morozov hospital saved a teenager, for the first time in the country having established a diagnosis of «lung damage by electronic cigarettes» 17.06.2021. / Morozovskaya DGKB DZM [Electronic resource].  
<http://morozdgkb.rf/vrachi-morozovskoy-bolnitsy-spasli-podrostka-vpervyye-v-strane-ustanoviv-diagnoz-legochnoye-povrezhdeniye-elektronnymi-sigaretami/>]

5. Kichloo A., Khan A., Siddiqui N. et al. Habit mimics the illness: EVALI during the era of the COVID-19 pandemic // Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports. 2020; 8: 2324709620972243.

6. King B. A., Jones Ch. M., Baldwin G. T. et al. // The New England Journal of Medicine. 2020; 382: 689-691.

7. Werner A. K., Koumans E. H., Chatham-Stephens K. et al. Hospitalizations and deaths associated with EVALI // The New England Journal of Medicine. 2020; 382 (17): 1589-1598.

8. Kazachkov M., Pirzada M. Diagnosis of EVALI in the COVID-19 era. // The Lancet Respiratory Medicine. 2020; 8 (12): 1169-1170.

9. Ayoub M., Quamme M., Abdel-Reheem A. K. et al. COVID or Not COVID? A great mimicker behind the smoke screen // Cureus. 2021; 13 (11): e19480.

10. Modi S., Sangani R., Alhajhusain A. Acute lipoid pneumonia secondary to E-cigarettes use: an unlikely replacement for cigarettes // Chest. 2015; 148 (4): 382A.

11. Wu D., O'Shea D. F. Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2020; 117 (12): 6349-55.

12. Jensen P., Luo W., Pankow J. F. et al. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols // The New England Journal of Medicine. 2015; 372 (4).

13. Adkins S. H., Anderson K. N., Goodman A. B. et al. Demographics, substance use behaviors, and clinical characteristics of adolescents with e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury (EVALI) in the United States in 2019 // Journal of the American Medical Association Pediatrics. 2020; 174 (7): e200756.

14. Garcia J. Vaping-associated lung injury riskier for older patients // Medscape Medical News. 2020.
15. Aldy K., Dazhe J. C., Madison M. et al. E-cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI) features and recognition in the emergency department // Journal of the American College of Emergency Physicians Open. 2020; 1 (5): 1090-1096.
16. Siegel D. A., Jatlaoui T. C., Koumans E. H. et al. Update: interim guidance for health care providers evaluating and caring for patients with suspected e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury — United States // Morbidity and Mortality Weekly Report. 2019; 19 (12): 3420-3428.
17. Layden J. E., Ghinai I., Pray I. et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin — final report // The New England Journal of Medicine. 2020; 382 (10): 903-916.
18. Aberegg S. K., Maddock S. D., Blagev D. P. et al. Diagnosis of EVALI: General Approach and the Role of Bronchoscopy // Chest. 2020; 158 (2): 820-827.
19. Schier J. G., Meiman J. G., Layden J. et al. Severe pulmonary disease associated with electronic-cigarette-product use — interim guidance // Morbidity and Mortality Weekly Report. 2019; 68 (36): 787-790.
20. Layden J. E., Ghinai I., Pray I. et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin — Final Report // The New England Journal of Medicine. 2020; 382 (10): 903-916.

## Сведения об авторах:

**Пальмова Любовь Юрьевна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; palmova@bk.ru

**Зиннатуллина Айгуль Рустамовна**, ассистент кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; aigoul-zinnatullina.rust@mail.ru

**Кулакова Екатерина Владиславовна**, студентка Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; kulakova\_ksmu@mail.ru

## Information about the authors:

**Lyubov Yu. Palmova, MD, Associate professor of the Department of internal medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerova str., Kazan, 420012, Russia; palmova@bk.ru**

**Aigul R. Zinnatullina, assistant of the Department of internal medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerova str., Kazan, 420012, Russia; aigoul-zinnatullina.rust@mail.ru**

**Ekaterina V. Kulakova, student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerova str., Kazan, 420012, Russia; kulakova\_ksmu@mail.ru**

Поступила/Received 28.01.2022

Принята в печать/Accepted 09.09.2022

## Физическое развитие детей с хронической воспалительной патологией глотки: обзор литературы

К. В. Егорова<sup>1, 3</sup>, ORCID: 0000-0001-9544-9932, kseniya\_egorova1986@mail.ru

Н. Х. Жамлиханов<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0002-2678-8022, gdkb-priem@med.cap.ru

Д. А. Маллин<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0002-5829-5310, mallinlor@mail.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова; 428000, Россия, Чебоксары, Московский проспект, 15

<sup>2</sup> Бюджетное учреждение Городская детская клиническая больница № 3 Министерства здравоохранения Чувашии; 428000, Россия, Чебоксары, ул. Тракторостроителей, 12

<sup>3</sup> Бюджетное учреждение Новочебоксарский медицинский центр Министерства здравоохранения Чувашии; Россия, 429950, Новочебоксарск, ул. Винокурова, 68

**Резюме.** В статье представлен обзор литературы о влиянии хронической воспалительной патологии глотки на физическое и половое развитие детей. Выделены общие факторы, оказывающие такое влияние, в том числе генетические, гормональные, алиментарные, окружающей среды. Рассмотрены методы измерения физического развития детей. Отмечено, что для адекватного роста ребенку необходимо полноценное питание, благоприятное психоэмоциональное окружение, нормальный гормональный баланс, отсутствие хронических заболеваний. Рассмотрен патогенез развития хронической воспалительной патологии глотки, в частности хронического тонзиллита, в развитии которого важная роль отводится наследственной предрасположенности, инфекционно-аллергическому процессу в тканях нёбных миндалин, снижению общей реактивности организма и ослаблению факторов неспецифической защиты (пропердина, комплемента, лизоцима, бактерицидности сыворотки крови). В настоящее время известно около 100 различных заболеваний, во многом обязанных своим происхождением хроническому тонзиллиту. Отсутствие лечебного эффекта или непродолжительная ремиссия при таких заболеваниях часто связаны с тем, что врачи не учитывают патологию глотки как возможную причину, провоцирующую и поддерживающую сопряженные болезненные состояния других органов и систем организма. Отдельно представлен обзор литературы о хроническом воспалении глотки как об одном из факторов влияния на физическое и половое развитие детей, в частности, установлена связь на уровне ядер гипоталамуса между хроническим тонзиллитом и ожирением. Представлен обзор литературы о лечении хронической глоточной инфекции. Отмечено, что при лечении хронического тонзиллита все большее распространение получает местная антибактериальная, противовоспалительная и иммуномодулирующая терапия, а также органосохраняющие методы. Кроме того, при лечении хронического назофарингита успешно применяется промывание полости носа методом перемещения по Проетцу в сочетании с физиопроцедурами. В лечении аденоидитов все чаще стали применять местные гормональные препараты.

**Ключевые слова:** физическое развитие, хроническая воспалительная глоточная патология.

**Для цитирования:** Егорова К. В., Жамлиханов Н. Х., Маллин Д. А. Физическое развитие детей с хронической воспалительной патологией глотки: обзор литературы // Лечебный Врач. 2022; 10 (25): 11-15. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.002

## Physical development of children with chronic inflammatory pathology of the pharynx: a review of the literature

Kseniya V. Egorova<sup>1, 3</sup>, ORCID: 0000-0001-9544-9932, kseniya\_egorova1986@mail.ru

Nadir H. Zhamlikhanov<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0002-2678-8022, gdkb-priem@med.cap.ru

Dmitrii A. Mallin<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0002-5829-5310, mallinlor@mail.ru

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. N. Ulyanov Chuvash State University; 15 Moskovsky Prospekt, Cheboksary, 428000, Russia

<sup>2</sup> Budgetary institution City Children's Clinical Hospital No. 3 of the Ministry of Health of the Chuvash Republic; 12 Traktorostroitelei str., Cheboksary, 428000, Russia

<sup>3</sup> Budgetary institution Novocheboksarsk Medical Center of the Ministry of Health of the Chuvash Republic; 68 Vinokurova str., Novocheboksarsk, 429950, Russia

**Abstract.** The article presents a review of the literature on the impact of chronic inflammatory pathology of the pharynx on the physical and sexual development of children. The general factors that have such an impact, including genetic, hormonal, alimentary, and environmental factors, are identified. Methods for measuring the physical development of children are considered. It is noted that for adequate growth, a child needs good nutrition, a favorable psycho-emotional environment, normal hormonal balance, and the absence of chronic diseases. The pathogenesis of the development of chronic inflammatory pathology of the pharynx, in particular chronic tonsillitis, in the development of which an important role is played by hereditary predisposition, an infectious-allergic process in the tissues of the palatine tonsils, a decrease in the overall reactivity of the body and a weakening of nonspecific defense factors (properdin, complement, lysozyme, bactericidal activity of blood serum) is considered. Currently, about 100 different diseases are known, largely due to their origin to chronic tonsillitis. The absence of a therapeutic effect or a short remission in such diseases is often associated with the fact that doctors do not take into account the pathology of the pharynx as a possible cause that provokes and maintains associated disease states of other organs and body systems. Separately, a review of the literature on chronic inflammation of the pharynx as one of the factors influencing the physical and sexual development of children is presented, in particular, a relationship has been established at the level of the nuclei of the hypothalamus in chronic tonsillitis and obesity. A review of the literature on the treatment of chronic pharyngeal infection is presented. It is noted that in the treatment of chronic tonsillitis, local antibacterial, anti-inflammatory and immunomodulating therapy, as well as organ-preserving methods, are becoming more widespread. In addition, in the treatment of chronic nasopharyngitis, rinsing of the nasal cavity by the Proetz movement method in combination with physiotherapy is successfully used. In the treatment of adenoiditis, local hormonal preparations are increasingly being used.

**Keywords:** physical development, chronic inflammatory pharyngeal pathology.

**For citation:** Egorova K. V., Zhamlikhanov N. H., Mallin D. A. Physical development of children with chronic inflammatory pathology of the pharynx: a review of the literature // Lechaschi Vrach. 2022; 10 (25): 11-15. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.002



изическое развитие (ФР) — динамический процесс роста (увеличение длины и массы тела, развитие органов и систем организма) и биологического созревания ребенка в определенном периоде детства.

В основе оценки ФР лежат параметры роста, массы тела, пропорции отдельных частей тела и степень развития функциональных способностей организма (физическая подготовленность) [1].

## Факторы, влияющие на физическое развитие детей

Общепризнанным является тот факт, что в последние годы общее состояние здоровья подростков ухудшается. В диссертации Е. С. Анциферовой (2007) проанализирована заболеваемость подростков хроническими заболеваниями, которая увеличилась до 60%. Ее показатель среди детей до 14 лет за последние пять лет возрос на 21,7%, а среди детей старшего подросткового возраста — на 24,1%. У 80% школьников выявляется низкая физическая активность. Низкорослых детей стало больше на 15%, со сниженной массой тела — на 17%, с задержкой полового развития — на 25–30% [2].

В статье Е. В. Нагаевой (2009) рассматривается рост как один из наиболее чувствительных показателей, характеризующих здоровье ребенка, поскольку является результатом взаимодействия ряда важнейших факторов: генетических, гормональных, а alimentарных, окружающей среды. Для адекватного роста ребенку необходимо полноценное питание, благоприятное психоэмоциональное окружение, нормальный гормональный баланс, отсутствие хронических заболеваний [17].

При изучении ФР обычно используют только основные соматометрические показатели — длину и массу тела, окружность грудной клетки. Форма грудной клетки, спины, стоп, осанка, состояние мускулатуры, жироотложение, эластичность кожи, половое созревание относятся к соматоскопическим показателям. Жизненная емкость легких, сила сжатия кисти рук относятся к функциональным физиометрическим показателям [3].

Для оценки ФР детей используют нормативные непараметрические (центильные) таблицы, позволяющие унифицировать методику оценки важнейших антропометрических показателей. Центильные таблицы более просты в работе,

они могут быть использованы для оценки гармоничности ФР детей и подростков, позволяют оценивать темпы индивидуального развития ребенка в онтогенезе [4].

## Патогенез развития хронической воспалительной патологии глотки

Исторически сложилось понимание, что респираторный тракт здорового человека стерilen. В настоящее время пришло понимание того факта, что дыхательные пути (ДП) постоянно подвергаются воздействию микроорганизмов посредством ингаляции либо микроаспирации, при этом заболевание реализуется не всегда. Многочисленные исследования продемонстрировали наличие бактериальной ДНК в нижних отделах ДП у здоровых людей. Это дало право сделать революционные выводы о существовании здорового микробиома респираторного тракта [7].

Миндалины за счет эффекторных клеток иммунной системы и клеток памяти способны контролировать региональную защиту орофарингеального пространства верхних ДП, трахеобронхиального дерева, пищевода и части желудка, конъюнктивы [11].

Слизистая оболочка полости носа и глотки является первым и важнейшим барьером на пути проникновения в организм аллергенов, микроорганизмов, поллютантов и др. На их элиминацию направлен неспецифический механизм мукозилиарного клиренса (МЦК), осуществляющий местную защиту слизистой оболочки органов дыхания от внешних воздействий, включая инфекцию. Вместе со слизью, в состав которой входят ферменты, иммуноглобулины и другие активные компоненты, посредством ресничек эпителия чужеродные частицы проходят из ДП в носоглотку. При недостаточной выработке иммуноглобулинов, лизоцима, лактоферрина, муцина происходит прикрепление вирусов, их проникновение в клетку и репликация с гибелью клетки. Воспаление увеличивается за счет вазодилатации сосудов и отека слизистой, а МЦК нарушается из-за увеличения вязкости секрета [8]. Известно, что лимфоглоточное кольцо Пирогова — Вальдайера, в состав которого входят в том числе и нёбные миндалины, является составной частью лимфоидной ткани (ЛТ) слизистых оболочек (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT), которая представлена

назофарингеальной ЛТ (nasopharynx-associated lymphoid tissue, NALT); ЛТ, ассоциированной с бронхами (bronchus-associated lymphoid tissue, BALT); ЛТ, ассоциированной с желудочно-кишечным трактом (gut-associated lymphoid tissue, GALT); и ЛТ урогенитальной системы [29].

А. А. Баранов с соавт. (2012) рассматривает проблему воспалительных заболеваний верхних ДП как одну из крайне актуальных и имеющих большое социальное значение. В ходе анализа материалов диспансеризации различных групп детского населения федеральных округов и субъектов РФ, а также результатов проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних обнаружено, что одной из основных причин заболеваемости у детей является патология органов дыхания [21]. В структуре патологии ЛОР-органов у детей дошкольного возраста аденоидные разрастания составляют 53,1% всех заболеваний [23]. В патогенезе хронического тонзиллита (ХТ) важная роль отводится наследственной предрасположенности. Наиболее достоверным маркером такого риска являются антигены главного комплекса гистосовместимости (Human Leukocyte Antigen, HLA). В серии исследований, посвященных HLA-типированию лимфоцитов миндалин у больных с различным течением тонзиллярных инфекций, выявлена связь характера течения заболевания, интенсивности иммунного ответа и возможностей индукции аутоиммунных реакций с данным генетическим маркером. Исследователи считают, что ХТ является вторичным проявлением общего иммунодефицитного состояния организма [29].

А. Ю. Овчинников с соавт. (1999) рассматривает ХТ как инфекционно-аллергический процесс всего организма с воспалительной реакцией лимфоидного аппарата глотки, в том числе нёбных миндалин. Воспалительный процесс при ХТ в нёбных миндалинах со временем усиливается и проникает вглубь ЛТ. Процесс переходит в хроническую стадию с обострениями, а также симптомами воспалительной реакции. ХТ формируется при частом обострении ангин [6]. Таким образом, ХТ необходимо своевременно санировать для профилактики дальнейших осложнений [5].

Патогенетические звенья хронического аденоидита изучены недостаточно. Общепризнанными факторами, способствующими развитию этой формы патологии, являются частые респираторные инфекции, наследственная предрасположенность, вторичные иммунодефицитные состояния, загрязнение городов, скученность в детских коллективах и т. д. [37-39]. По данным П. А. Кочеткова, О. В. Андамовой, А. П. Митник, М. С. Плужникова с соавт. развитию ХТ способствует снижение общей реактивности организма и ослабление факторов неспецифической защиты (пропердина, комплемента, лизоцима, бактерицидности сыворотки крови), участвующих в реализации функций иммунитета. Данное утверждение подтверждается в работе Т. И. Гарашенко, Г. Л. Балаянской и О. В. Ягольниковой, которые считают, что заболевание развивается при нарушении равновесия между организмом и вегетирующими в миндалинах бактериями, при этом огромное значение имеет аллергическая перестройка организма под влиянием патогенной флоры миндалин [24].

При ХТ в миндалинах обнаружено около 30 сочетаний различных микробов, однако в глубоких отделах лакун обычно нет большой полиморфности флоры; чаще здесь обнаруживается монофлора – различные формы стрептококка (особенно гемолитического), стафилококка и др. При ХТ в миндалинах могут встречаться ассоциации непатогенных микробов. В удаленных у детей миндалинах нередко находят аденои-

русы, которые могут играть определенную роль в этиологии и патогенезе ХТ [9]. В зависимости от локализации морфологических изменений выделяют разные нозологии (хронический назофарингит, ХТ). Ю. В. Митин, Ю. В. Шевчук (2003) развивают новое направление в объяснении патогенеза ХТ. В возникновении хронического воспаления в миндалинах они придают важное значение нарушению помпового механизма, когда ухудшается сокращение мышц нёбных дужек и уменьшается сила сжатия миндалин. Данное обстоятельство приводит к скоплению патологического содержимого в лакунах, продолжительному контакту инфекционного агента с макроорганизмом и формированию хронического очага инфекции и аллергизации нёбных миндалин [26]. Одним из последних инновационных подходов к проблеме ХТ является оценка роли неинфекционной (атопической) аллергии в этиопатогенезе и лечении хронического воспаления миндалин. С учетом современных представлений о значительной роли неинфекционной аллергии в воспалительных реакциях слизистой оболочки, ассоциированной с ЛТ, вопросы патогенеза и лечения ХТ переосмыиваются и уточняются. По данным Williams Tabart и соавт., роль неинфекционной аллергии в патогенезе ХТ, хронического аденоидита, хронического фарингита была оценена еще в 1970-е годы [27]. А. В. Черныш и соавт. [29] указывают, что первичным звеном в патогенезе ХТ является иммунодефицитное состояние организма. ХТ – признак иммунодефицита. При ХТ выявлено угнетение антиоксидантной системы с нарушением гомеостаза, связанного с напряжением адаптационно-приспособительных механизмов.

В исследовании L. Brodsky, L. Moore, P. Ogra (1988 г.) выявлена закономерность – размер миндалин был прямо пропорционален средней бактериальной нагрузке. Эти данные убедительно подтверждают бактериальную этиологию ХТ, а также «идиопатическую» гипертрофию миндалин. Бактериально-индуцированная пролиферация иммунокомпетентных клеток может быть одним из механизмов, лежащих в основе ХТ у детей [12].

## Хроническое воспаление глотки как один из факторов влияния на физическое развитие детей.

### Лечение хронической глоточной инфекции

Проблема часто и длительно болеющих детей (ЧБД) относится к разряду наиболее актуальных в практике детского здравоохранения. Ее значимость определяется не только высокой долей ЧБД среди детского населения РФ, но и теми неблагоприятными последствиями, к которым приводят повторные острые респираторные заболевания как для здоровья ребенка, так и общества в целом [20].

По мнению А. Н. Шишкевич с соавт. [25], воспаленные миндалины становятся не только очагом инфекции, но также источником патологической импульсации, вызывающей рефлекторные нарушения в органах и системах организма.

В настоящее время известно около 100 различных заболеваний, во многом обязанных своим происхождением хроническому тонзиллиту. Отсутствие лечебного эффекта или непродолжительная ремиссия при таких заболеваниях часто связаны с тем, что врачи не учитывают патологию глотки как возможную причину, провоцирующую и поддерживающую сопряженные болезненные состояния других органов и систем организма [13].

Результаты сравнения характера микрофлоры, персистирующей в эндометрии и обнаруженной в нёбных миндалинах, свидетельствует об общности этиопатогенетических

# Бронхопульмонология. Отоларингология

механизмов развития и поддержания патологических процессов различной локализации, что заставляет пересмотреть клиническую значимость экстрагенитальных инфекционно-воспалительных заболеваний в ходе обследования и решения вопроса об адекватном лечении женщин с хроническим эндометритом. В частности, пристальное внимание необходимо уделять не только санации эндометрия, но и всех очагов хронической инфекции, что позволит надеяться на улучшение результатов лечения хронического эндометрита [10].

При оценке ФР ЧБД с хронической патологией ЛТ по сравнению с детьми с гипертрофией ЛТ носоглотки чаще отмечалось дисгармоничное развитие ( $p < 0,05$ ). При этом наибольший удельный вес детей с дисгармоничным развитием встречался среди дошкольников 3-7 лет (43,6%) ( $p < 0,05$ ) [24]. В литературе есть данные, свидетельствующие о поражении ядер гипоталамуса при ХТ и ожирении. При декомпенсированном тонзиллите нарушения касаются гормонального статуса (снижается уровень тестостерона и фолликулостимулирующего гормона, а также растет содержание лютеинизирующего гормона), а у детей происходит задержка полового развития. Переход тонзиллита из компенсированной в декомпенсированную стадию чаще всего наблюдается в 8-10 лет у мальчиков (адренархе), а также в 12-14 лет у девочек (менархе), что также негативно отражается на репродуктивном здоровье будущего поколения. Проявления нейроэндокринных расстройств — это нарушения питания, полового развития, гипергидроз, ожирение или похудение и т. д. [14].

У ЧБД с хроническим аденоидитом метаболические и адаптационные процессы характеризовались метаболическими изменениями в виде высокого уровня лактата, ацилгидроперекисей и кальция на фоне низких показателей уровня магния [20]. При ХТ происходит нарушение репродуктивной функции у женщин [14]. При этом механизм воздействия на репродуктивную систему — это развитие гипоталамического синдрома [16]. Имеются данные о том, что системная антибактериальная терапия при ХТ неэффективна. При проведении исследования бактериологического состава поверхности нёбных миндалин у детей, у которых миндалины были удалены, выявлена неэффективность проведения антибактериальной терапии за 6 месяцев до операции [6]. У детей с хроническими заболеваниями миндалин и аденоидов чаще выявлялись низкие показатели массы тела и роста. У детей с функциональной патологией аденотонзиллярной системы чаще наблюдаются высокие ростовые параметры, при этом отклонения по показателю массы имеют разнонаправленный характер и в равной степени представлены дефицитом (35,6%) и избытком (37,8%) массы тела [17]. В настоящее время доминирующее значение в лечении ХТ придается органосохраняющим методам, направленным на нормализацию функций нёбных миндалин как иммунокомпетентного органа [30-33]. Благодаря способности стимулировать многие физиологические процессы в организме низкоинтенсивное лазерное излучение с длиной волны 630 нм нашло применение при лечении ХТ. Отмечено, что излучение гелий-неонового лазера оказывает слабовыраженное обезболивающее действие, стимулирует местный фагоцитоз и уменьшает воспалительный процесс в нёбных миндалинах [34]. В связи с тем что системное лечение антибиотиками зачастую приводит к снижению общей реактивности организма, расстройствам желудочно-кишечного тракта, микозам, повышению устойчивости микроорганизмов к лекарственным препаратам, в лечении ХТ все большее распространение получает местная антибакте-

риальная, противовоспалительная и иммуномодулирующая терапия. Некоторые авторы предпочитают более радикальный метод лечения ХТ — тонзиллэктомию, считая эффект от консервативного лечения временным и неэффективным. Остается неоспоримым факт, что нёбные миндалины — это важный иммунный орган и его сохранение для местных и общих иммунных реакций особенно необходимо в детском возрасте. Также необходимо пролечивать членов семьи пациентов в одни и те же сроки [19].

Глюкокортикоидные препараты местного действия в виде интраназальных спреев нашли широкое применение в оториноларингологической практике для лечения гипертрофии аденоидов [35]. Методом лечения ХТ является промывание лакун нёбных миндалин антисептическим раствором. Эффект от промывания обусловлен механическим вымыванием содержимого лакун, а также антимикробным действием. В рамках терапевтического лечения аденоидита применяют промывание полости носа, методы, улучшающие эвакуацию содержимого пазух, и физиотерапию — ультравысокочастотную, микроволновую терапию ЛУЧ-2, магнитное поле, лазерофорез. При промывании полости носа с поверхности слизистой оболочки удаляется патологический секрет вместе с микробами, аллергенами и пылью. Уменьшаются отек и воспаление, повышается тонус капилляров, за счет очищения значительно улучшается работа клеток мерцательного эпителия слизистой оболочки, и, как следствие, усиливается эвакуация слизи, что повышает защитные свойства слизистой оболочки полости носа.

Кроме того, некоторые методики, создавая отрицательное давление в пазухах, способствуют эвакуации содержимого из них.

Лучший результат достигается при сочетании промывания лакун нёбных миндалин при ХТ и носа при хроническом назофарингите методом перемещения жидкости по Проетцу с физиотерапевтическими методами. Критерий эффективности лечения ХТ — это отсутствие обострений заболевания и патологического содержания лакун [20].

Таким образом, хроническая воспалительная патология глотки представляет большой интерес в плане ее влияния на физическое и половое развитие детей. ■

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

1. Peterkova V. A., Nagaeva E., Shirjaeva T. Ju. Оценка физического развития детей и подростков. Методические рекомендации. М., 2017. Р. 54. (In Russ.)
2. Anciferova, Kompleksnaja E. S. Оценка физического развития кандидатов для обучения в военных образовательных учреждениях среднего общего образования. Диссертация. С. Р., 2007. 220 p. (In Russ.)
3. Kuchma V. R. Гигиена детей и подростков. Учебник. М.: Media Sfera, 2015. (In Russ.)
4. Прахин Е. И., Грицинская В. Л. Характеристика методов оценки физического развития детей // Педиатрия. 2004; 2. [Prakhin E. I., Gritsinskaya V. L. Characteristics of methods for evaluating the physical development of children // Pediatrics. 2004; 2. Prahin E. I., Gricinskaja V. L. Нарктеристика методов оценки физического развития детей // Pediatrija: 2004; 2. (In Russ.)]
5. Овчинников А. Ю., Славский А. Н., Фетисов И. С. Хронический тонзиллит и сопряженные с ним заболевания. РМЖ. 1999; 7. [Ovchinnikov A. Yu., Slavsky A. N., Fetisov I. S. Chronic tonsillitis and associated diseases // RMJ: 1999; 7. Ovchinnikov A. Ju., Slavskij A. N.,

- Fetisov I. S. Hronicheskij tonsillit i soprjazhennye s nim zabolovanija // RMZh. 1999; 7. (In Russ.)
6. Кренделев М. С. Проблема биопленкообразования при тонзиллите // Современные проблемы науки и образования. 2016; 7. [Krendelev M. S. the Problem of biofilm formation in tonsillitis // Modern problems of science and education. 2016; 7. Krendelev M. S. Problema bioplenkoobrazovaniya pri tonsillite // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya: 2016; 7 (In Russ.)]
7. Захарова И. Н. Микробиом респираторного тракта: что известно сегодня? К вопросу о рациональной терапии острых респираторных инфекций у детей в условиях растущей антибиотикорезистентности // Consilium Medicum. Педиатрия. 2018; 4: 10-18. [Zakharova I. N. The microbiome of the respiratory tract that is known today? To the question of rational treatment of acute respiratory infections in children in conditions of growing antibiotic resistance // Consilium Medicum. Pediatrics: 2018; 4: 10-18.]
8. Карпова Е. П., Наумов О. Г., Бурлакова К. Ю., Бычкова О. В., Царева А. И., Беруль А. Ю., Морозов Н. В. Применение антисептических препаратов в симптоматической терапии ринита и острого назофарингита у детей // Практика педиатра. 2019; 2. [Karpova E. P., Naumov O. G., Burlakova K. Y., Bychkova O. V., Tsareva A. I., Berul A. Yu., Morozov N. V. The use of antiseptic drugs in the symptomatic treatment of rhinitis and acute nasopharyngitis in children // Pediatrician's practice. 2019; 2.]
9. Хараева З. Ф., Нагаева М. Х., Афашагова М. М., Баразбиева С. М. Персистентный потенциал возбудителей хронического тонзиллита // Современные проблемы науки и образования. 2016; 2.
10. Громада Н. А. Хронический тонзиллит и его влияние на течение других заболеваний // Вестник КРСУ. 2003; 3 (7): 121-124. [Gromada N. A. Chronic tonsillitis and its influence on the course of other diseases // Vestnik KRSU. 2003; 3 (7): 121-124.]
11. Гарашченко Т., Володарская В. Смесь лизатов бактерий для топического применения в профилактике и лечении хронического тонзиллита у детей. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8 (6): 109-112. [Garashchenko T., Volodarskaya V. Bacterial lysates mixture for the topical administration in prophylaxis and treatment of chronic tonsillitis in children // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2009; 8 (6): 109-112. (In Russ.)].
12. Brodsky L., Moore L., Ogra P. The immunology of tonsils in children. The effect of bacterial load on the presence of B-T-cell-subsets // Laryngoscope. 1988; 98 (1): 93-98.
13. Овчинников А. Ю., Славский А. Н. Хронический тонзиллит и сопряженные с ним заболевания // Медицинский реферативный журнал. 1999; 7 (7). [Ovchinnikov A. Yu., Slavsky A. N. Chronic tonsillitis and associated diseases // Medicinskij referativnyj zhurnal. 1999; 7 (7).]
14. Antipina N. N. Sostojanie reproduktivnoj sistemy u devochek i zhenshhin s narusheniem menstrual'noj funkci na fone hronicheskogo tonsillita. Dissertation doktora medicinskikh nauk. M., 2004. 315 p. (In Russ.)
15. Pal'chun V. T., Magomedov M. M., Luchihin L. A. Otorinolaringologija. Uchebnik. M.: Geotar-media, 2011. 273 p. (In Russ.)]
16. Nagaeva E. V. Pediatrija. M., 2009; 87 (3): 58-63. (In Russ.)]
17. Нагаева Т. А., Пономарева Д. А., Фурманова Е. А., Желеев В. А., Мухалев Е. В. Физическое развитие детей с патологией миндалин и аденоидов // Мать и дитя в Кузбассе. 2016; 4. [Nagaeva T. A., Ponomareva D. A., Furmanova E. A., Zhelev V. A., Mikhalev E. V. Physical development of children with tonsils and adenoids pathology // Mat' i ditja v Kuzbasse. 2016; 4.]
18. Krjukov A. I., Hamzalieva R. B., Zaharova A. F., Vladimirova V. V. Osnovnye principy disperzernacii v otorinolaringologii. Metod. rekomendacii. M.; 2005: 7-8. (In Russ.)]
19. Рязанцев С. В., Еремина Н. В., Щербань К. Ю. Современные методы лечения хронического тонзиллита // Медицинский Совет. 2017; (19): 68-72. [Ryazantsev S. V., Eremina N. V., Shcherban K. Yu. Modern methods of treatment of chronic tonsillitis // Medicinskij Sovet. 2017; (19): 68-72.]
20. Каспранская Г. Р., Лопатин А. С. Хронический тонзиллит. Разные взгляды на старую проблему // Медицинский совет. 2013. [Kaspanskaia G. R., Lopatin A. S. Chronic tonsillitis. Different views on the old problem // Medicinskij Sovet. 2013.]
21. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Иванова А. А., Терлецкая Р. Н., Косова С. А. Тенденции заболеваемости и состояния здоровья детского населения Российской Федерации // Российский педиатрический журнал. 2012; 6: 4-9. [Baranov A. A., Albitzky V. Yu., Ivanova A. A., Terleetskaya R. N., Kosova S. A. Trends in morbidity and health status of the children's population of the Russian Federation // Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2012; 6: 4-9. (In Russ.)]
- Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>
- Сведения об авторах:**
- Егорова Ксения Владимировна**, оториноларинголог поликлиники Бюджетного учреждения Новочебоксарский медицинский центр Министерства здравоохранения Чувашии; Россия, 429950, Новочебоксарск, ул. Винокурова, 68; kseniya\_egorova1986@mail.ru
- Жамлиханов Надир Хусяинович**, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом гигиены Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова; 428000, Россия, Чебоксары, Московский проспект, 15; главный внештатный специалист по гигиене детей и подростков Бюджетного учреждения Городская детская клиническая больница № 3 Министерства здравоохранения Чувашии; 428000, Россия, Чебоксары, ул. Тракторостроителей, 12; gdkb-priem@med.cap.ru
- Маллин Дмитрий Александрович**, к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова; 428000, Россия, Чебоксары, Московский проспект, 15; заведующий оториноларингологическим отделением Бюджетного учреждения Городская детская клиническая больница № 3 Министерства здравоохранения Чувашии; 428000, Россия, Чебоксары, ул. Тракторостроителей, 12; mallinlor@mail.ru
- Information about the authors:**
- Kseniya V. Egorova**, otorhinolaryngologist at the polyclinic of the Budgetary institution Novocheboksarsk Medical Center of the Ministry of Health of the Chuvash Republic; 68 Vinokurova str., Novocheboksarsk, 429950, Russia; kseniya\_egorova1986@mail.ru
- Nadir H. Zhamlihanov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology with a Hygiene Course at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. N. Ulyanov Chuvash State University; 15 Moskovsky Prospekt, Cheboksary, 428000, Russia; Chief Freelance Specialist in the Hygiene of Children and Adolescents at the Budgetary institution City Children's Hospital No. 3 of the Ministry of Health of the Chuvash Republic; 12 Traktorostroitelei str., Cheboksary, 428000, Russia; gdkb-priem@med.cap.ru
- Dmitrii A. Mallin**, MD, assistant of the Department of otorhinolaryngology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. N. Ulyanov Chuvash State University; 15 Moskovsky Prospekt, Cheboksary, 428000, Russia; head of the otorhinolaryngological department at the Budgetary institution City Children's Clinical Hospital No. 3 of the Ministry of Health of the Chuvash Republic; 12 Traktorostroitelei str., Cheboksary, 428000, Russia; mallinlor@mail.ru
- Поступила/Received 15.02.2022**  
**Принята в печать/Accepted 09.09.2022**

## Биомаркеры легочного фиброза при COVID-19 и постковидном синдроме

М. К. Курбаналиев<sup>1</sup>, kurbanaliev.mirab@mail.ru

Т. А. Потцелуева<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-5194-3648, Potselueva2001@mail.ru

Е. А. Лях<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-1815-318X, eklyah2001@mail.ru

Д. А. Штонда<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0003-1003-3810, danuha09@mail.ru

И. В. Родионова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-4709-8530, ivrodionova20@mail.ru

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

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации;

400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

<sup>2</sup> Государственное учреждение здравоохранения Клиническая больница скорой медицинской помощи № 15; 400026, Россия, Волгоград, Андижанская ул., 1а

**Резюме.** COVID-19 может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме. Интерес медицинского сообщества привлекают как эффективные методы лечения острой фазы заболевания, так и клинические и функциональные долгосрочные последствия COVID-19, которые включают сложность симптомов и повреждения органов, называемые «длительным COVID» или «постострым синдромом COVID-19». Термин «постострый синдром COVID-19» был предложен для обозначения симптомов и/или аномалий, не связанных с другой причиной, сохраняющихся или присутствующих после четырех недель с момента постановки диагноза заболевания. Одним из ключевых компонентов постострого синдрома COVID-19, который может привести к серьезным осложнениям клинического течения у пациентов, считается легочный фиброз, который является патологическим исходом хронической и острой интерстициальной болезни легких. COVID-19 является относительно новым заболеванием, что создает сложности в изучении течения патологического процесса. Для разбора патогенеза были проведены множественные исследования пациентов, которые переболели разными формами COVID-19. После перенесенного заболевания организм может начать как нормальный процесс регенерации легочной ткани, так и ее искажение, приводящее к тяжелым осложнениям и длительному восстановлению нормальной жизнедеятельности всего организма. При легочном фиброзе смертность намного выше, именно поэтому были разработаны биомаркеры данного исхода, чтобы уменьшить число летальных исходов от осложнения COVID-19. Обзор посвящен эпидемиологии, патогенезу, гистопатологии патологической флоры при COVID-19, постковидном синдроме и биомаркерам, которые помогают идентифицировать пациентов с повышенной вероятностью развития заболевания. Цель этого обзора состоит в описании различных патогенетических гипотез, которые были сформулированы, чтобы объяснить развитие легочного фиброза, исследование острый фаз, связанных с биомаркерами, которые помогли бы заподозрить начало фиброзных поражений легких.

**Ключевые слова:** легочный фиброз, гистопатология, эпидемиология, патогенетические механизмы, последствия, биомаркеры.

**Для цитирования:** Курбаналиев М. К., Потцелуева Т. А., Лях Е. А., Штонда Д. А., Родионова И. В., Скворцов В. В. Биомаркеры легочного фиброза при COVID-19 и постковидном синдроме // Лечашний Врач. 2022; 10 (25): 16-20. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.003

## Biomarkers of pulmonary fibrosis in COVID-19 and postcovid syndrome

Mirab K. Kurbanaliev<sup>1</sup>, kurbanaliev.mirab@mail.ru

Tatyana A. Potselueva<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-5194-3648, Potselueva2001@mail.ru

Ekaterina A. Lyakh<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-1815-318 X, eklyah2001@mail.ru

Daniil A. Shtonda<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0003-1003-3810, danuha09@mail.ru

Irina V. Rodionova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-4709-8530, ivrodionova20@mail.ru

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

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

<sup>2</sup> State Healthcare Institution Clinical Emergency Hospital No. 15; 1a Andizhanskaya str., Volgograd, 400026, Russia

**Abstract.** COVID-19 can occur in the form of an acute respiratory viral infection of a mild course, or in a severe form. Both effective treatments for the acute phase of the disease and the clinical and functional long-term consequences of COVID-19, which include the complexity of symptoms and organ damage referred to as «long-term COVID» or «post-acute COVID-19 syndrome», are attract-

ing interest in the medical community. The term «post-acute COVID-19 syndrome» has been proposed to refer to symptoms and/or abnormalities that are not related to another cause, persist or are present after four weeks of the diagnosis of the disease. One of the key components of the post-acute COVID-19 syndrome, which can lead to serious complications of the clinical course in patients, is considered to be pulmonary fibrosis, which is a pathological outcome of chronic and acute interstitial lung disease. COVID-19 itself is relatively new disease, which makes it difficult to study the course of the pathological process. To analyze the pathogenesis, multiple studies were conducted on patients who had been ill with various forms of COVID-19. After the disease, the body can begin both the normal process of regeneration of lung tissue and its distortion, leading to severe complications and long-term restoration of normal functioning of the whole organism. In pulmonary fibrosis, the number of deaths is much higher, which is why biomarkers of this outcome have been developed in order to reduce the number of deaths from the COVID-19 complication. The review is devoted to the epidemiology, pathogenesis, histopathology of pathological flora in COVID-19, postcovid syndrome and biomarkers that can identify patients with an increased likelihood of developing the disease. The purpose of this review is to describe various pathogenic hypotheses that have been formulated in order to explain the development of pulmonary fibrosis, the study of acute phases associated with biomarkers that could suggest the onset of fibrotic lung lesions.

**Keywords:** pulmonary fibrosis, histopathology, epidemiology, pathogenetic mechanisms, consequences, biomarkers.

**For citation:** Kurbanaliev M. K., Potselueva T. A., Lyakh E. A., Shtonda D. A., Rodionova I. V., Skvortsov V. V. Biomarkers of pulmonary fibrosis in COVID-19 and postcovid syndrome // Lechaschi Vrach. 2022; 10 (25): 16-20. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.003

**C**OVID-19 — потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом *SARS-CoV-2*. Представляет собой опасное заболевание, которое может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме. Вспышка заболеваемости новой коронавирусной инфекции (НКИ) впервые была зафиксирована в Ухане (Китай) в декабре 2019 года; отчет сигнализировал о начале чрезвычайной ситуации и пандемии НКИ. В настоящее время зарегистрировано более 480 миллионов подтвержденных случаев и шесть миллионов смертей. Нужна была эффективная стратегия для борьбы с пандемией. Использовались доказательные методы лечения, включая антикоагулянты, кортикостероиды, кислородотерапию и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), что способствовало улучшению исходов пациентов. Обнаружено, что длительное введение низких доз метилпреднизолона или дексаметазона снижает смертность госпитализированных пациентов с тяжелым заболеванием; была дана рекомендация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) — использовать системные кортикостероиды у пациентов с тяжелой или критической формой заболевания [1].

В то время как лихорадочно разрабатывались эффективные методы лечения острой фазы, научное сообщество также собиралось исследовать клинические и функциональные долгосрочные последствия COVID-19, которые включают сложность симптомов и повреждения органов, именуемые длительным COVID-19, или постострым синдромом COVID-19 (PACS). Термин «постострый синдром COVID-19» предложен для обозначения симптомов и/или аномалий, не связанных с другой причиной, сохраняющихся или присутствующих после четырех недель с момента постановки диагноза заболевания. Тяжесть и степень долгосрочных последствий COVID-19 даже сейчас не совсем ясны [2].

По данным научной литературы, PACS представляет собой гетерогенное состояние из 50 симптомов, включая усталость, головную боль, одышку, дискомфорт в груди, нарушения внимания, неврологические симптомы (деменция, депрессия, тревога), а также нарушение сна и органные поражения [3].

## Гистопатология SARS-CoV-2-пневмонии

Гистопатологическими особенностями заболевания легких при COVID-19 являются: нарушение реконструкции поврежденного альвеолярного эпителия, группа фибр-

бластов, чрезмерное накопление внеклеточных матричных компонентов (ECM). Согласно результатам гистологии легочной ткани, повреждение сопровождается фиброзным рисунком. Пациенты с фиброзным повреждением имели более длительную госпитализацию по сравнению с теми, у кого было острое альвеолярное поражение [4]. В результате анализа состояния больных обнаружено, что страдавшие тяжелой пневмонией, сопровождавшейся НКИ, имели высокий уровень фиброзной дисфункции легких в период раннего выздоровления [5].

Для пациентов с COVID-19 были предложены три основные гистологические варианта поражения легочной ткани: эпителиальные изменения с диффузным альвеолярным повреждением (85%), сосудистая картина с микрососудистым поражением (59%) и фиброзная картина с интерстициальным фиброзом (22%). По имеющимся данным, гистологическая картина повреждения не была связана с использованием ИВЛ. На всех стадиях симптоматического COVID-19 могут присутствовать различные системные нарушения, в то время как расстройство дыхательной системы (фиброз, гиперплазия фибробластов, микрокистозное сотовое легкое, накопление коллагена в перегородке) проявляется на третьей неделе заболевания [6].

## Эпидемиология легочного фиброза

Примечательно, что клинические, рентгенологические и аутопсийные результаты легочного фиброза (ЛФ) обычно отмечались у пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом и ближневосточным респираторным синдромом — состояниями, вызванными коронавирусом, подобным вирусу, вызывающему COVID-19.

Двустороннее обширное вовлечение легких и гистопатологические данные (диффузное повреждение альвеол и экссудат фибромиксOIDНЫХ клеток) считаются структурными факторами, приводящими к нарушению реконструкции легких у пациентов, преодолевших тяжелый случай COVID-19 [7, 8].

Клинические, рентгенологические и диагностические данные позволяют подтвердить диагноз ЛФ после COVID-19. Из-за диагностических проблем, связанных с нынешней пандемией, нет достоверных данных о частоте ЛФ, осложняющего COVID-19. К тому же данные, собранные во время и после выписки из больницы, свидетельствуют о том, что более чем у трети пациентов с COVID-19 могут развиться фиброзные аномалии [9].

# Бронхопульмонология. Отоларингология

Установлено, что продолжительность пребывания пациентов в больнице, статус курения и ожирение – независимые факторы риска развития стойких аномалий [10].

Пациенты с более высоким риском ЛФ – это, как правило, пожилые мужчины, активные курильщики с основными заболеваниями, в числе которых сахарный диабет, заболевания легких и сердечно-сосудистой системы. Соответственно, 230-дневное последующее исследование показало, что у пожилых пациентов чаще развивается ЛФ после близневосточного респираторного синдрома. Обнаружено, что курение является фактором, определяющим прогрессирование фиброза у пациентов с COVID-19. Также было высказано предположение, что хронический алкоголизм увеличивает риск ЛФ у пациентов с COVID-19 [11].

## Патогенетические механизмы COVID-19 при легочном фиброзе

После первой фазы повреждения легких, вызванной острым воспалением, механизм репарации может привести к восстановлению нормальной структуры легочной ткани или к ЛФ, характеризующемуся искажением архитектуры и несостоительной функцией легочной ткани. При этом происходят скопление тромбоцитов, дегрануляция и образование сгустков, быстро приводящие к вазодилатации с повышенной проницаемостью.

Впоследствии облегчается доступ к цинкависимым эндо-пептидазам, также именуемым матриксметаллопротеиназами (MMPs), которые могут нарушать базальную мембрану путем расщепления одного или нескольких компонентов экстракеллюлярного внеклеточного матрикса (ECM). В результате хемокины могут привлекать воспалительные клетки и способствовать их накоплению в легочной ткани [12]. В заживлении ран цитокины принимают участие непосредственно в месте повреждения. К примеру, интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-13 и трансформирующий фактор роста-бета (TФР-β) являются цитокинами, которые связывают с развитием различных легочных фиброзных состояний, поскольку каждый из них может проявлять профиброзную активность, способствуя рекрутированию, активации и пролиферации фибробластов, макрофагов и миофибробластов [13].

## Биомаркеры риска во время острого COVID-19

На основании того, что легочный фиброз имеет прямое отношение к увеличению случаев летального исхода вследствие гипоксии жизненно важных органов, важно идентифицировать пациентов с COVID-19 с риском развития фиброзного повреждения. Не в полной мере был изучен механизм патологического процесса, который позволил бы с точностью определить тактику лечения. Были продемонстрированы биомаркеры восприимчивости для выявления начальной фазы фиброзного поражения легких.

По повышению показателя С-реактивного белка (СРБ) и снижению числа лимфоцитов можно судить о фиброзных изменениях во время острой фазы COVID-19. Произвели лабораторное сравнение, в котором уровни СРБ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в течение острой фазы заболевания были повышены на протяжении четырех недель.

Ученые провели анализ образцов крови 485 пациентов для обнаружения маркеров риска смертности. Метод математического моделирования позволил выделить три основных показателя, которые были найдены «на поверхности» исследований, – ЛДГ, СРБ и лимфоциты. Высокий уровень ЛДГ свидетельствует о возможном разрушении легочной ткани.

Исследовали влияние ряда медиаторов воспаления на 76 госпитализированных пациентов с COVID-19. Фиброз имелся у 46 (60,5%), уровни интерферона-γ (ИФН-γ) в плазме крови были в два раза ниже, чем у пациентов без фиброза ( $p > 0,05$ ). Это открытие привело исследователей к выводу, что умеренный ответ на интерферон может быть фактором риска ЛФ [14, 15].

Для обнаружения прогностического маркера провели исследование плазмы крови у 39 пациентов с НКИ в течение 48 часов после госпитализации. Цель исследования – выявить зависимость между временным профилем биомаркера и острой дыхательной недостаточностью. Результат исследований – определение матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в качестве раннего индикатора риска дыхательной недостаточности. Данный вывод подтверждается другими материалами, показывающими, что цинкависимые протеазы ММП-1 и ММП-7, участвующие в распаде и ремоделировании компонентов внеклеточной массы, сверхэкспрессируются в плазме пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, что позволяет дифференцировать его от идиопатического пневмонита, саркоидоза и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [15, 16].

Недавние исследования показали, что растворимый супрессор онкогенности-2 (sST2), который является членом семейства интерлейкина-1 (ИЛ-1), может являться биомаркером для пациентов с легочным фиброзом на фоне сердечной недостаточности. Повышенные показатели sST2 были выявлены у пациентов с воспалительным процессом в легочной ткани.

Для sST2 лигандом является интерлейкин-33 (ИЛ-33), секретируемый несколькими типами клеток после травмы. Выдвинута гипотеза о том, что циркулирующие уровни sST2 могут быть использованы в качестве биомаркера риска для прогнозирования начала ЛФ после выписки у пациентов, которые перенесли COVID-19 [13–15].

## Биомаркеры риска во время наблюдения

Были исследованы тесты оценки компьютерной томографии (КТ) и функции легких, мультиплексный анализ цитокинов, проточная цитометрия и 44 растворимых маркера. ВОЗ изучила данные о 72 пациентах, в том числе переболевших COVID-19, выписанных из четырех больниц в Ухане, а также выздоровевших бессимптомных пациентов из изолированного отеля и неинфицированных здоровых людей из контрольной группы [17].

Цитокины плазмы крови разделили на 4 класса:

- 1) цитокины, связанные с повреждением и репарацией сосудов/ангиогенезом;
- 2) факторы, способствующие росту и дифференцировке иммунных клеток;
- 3) провоспалительные иммунные факторы;
- 4) хемокины [18, 19].

Через 3 месяца после выписки уровни провоспалительных цитокинов, в частности ФНО-α, ИЛ-17А и ИЛ-17D, и факторов, связанных с повреждением/репарацией сосудов, в частности молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и плацентарного фактора роста (PIGF), были значительно выше у выздоровевших пациентов с COVID-19, в особенности у тех, кто болел тяжело [20].

Кроме того, цитокины класса 1, 3 и 4 были достоверно связаны с уровнем ЛДГ и нарушениями по результатам легочного функционального теста. Таким образом, авторы пришли к выводу, что цитокины, связанные с сосудистым

повреждением, воспалительные факторы и хемокины могут быть предикторами степени выраженности постковидного синдрома, остаточных клинических и легочных нарушений, а также возможных осложнений у выздоровевших от НКИ пациентов [19].

Другим потенциальным маркером повреждения эпителиальных клеток легких является KL-6 (Krebs von den Lungen 6), который представляет собой высокомолекулярный гликопротеин, а именно трансмембранный мукин человека 1 (MUC1). Этот гликопротеин главным образом экспрессируется на поверхности внеклеточной мембраны пневмоцитов II типа. Первоначально он был изучен при интерстициальных заболеваниях легких (ILDs), не связанных с ЛФ, и, по-видимому, также был повышен при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) с возможной корреляцией с повышенным риском смертности, связанной с ИЛФ. KL-6 способствует миграции, пролиферации и выживанию фибробластов в легких и, следовательно, может участвовать в патофизиологическом процессе ЛФ. Исходный уровень KL-6 в сыворотке выше 1000 Ед/мл, по-видимому, связан с неблагоприятным исходом [18, 19]. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень KL-6 в сыворотке крови заметно повышен при ЛФ по сравнению с таковым у здоровых участников исследования, но не было обнаружено снижения уровня KL-6 у пациентов, получавших пирфенидон или нинтеданиб [20]. Сывороточный KL-6 может быть связан с ответом на лечение, но для подтверждения этого предположения необходимы дальнейшие исследования [21-24].

Повышение уровня KL-6 в сыворотке крови ассоциируется с тяжелым ЛФ. С учетом наблюдений о том, что анализ множества неинвазивных серологических биомаркеров способен помочь в прогнозировании риска обострения, степени снижения функций легких, смертности от ИЛФ и других интерстициальных заболеваний легких, предлагается использовать системные биомаркеры с этой целью у пациентов с НКИ. Предложено использовать неоэпипотную технологию для определения новообразованных эпипитопов коллагена и других белков внеклеточного матрикса (ECM), которые высвобождаются во время прогрессирования воспалительного процесса [25].

Фактически было показано, что неоэпипитопы связаны с прогрессированием ЛФ и смертностью пациентов с данным диагнозом. Биомаркеры фиброгенеза обнаруживаются в бронхоальвеолярной жидкости через 24 часа после начала острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и коррелируют со смертностью. К ним относятся N-концевой пропептид коллагена III типа, С-концевой пропептид коллагена I типа, ТФР-β и альвеолярные фибробlastы и фиброциты [18].

Фиброциты, рассматриваемые как один из аспектов физиологического заживления ран, могут активизироваться и при других заболеваниях, связанных с фиброгенезом. Наличие фиброцитов в бронхоальвеолярном лаваже при ОРДС ассоциируется с неблагоприятными исходами (недавнее исследование обнаружило увеличение числа фиброцитов в костном мозге, крови и легких животных при моделировании повреждения легких). Также была описана похожая ситуация у пациентов с повреждением легких, уровень фиброцитов ассоциировался с характером исходов, поддерживая теорию о том, что фиброциты представляют собой положительный биомаркер [16, 17, 25].

Возможно применение маркера YKL-40 – хитиназо-подобного белка, который регулирует пролиферацию и выживание клеток и ранее был описан при фиброзе печени.

YKL-40 также хорошо изучен при ЛФ. Механизм его действия пока не очень понятен, но, по-видимому, связан с промитогенным эффектом на фибробласты легких, продемонстрированном на животной модели, и повышением активности макрофагов при ХОБЛ. Кроме того, было обнаружено, что концентрация YKL-40 увеличивается в фиброзных областях легких у пациентов с ИЛФ, в особенности в макрофагах и бронхиальных клетках [26].

## Выходы

Многое еще предстоит узнать о долгосрочных последствиях COVID-19, включая механизмы развития поствоспалительного фиброза. Наш обзор подчеркивает важность как связанных с пациентом, так и связанных с заболеванием факторов риска развития ЛФ у выживших после и во время COVID-19 и несколько проясняет возможное использование биомаркеров острой фазы и последующего наблюдения для выявления субъектов с повышенной вероятностью развития заболевания. Биомаркеры могут быть использованы не только для прогнозирования развития ЛФ и других осложнений COVID-19, но и для персонализации лечения. ■

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) – Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice (англ.) // BMJ Best Practices.
2. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. M. V. et al. Post-acute COVID-19 syndrome // Nat Med. 2021; 27 (4): 601-615.
3. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwailid O., Gu J., et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet Infect Dis. 2020; 20: 425-434.
4. Li Y., Wu J., Wang S. et al. Progression to fibrosing diffuse alveolar damage in a series of 30 minimally invasive autopsies with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China Histopathology. 2021;78 (4): 542-555. DOI: 10.1111/his.14249.
5. Mauad T., Duarte-Neto A. N., da Silva L. F. F. et al. Tracking the time course of pathological patterns of lung injury in severe COVID-19 // Respir Res. 2021; 22 (1): 32. DOI: 10.1186/s12931-021-01628-9.
6. Polak S. B., van Gool I. C., Cohen D. et al. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression // Mod Pathol. 2020; 33 (11): 2128-2138. DOI: 10.1038/s41379-020-0603-3.
7. Barton L. M., Duval E. J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA // Am J Clin Pathol. 2020; 153: 725-733.
8. Yuan M., Yin W., Tao Z., Tan W., Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // PLoS ONE. 2020; 15: e0230548.
9. Ley B., Collard H. R., King T. E. Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis // Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 431-440.
10. British Thoracic Society (BTS) guidance on respiratory follow up of patients with radiologically confirmed COVID-19 pneumonia. Online resource V1.2 11 May 2020 Accessed 22th December 2020.
11. Cilloniz C., Polverino E., Ewig S., Aliberti S., Gabarrus A., Menendez R., et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia // Chest. 2013; 144: 999-1007.
12. Erjefalt J. S., Sundler F., Persson C. G. Eosinophils, neutrophils, and venular gaps in the airway mucosa at epithelial removal-restitution // Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153: 1666-1674.

# Бронхопульмонология. Отоларингология

13. Oikonomidi S., Kostikas K., Tsilioni I., Tanou K., Gourgoulianis K. I., Kiroopoulos T. S. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications // *Curr Med Chem* 2009; 16 (10): 1214-1228.
14. Hu Z.-J., Xu J., Yin J. M., Li L., Hou W., Zhang L.-L., et al. Lower circulating Interferon-gamma is a risk factor for lung fibrosis in COVID-19 patients // *Front Immunol*. 2020; 11: 585647.
15. Ueland T., Holter J. C., Holten A. R., Müller K. E., Lind A., Bekken G. K., et al. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure // *J Infect*. 2020; 81: e41-43.
16. Collard H. R., Moore B. B., Flaherty K. R., Brown K. K., et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 636-643.
17. Arnold D. T., Donald C., Lyon M., Hamilton F. W., Morley A. J., Attwood M., et al. Krebs von den Lungen 6 (KL-6) as a marker for disease severity and persistent radiological abnormalities following COVID-19 infection at 12 weeks // *PLoS One*. 2021; 16: e0249607.
18. Kuwana M., Shirai Y., Takeuchi T. Elevated serum Krebs von den Lungen-6 in early disease predicts subsequent deterioration of pulmonary function in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease // *J Rheumatol*. 2016; 43: 1825-1831.
19. Kohno N., Kyoizumi S., Awaya Y., et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6 // *Chest*. 1989; 96: 68-73.
20. Kondo K., Kohno N., Yokoyama A., et al. Decreased MUC1 expression induces E-cadherin-mediated cell adhesion of breast cancer cell lines // *Cancer Res*. 1998; 58: 2014-2019.
21. Arnold D. T., Hamilton F. W., Milne A., Morley A. J., Viner J., Attwood M., et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort // *Thorax*. 2021; 76: 399-401.
22. Arnold D. T., Donald C., Lyon M., Hamilton F. W., Morley A. J., Attwood M., et al. Krebs von den Lungen 6 (KL-6) as a marker for disease severity and persistent radiological abnormalities following COVID-19 infection at 12 weeks // *PLoS One*. 2021; 16: e0249607.
23. Ohshima S., Ishikawa N., Horimasu Y., Hattori N., Hirohashi N., Tanigawa K., et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis // *Respir Med*. 2019; 108 (7): 1031-1039.
24. Ishikawa N., Hattori N., Yokoyama A., Tanaka S., Nishino R., Yoshioka K., et al. Usefulness of monitoring the circulating Krebs von den Lungen-6 levels to predict the clinical outcome of patients with advanced nonsmall cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors // *Int J Cancer* 2008; 122 (11): 2612-2620.
25. Organ L. A., et al. Biomarkers of collagen synthesis predict progression in the PROFILE idiopathic pulmonary fibrosis cohort // *Respir Res*. 2019; 20: 148.
26. Furuhashi K., Suda T., Nakamura Y., Inui N., Hashimoto D., Miwa S., et al. Increased expression of YKL-40, a chitinase-like protein, in serum and lung of patients with idiopathic pulmonary fibrosis // *Respir Med*. 2019; 104 (8): 1204-1210.

## Сведения об авторах:

**Курбаналиев Мираб Кадирбекович**, студент лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; kurbanaliev.mirab@mail.ru

**Потселueva Татьяна Андреевна**, студентка лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения

Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; Potselueva2001@mail.ru

**Лях Екатерина Андреевна**, студентка лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; eklyah2001@mail.ru

**Штонда Даниил Алексеевич**, клинический ординатор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; терапевт Государственного учреждения здравоохранения Клиническая больница скорой медицинской помощи № 15; 400026, Россия, Волгоград, Андижанская ул., 1а; danuha09@mail.ru

**Родионова Ирина Викторовна**, к.м.н., доцент 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; ivrodionova20@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:

**Mirab K. Kurbanaliev**, student of the Medical Faculty 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; kurbanaliev.mirab@mail.ru

**Tatyana A. Potselueva**, student of the Medical Faculty 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; Potselueva2001@mail.ru

**Ekaterina A. Lyakh**, student of the Medical Faculty 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; eklyah2001@mail.ru

**Daniil A. Shtonda**, Clinical Resident 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; general Practitioner of the State Healthcare Institution Clinical Emergency Hospital No. 15; 1a, Andizhanskaya Str., 400026, Volgograd, Russia; danuha09@mail.ru

**Irina V. Rodionova**, MD, Associate 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; ivrodionova20@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, vskvortsov1@ya.ru

Поступила/Received 16.05.2022

Принята в печать/Accepted 09.09.2022

# Роль логопеда в коррекции афазии и дисфагии на первом этапе реабилитации пациентов с ОНМК

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

Ю. Ю. Рудомётова<sup>2, 3</sup>, ORCID: 0000-0002-8761-3832, yuliayurievna@mail.ru

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

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение Федеральный центр мозга и нейротехнологий

Федерального медико-биологического агентства России; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

<sup>2</sup> Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования Московский педагогический государственный университет; 119991, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, 1, стр. 1

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница

имени И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы; 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, 11

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

**Резюме.** Сочетание дисфагии с нарушениями речи и других высших психических функций у лиц с последствиями инсульта делает их зависимыми от окружающих. Обезвоживание и недоедание достаточно распространены у этой категории пациентов, что требует применения методик модификация диеты. Данная категория больных находится в группе риска летального исхода вследствие развития аспирационной пневмонии, обусловленной дисфагией, а невозможность или недостатки общения не позволяют им сообщить о потребностях в питье и еде, что приводит к снижению потребления пищи, активизации катаболических процессов, обезвоживанию, появлению постинсультной усталости, депрессии и снижению качества жизни. Сочетание дисфагии и афазии у пациентов в постинсультном периоде является осложняющим фактором реабилитации функции глотания из-за нарушения речи. Без специальных логопедических занятий восстановление нарушенных речевых функций, как и глотания, затруднено или невозможно. Пациентам с дисфагией и афазией с целью стимулирования понимания речи в процессе выполнения ими инструкций по преодолению дисфагии, с одной стороны, и восстановления речи – с другой, необходим персонифицированный подход к подбору коммуникативных моделей. Соблюдение рекомендаций логопеда по восстановлению речевых функций пациента с использованием методик нутритивной поддержки (загустителей пищи и продуктов специализированного питания) позволяет минимизировать осложнения дисфагии, уменьшить выраженность речевых нарушений и повысить реабилитационный потенциал больных. В статье описан опыт применения персонифицированных коммуникативных моделей у 128 пациентов с постинсультной афазией и дисфагией. Учет структуры и выраженности речевого дефекта, правильная организация ухода за пациентами и использование коммуникативных моделей во время кормления позволили перевести больных на пероральное питание. Таким образом, использование персонифицированных видов коммуникативных моделей для пациентов с сочетанием афазии и дисфагии позволяет уменьшить или полностью нивелировать нарушения глотания, значительно улучшить состояние речи, сократить сроки реабилитации и повысить качество жизни больных.

**Ключевые слова:** инсульт, постинсультная дисфагия, афазия, коммуникативные модели, загустители, пероральное питание.

**Для цитирования:** Ларина О. Д., Рудомётова Ю. Ю., Новикова Т. В. Роль логопеда в коррекции афазии и дисфагии на первом этапе реабилитации пациентов с ОНМК // Лечащий Врач. 2022; 10 (25): 21-29. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.004

## The role of a speech therapist in the correction of aphasia and dysphagia at the first stage of rehabilitation of patients with acute disorders of cerebral circulation

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

Yulia Yu. Rudometova<sup>2, 3</sup>, ORCID: 0000-0002-8761-3832, yuliayurievna@mail.ru

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

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

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Moscow State Pedagogical University; 1 b. 1 Malaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia

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

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

**Abstract.** The combination of dysphagia with speech disorders and other higher mental functions in people with the consequences of a stroke makes them dependent on others. Dehydration and malnutrition are quite common in this category of patients, which requires the use of diet modification techniques. This category of patients are at risk of death due to the development of aspiration pneumonia caused by dysphagia, and the impossibility or lack of communication does not allow them to report their needs for drinking and eating, which leads to a decrease in food intake, activation of catabolic processes, dehydration, and the appearance of «post-stroke fatigue», depression and a decrease in the quality of life. The combination of dysphagia and aphasia in patients in the post-stroke period is a complicating factor in the rehabilitation of swallowing function due to the presence of speech impairment. Without special speech therapy classes, the restoration of impaired speech functions, as well as swallowing, is difficult or impossible. For patients with dysphagia and aphasia, in order to stimulate speech understanding in the process of fulfilling instructions for overcoming dysphagia, on the one hand, and restoring speech, on the other hand, a personalized approach to the selection of communication models is needed. Compliance with the recommendations of a speech therapist can minimize the complications of dysphagia, reduce the severity of speech disorders. The use of thickeners and specialized food products when feeding patients can minimize the complications of dysphagia and increase the rehabilitation potential of patients. The article describes the experience of using personalized communication models for 128 patients with post-stroke aphasia and dysphagia. Taking into account the structure and severity of the speech defect, the correct organization of patient care and the use of communication models during feeding made it possible to transfer patients to oral nutrition. Thus, the use of personalized types of communication models for patients with a combination of aphasia and dysphagia can reduce or completely eliminate swallowing disorders, significantly improve the state of speech, shorten the rehabilitation period and improve the quality of life of patients.

**Keywords:** stroke, post-stroke dysphagia, aphasia, communication models, thickeners, oral nutrition.

**For citation:** Larina O. D., Rudometova Yu. Yu., Novikova T. V. The role of a speech therapist in the correction of aphasia and dysphagia at the first stage of rehabilitation of patients with acute disorders of cerebral circulation // Lechaschi Vrach. 2022; 10 (25): 21-29.

**DOI:** 10.51793/OS.2022.25.10.004

**И**нсульт — один из видов сосудистой патологии мозга, следствиями которого в большинстве случаев являются тяжелый неврологический дефицит, нарушения двигательной функции, акта глотания и речи [1, 2]. По данным международных источников дисфагия встречается более чем у 50% пациентов в остром периоде инсульта [3, 4]. Афазия, вызванная инсультом, диагностируется у 21-38% пациентов [5-7]. Характер афазий зависит от локализации поражения головного мозга, особенностей патофизиологических процессов, преморбидного социокультурного статуса, статуса больного и т. д.

Сочетание дисфагии с нарушениями речи и других высших психических функций у лиц с последствиями инсульта делает их зависимыми от окружающих, требуя постоянного ухода. Обезвоживание и недоедание достаточно распространены у этой категории пациентов, что требует применения методик модификации диеты. Данная категория больных находится в группе риска летального исхода из-за развития аспирационной пневмонии, обусловленной дисфагией, а невозможность или недостатки общения не позволяют им сообщить о потребностях в питье и еде, что приводит к снижению потребления пищи, активизации катаболических процессов, обезвоживанию, появлению постинсультной усталости, депрессии и снижению качества жизни. Без специальных логопедических занятий восстановление нарушенных речевых функций, как и глотания, затруднено или невозможно. Логопедические занятия необходимо начинать уже с первых дней после стабилизации состояния и продолжать на протяжении всего восстановительного периода, пока сохраняются расстройства речи и глотания. В связи с высокими рисками развития неблагоприятных клинических исходов раннее выявление дисфагии у больных с инсультом и правильное питание имеют первостепенное клиническое значение. Системные нарушения речевой функции при афазиях охватывают все языковые уровни фонологии, включая фонетику, лексику и грамматику [8, 9].

При выборе или разработке методик необходимо учитывать, что при афазиях приходится иметь дело с тем или иным видом распада уже сложившейся речевой функции [9]. Именно это обуславливает специфику афазических расстройств у взрослых, особенности и многообразие компенсаторных механизмов. Восстановительное обучение в значительной степени имеет пусковое значение. Использование автоматизированных, речевых оборотов, характерных для преморбидного статуса, коммуникативных моделей (КМ), отражающих состояние экспрессивной и импресивной речи на данный момент, позволяет выстроить адаптивную модель и добиваться положительных результатов в наиболее быстром темпе и по наиболее целесообразным путям. Известно, что наличие выраженной дисфагии может привести к негативным исходам как в острой стадии заболевания, так и на дальнейших этапах реабилитации. К наиболее значимым последствиям дисфагии относятся развитие аспирационной пневмонии и, как следствие, более высокий уровень стационарной летальности [10]. Точно так же коммуникативные нарушения (дизартрия и афазия), изолированные или сопутствующие дисфагии, тоже связаны с неблагоприятными исходами.

Дисфагия, дизартрия и афазия могут встречаться изолированно или одновременно у двух третей всех больных, впервые перенесших острый ишемический инсульт [10]. В исследовании Heather L. Flowers, Frank L. Silver, Jiming Fang (2013), в котором анализировались частота, сочетанность и предикторы дисфагии, дизартрии и афазии у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом, подтвержденным магнитно-резонансной томографией (МРТ) на основе базы данных Registry of the Canadian Stroke Network (2003-2008 гг.) в случайной выборке из 250 пациентов, показано, что распространенность дисфагии, дизартрии и афазии составляет 44% (95% ДИ 38-51), 42% (95% ДИ 35-48) и 30% (95% ДИ 25-37) соответственно [10]. Самая высокая частота совпадения любых двух нарушений составила 28% (95% ДИ 23-34) при наличии

как дисфагии, так и дизартрии. Наиболее частыми предикторами дисфагии были отсутствие бодрствования (ОШ 2,6, 95% ДИ 1,03-6,5), симптомы слабости при дизартрии (ОШ 5,3, 95% ДИ 2,4-12,0) и правосторонний гемипарез при афазии (ОШ 7,1, 95% ДИ 3,1-16,6). Все три нарушения имели 10% из 221 пациента с первичным инсультом.

Распространенность и сопутствующие факторы развития дисфагии, дизартрии и афазии у пациентов после первого острого ишемического инсульта также оценивались в проспективном исследовании [11] в период с марта 2018 г. по октябрь 2019 г. В исследование были включены пациенты с первым ишемическим инсультом, поступившие в отделение инсульта Университетской больницы Гента в течение 48 часов после появления симптомов. Скрининг дисфагии и коммуникативных показателей проводился в течение 3 дней. Всего в исследовании участвовал 151 пациент, из них 67 женщин, средний возраст – 67 лет (SD = 14). При подозрении на дисфагию, дизартрию и/или афазию проводились стандартизованные оценки. Показатели заболеваемости были рассчитаны как точечные оценки (%) с 95%-ми доверительными интервалами. Связанные факторы были рассчитаны с помощью многомерного анализа бинарной логистической регрессии.

В результате исследования были получены следующие данные: дисфагия, дизартрия или афазия присутствовали соответственно в 23% (95% ДИ 17-31), 44% (95% ДИ 37-52) и 23% (95% ДИ 17-30) случаев у пациентов с первым ишемическим инсультом. Отдельный многофакторный бинарный логистический регрессионный анализ показал, что наличие дисфагии, дизартрии и афазии было в значительной степени связано с исходной тяжестью инсульта с поправкой на возраст (ОШ 1,16; 95% ДИ 1,09-1,23; ОШ 1,13, 95% ДИ 1,07-1,20 и ОШ 0,11, 95% ДИ 1,05-1,17 соответственно). С поправкой на тяжесть инсульта риск афазии увеличивался на 4% в год (ОШ 1,04; 95% ДИ 1,00-1,07). С поправкой на возраст и тяжесть инсульта афазия была в значительной степени связана с атеросклерозом крупных артерий как основной причиной инсульта (ОШ 3,91; 95% ДИ 1,18-12,98). В целом исследование показало высокую частоту развития таких нарушений, как дисфагии, дизартрии и афазии, у пациентов с впервые возникшим острым ишемическим инсультом. Тяжесть инсульта была сопутствующим фактором для всех трех клинических симптомов.

Разработка комплексных нейроанатомических, клинических и демографических моделей для прогнозирования исходов дисфагии, дизартрии и афазии у пациентов после острого ишемического инсульта позволяет выявлять предикторы возникновения данных нарушений на этапе первичной МРТ-диагностики. Исследование по изучению МРТ-нейроанатомических предикторов дисфагии, дизартрии и афазии у больных с первым острым ишемическим инсультом [12] показало, что предикторами дисфагии были поражения продолговатого мозга (ОШ 6,2, 95% ДИ 1,5-25,8), островковой или центральной доли (ОШ 4,8, 95% ДИ 2,0-11,8) и поражения ствола (ОШ 3,6, 95% ДИ 1,2-10,1) с последующей атрофией головного мозга (ОШ 3,0, 95% ДИ 1,04-8,6), внутрикапсулярные поражения (ОШ 2,9, 95% ДИ 1,2-6,6) и увеличение возраста (ОШ 1,4, 95% ДИ 1,1-1,8). Предикторами дизартрии были поражения ствола (ОШ 7,8, 95% ДИ 2,7-22,9), островковой или центральной доли (ОШ 4,5, 95% ДИ 1,8-11,4) и внутрикапсулярные поражения (ОШ 3,6, 95% ДИ 1,6-7,9). Предикторы афазии – поражение островковой доли левого полушария (ОШ 34,4, 95% ДИ 4,2-283,4), таламическое (ОШ 6,2, 95% ДИ 1,6-24,4) и поражение коры головного мозга в бассейне средней мозговой артерии (ОШ 4,7, 95% ДИ 1,5-14,2). Дисфагия и дизартрия

сочетались у 51 (32%), дисфагия и афазия – у 29 (18%), дизартрия и афазия – у 25 (16%) пациентов.

Высокая частота развития постинсультной дисфагии, дизартрии и афазии и их влияние на клинический прогноз являются значимой проблемой не только пациента, но системы здравоохранения в целом, поэтому для успешной коррекции данных нарушений важен мультидисциплинарный подход.

Информированность медицинского персонала, осуществляющего реабилитацию и уход за пациентами, имеющими в структуре неврологического дефицита и афазию, и дисфагию, о видах коммуникации, правилах организации пространства во время приема пищи или жидкости недостаточная. Зачастую используются развернутые фразы или, наоборот, молча совершаются действия без речевого определования и объяснения цели той или иной манипуляции, что вызывает у пациентов отрицательные эмоции и реакции. Лингвистическое и экстралингвистическое сопровождение пациентов с нарушениями речи помогает улучшить выполнение инструкций, в том числе связанных с приемом пищи, и снизить общую тревожность.

Логопеды, работающие на первом этапе реабилитации, остро ощущают необходимость в специальных КМ, которые будут удобны для использования не только в условиях логопедических занятий, но и для любых режимных моментов, связанных с уходом. Логопедическое обследование проводится в первые сутки с момента поступления пациента в отделение нейрореанимации и представляет собой качественно-количественную оценку речи, голоса, праксиса, речевого мышления и глотания.

Диагностика осуществляется с использованием шкал, соответствующих клиническим рекомендациям, и оценки по Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, таких как шкала оценки степени выраженности речевых нарушений у больных с локальными поражениями мозга (Л. И. Вассерман и др.), количественная оценка речи (Л. С. Цветкова, Т. В. Ахутина, Н. М. Пылаева), шкала оценки дизартрии (Л. И. Вассерман и др.), шкала оценки глотания объемной вязкости (V-VST) и модифицированный тест оценки глотания (Modified MANN Assessment of Swallowing Ability) [4, 10, 13, 14].

Обязательно отображаются нейродинамические характеристики психической деятельности (сознание, ориентация в месте, времени, собственной личности; критика к своему состоянию и продуктам своей деятельности; особенности эмоциональной сферы; психическая активность; внимание; поведение в ситуации обследования; утомляемость).

Учитываются и отмечаются преморбидный статус, родной язык, владение иностранными языками, что в значительной степени помогает выстроить структуру занятий и лексику, используемую для занятий. В исследовании Heather L. Flowers (2017) отмечалось, что у пациентов с афазией оценка степени выраженности дисфагии в первые сутки может быть затруднительной [10, 12].

В ряде исследований предлагается проводить обследование пациентов с постинсультной дисфагией с акцентом на сенсорную и моторную функцию, когнитивные, поведенческие, языковые способности и пробное кормление [15-18].

Первичный скрининг оценки состояния функции глотания (скрининг трех глотков) проводится в первые 24-48 часов с момента поступления пациента в нейрореанимацию. Отмечается, что первичный скрининг в приемном покое может выявлять от 37% до 45% случаев дисфагии, клиничес-

Таблица 1

**Стандартизированное скрининговое тестирование функции глотания [таблица составлена авторами] / Standardized screening test for swallowing function [table compiled by the authors]**

<b>Стандартизированное скрининговое тестирование функции глотания</b>		
Ф.И.О. _____	отделение _____	палата _____
1. Пациент бодрствует или может быть разбужен? Реагирует на общение?	Да	Нет
2. Может ли пациент быть посажен? Может ли сидя контролировать положение головы?	Да	Нет
<i>Если вы ответили «НЕТ» хотя бы на 1 вопрос – остановитесь и НЕ ПРИСТУПАЙТЕ К ТЕСТИРОВАНИЮ Проводите повторные оценки каждые 24 часа. Обсудите вопросы питания и гидратации с врачами</i>		
3. Может ли пациент покашлять, если его попросить об этом?	Да	Нет
4. Может ли пациент проглотить слюну: вовремя проглотить, не допустить истечения слюны изо рта?	Да	Нет
5. Может ли пациент облизнуть губы?	Да	Нет
6. Может ли пациент свободно дышать?	Да	Нет
<i>Если ответы на 3-6 вопросы «ДА», переходите к тестированию. Если на любой из вопросов ответили «НЕТ» – обратитесь за консультацией к специалисту по глотанию</i>		
7. Голос пациента влажный или хриплый?	Да – обратитесь за помощью к специалисту по глотанию	Нет – приступайте к тестированию
<i>Если сомневаетесь, обсудите со специалистом по глотанию и/или врачом</i>		
Лист заполнил: Дата: « _____ » 20 _____	Время: _____ час. _____ МИН	Фамилия: _____
Подпись: _____		

ское тестирование – от 51% до 55% случаев, а инструментальное обследование – от 64% до 78% случаев [19, 20].

Скрининг трех глотков [4, 14, 19] включает предварительное анкетирование уровня сознания пациента, его способности находиться в положении сидя, контролировать положение головы, самостоятельно дышать, произвольно кашлять и иметь сохранные движения мышц языка. Если по одному из пунктов выявляются отклонения, тест глотания воды средним медицинским персоналом не проводится, а в заключении отмечается, что на данный момент питание через рот невозможно и необходима консультация логопеда (табл. 1).

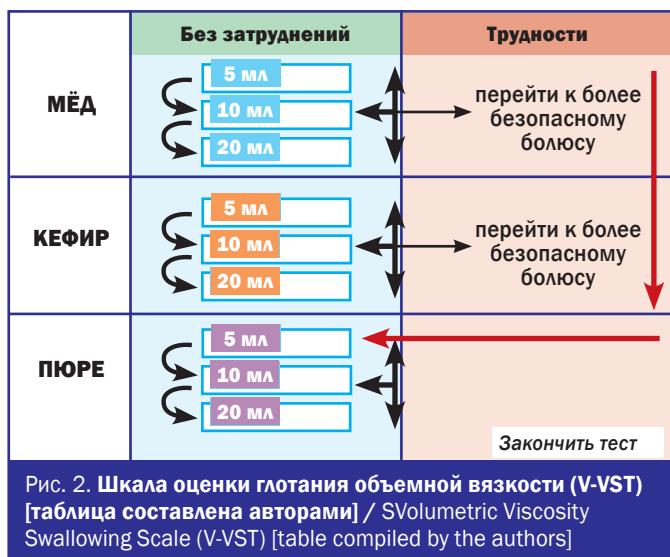
**Тест трех глотков** включает последовательный прием 3 чайных ложек воды, после каждого из которых оцениваются голос пациента, наличие или отсутствие кашля, нарушения дыхания (рис. 1). Если во время глотания воды возникает один из симптомов, то исследование прекращается, а пациент направляется на консультацию к логопеду и/или объективное исследование. Если пациент успешно выпивает 3 чайные ложки воды, ему предлагается выпить половину чашки с водой. При отсутствии симптомов дисфагии пациенту рекомендуется пероральный прием пищи. Таким образом, скрининг позволяет определить наличие симптомов дисфагии и основной тип приема пищи (пероральный, зондовый), а также своевременно направить на дополнительные обследования.

Скрининг, являясь первичной оценкой глотания, не может подменить клиническое логопедическое обследование и инструментальное объективное исследование, так как в случае прогредиентного течения заболевания неврологическая симптоматика может прогрессировать. Логопедическое обследование позволяет на основе специальных шкал подобрать оптимальную текстуру пищи и жидкости для безопасного глотания, коммуникативные модели, побуждающие к пероральному приему пищи и жидкости.

**Шкала оценки глотания объемной вязкости (V-VST)** [4, 14, 20] представляет собой простой прикроватный метод выявления клинических признаков нарушения глотания (нарушения



**Рис. 1. Скрининговое тестирование глотания [таблица составлена авторами] / Screening swallow testing [table compiled by the authors]**



инициации глотательных движений, изменения голоса после глотка, кашля до или во время глотания, снижения насыщения кислородом) (рис. 2). В отечественных клинических рекомендациях этот тест включает в себя глотание текстур вязкости меда, кефира и пюре. В западноевропейских рекомендациях тест на глотание объемной вязкости обозначается текстурами nectar (нектар), liquid (жидкость), pudding (пудинг) [21-23]. В статье мы ссылаемся на названия текстур, предложенных в отечественных рекомендациях по диагностике и реабилитации пациентов с дисфагией [4, 19, 20].

Тест начинается с пробы на глотание текстуры вязкости меда объемом 10 мл, далее при успешном проглатывании предлагают ту же текстуру объемом 20 мл, а затем при успешном выполнении предлагается консистенция кефира объемом 10 мл, а затем 20 мл и вязкость пюре объемом 10 и 20 мл.

Если на каком-то этапе проведения теста появились симптомы дисфагии, объем болюса уменьшается до 5 мл или же тест прекращают в связи с высоким риском аспирации. V-VST позволяет проводить быстрый, безопасный и точный скрининг.

По данным различных исследований точность теста составляет от 64,7% до 88,2%, а выполнение занимает не более 10 минут [24].

**Модифицированный тест оценки глотания Мани (Modified MANN Assessment of Swallowing Ability)** – количественная шкала оценки состояния глотания по 24 параметрам с максимальной оценкой 200 баллов, где анализируют уровень сознания, способность к общению, состояние дыхательных путей, дизартрию, афазию, понимание и выполнение устных инструкций, саливацию, амплитуду движений языка, его силу, глоточный рефлекс, кашель, состояние мягкого нёба [4, 14, 20]. Помимо логопедического обследования для оценки дисфагии проводятся инструментальные исследования, например, видеофлюороскопическая оценка глотания позволяет выявить отсроченное начало глотания, уменьшение объема движений в корневой части языка, парезы и параличи голосовых складок, скопление пищи и мокроты в вальлекулах и синусах (L. Rerry, 2001) [4, 14, 19, 20].

По результатам комплексного обследования специалистами мультидисциплинарной реабилитационной команды (МДРК) персонализированно определяется физическая нагрузка, рассчитывается калораж питания, выбираются консистен-

ция пищи, способ кормления, объем порции и необходимая помощь [19, 20, 25].

Постинсультная дисфагия характеризуется чаще всего нарушением глотания жидкости, поэтому использование ее специальных пищевых загустителей позволяет облегчить процесс глотания. Рекомендации по использованию специализированных продуктов для загущения жидкости дает логопед.

Учет индивидуального режима приема пищи, коммуникативной и психологической составляющей (ненавязчивая помощь при приеме пиши, учет индивидуальных привычек), сведения о недопустимых действиях при общении и кормлении должны быть известны не только логопедам, но и лицам, осуществляющим профессиональный уход, а также родственникам больных.

Пациентам с дисфагией часто назначают пищу и жидкости с модифицированной консистенцией как часть стратегии безопасного глотания. Такая модифицированная текстура способствует замедлению передачи пищевого комка через рот и глотку и компенсации задержки глотания, предоставляя больше времени для защиты дыхательных путей пациентов с дисфагией, сводя к минимуму риск дисфагии и связанных с ней осложнений. Среди широкой линейки загустителей, применяемых при дисфагии, важными факторами при выборе смесей являются характеристики, относящиеся к вязкости, стабильности, безопасности, вкусу и удобству использования загущаемых жидкостей. К сожалению, переваривание крахмала начинается с воздействия амилазы в полости рта, поэтому, когда продукты загустителей на основе крахмала вступают в контакт с ферментами в полости рта, их вязкость быстро снижается. Такой эффект (иногда называемый разжижением, так как жидкости теряют свою консистенцию) можно легко увидеть, просто добавив небольшое количество слюны в кремовый десерт на основе крахмала или жидкости, сгущенные загустителями на основе крахмала. В результате, если при таком «разжижении» густой пищи/жидкости не поддерживается необходимая консистенция в ходе потребления ее пациентом, это может означать, что больной придерживается диеты, которая небезопасна и может вызвать аспирацию. Наблюдаемый эффект может быть значимым, если люди плохо контролируют слюноотделение, медленно принимают пищу и долго глотают.

Ряд исследований показал, что неспособность сгущенных продуктов на основе крахмала сохранять консистенцию в присутствии слюны имеет значение для безопасности глотания и связанных с этим осложнений, а именно аспирации (рис. 2). Основная проблема для специалистов в отношении загустителей при дисфагии заключалась в том, что вещества не сохраняли свою консистенцию. 42% респондентов сообщили, что они наблюдали «разжижение» продуктов после контакта со слюной пациента и рассматривали это как проблему. Чтобы сгущенные пищевые продукты и жидкости были эффективными для минимизации аспирации, удушья и связанного с ними недоедания и обезвоживания, сгущенный продукт должен иметь способность достигать и поддерживать желаемую вязкость желаемую вязкость пиши во рту в условиях воздействия амилазы слюны.

К современным загустителям, предназначенным для коррекции орофарингеальной дисфагии и способным длительно сохранять загущенную пищу и напитки благодаря устойчивости к амилазе слюны, относят продукты на основе камедей (ксантановой, гуаровой и камеди тары). Таким требованиям отвечают загустители пиши и жидкости, предназначенные для пациентов с орофарингеальной дисфагией: Nutilis Clear (Нутилис Клиар) и Нутилис Паудер.

При постинсультной дисфагии прием разжиженной и жидкой пищи увеличивает риск аспирации, поскольку такую пищу часто невозможно контролировать в полости рта. Происходит утечка пищи и жидкостей, а нарушенный механизм глотания не может вовремя отреагировать в степени, достаточной для защиты дыхательных путей.

С целью повышения приверженности больных с постинсультной дисфагией к лечению при длительном использовании метода загущения важно сохранить и вкус, и первоначальный внешний вид (прозрачность) пищи и напитков. Этого можно достичь с помощью загустителей, таких как Нутилис Клиар.

Нутилис Клиар – сухая смесь белого цвета без вкуса и запаха на основе ксантановой камеди для быстрого загущения напитков и пищи для использования в диетическом профилактическом питании детей старше 3 лет и взрослых с затруднением глотания (дисфагией). Продукт разработан для поддержания нормального внешнего вида жидкостей. Цвет еды также не меняется, напитки не мутнеют, что немаловажно для сохранения аппетита.

Нутилис Паудер – второй продукт линейки Нутилис, также предназначен для загущения пищи и жидкости. Продукт выпускается в виде сухого порошка и предназначен для взрослых и детей старше 3 лет с орофарингеальной дисфагией (нарушение глотания). Продукт содержит 3 вида камедей (камедь тары, ксантановую камедь, гуаровую камедь), модифицированный кукурузный крахмал и мальтодекстрин. Благодаря особенностям состава продукта его можно добавлять к холодным или теплым напиткам, специализированному питанию (сипинг), супам или пюреобразной пище, при этом сохраняется вкус пищи и напитков, что особенно важно у пациентов со сниженным аппетитом. Загустевшую пищу можно нагревать, охлаждать или замораживать без изменения консистенции.

Пациенты с орофарингеальной дисфагией не только испытывают затруднение с осуществлением эффективного и безопасного приема пищи, но и подвергаются риску обезвоживания из-за неспособности глотать жидкости. Часто пациенты избегают приема загущенных жидкостей, тем самым увеличивая риск обезвоживания. Очевидно, что в любой загущенной пище/напитке также важна доступность жидкости для поглощения после употребления продукта. В этом отношении важно обратить внимание на водоудерживающую способность камедей, содержащихся в порошке Нутилис Паудер. В дополнение к ксантановой, камедь тары и гуаровая камедь являются хорошо растворимыми ферментируемыми пищевыми волокнами и как таковые будут разлагаться в толстом кишечнике, высвобождая большую часть своей жидкости для поглощения и предотвращения обезвоживания.

Традиционно в литературе описывается процедура кормления пациентов с тяжелой дисфагией, которые получают питание только через желудочные зонды [26-30]. При этом в научной литературе не отмечается значимость общения и вербальных опосредованных действий для пациентов с дисфагией. Больные с дисфагией и нарушением коммуникации не всегда способны следовать рекомендациям, выполнять предписанные упражнения, поэтому в результате не получают максимальной пользы от реабилитации. Безопасность глотания напрямую поставлена под угрозу, если не следовать рекомендациям.

Адаптивные КМ для пациентов с афазией и дисфагией помогают облегчить выполнение инструкций, в том числе и в процессе разглатывания. Исследование по разработке и апробации использования КМ в процессе первого этапа медицинской реабилитации проводилось с декабря 2020 по ноябрь 2021 г. в ГБУЗ «ГКБ им. И. В. Давыдовского ДЗМ».

Целью исследования были разработка и внедрение персонифицированных КМ для пациентов с выраженным афазией и дисфагией, которые облегчают выполнение инструкций по преодолению нарушений глотания. Выбор КМ напрямую зависит от структуры и степени речевого дефекта, выраженности дисфагии, а также от положения в пространстве (лежа, сидя в кровати, сидя за столом) и обстановки (посуда и столовые приборы, свет, разговоры третьих лиц). Под КМ понимается также альтернативная и дополнительная коммуникация в виде специальных индивидуальных брошюр, информационных листков, пиктограмм и предметного демонстративного материала, которые служат облегчающим моментом обеспечения понимания речи. Разговоры о еде запускают целую образную систему, способствуя стимуляции рефлексов и растормаживанию речи. При этом немаловажно разнообразие вкусов специализированных продуктов питания. Соблюдение рекомендаций логопеда при общении и кормлении пациентов позволяет минимизировать осложнения дисфагии, повысить эффективность перорального приема нутриентов, уменьшить выраженность речевых нарушений и тем самым повысить реабилитационный потенциал больных. Дизайн всех наглядных материалов универсальный, не имеющий ярко выраженного преобладания людей определенной возрастной категории. Анализ опыта использования КМ является целью данной работы. К сожалению, исследовав темы в недавней литературе по инсульту и сосредоточив внимание на вопросах проявления афазии и дисфагии после него, последствиях постинсультной дисфагии, сопровождения больных на разных этапах медицинской реабилитации с постинсультной дисфагией и нарушениями коммуникации, мы не получили исчерпывающих данных о требованиях к сопровождению пациентов с дисфагией и афазией, информированности медицинского персонала, лиц, осуществляющих уход, и родственников о мерах по предупреждению дисфагии и возможностях контроля за объемом получаемых больным в течение суток нутриентов, способах коммуникации для облегчения понимания инструкций по их приему.

## Материалы и методы

Исследование проводилось с декабря 2020 по ноябрь 2021 г. на базе отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ «ГКБ им. И. В. Давыдовского ДЗМ». Поиск литературных источников в индексируемых научных журналах, опубликованных в период с января 2010 г. по январь 2021 г., проведен в следующих электронных базах данных: MEDLINE-PubMed, PMC Journal List, eLibrary.ru по теме реабилитации больных с заболеваниями головного мозга. Изучен 2871 литературный источник по теме логопедической работы с пациентами с острым инсультом. Анализ литературных данных по вопросам дисфагии выявил различные методические подходы к диагностике и преодолению дисфагии и афазии, организации помощи больным с дисфагией на стационарном и амбулаторном этапах реабилитации. Практически отсутствуют сведения о логопедическом сопровождении пациентов с дисфагией, внимание уделяется непосредственно манипуляциям и специфическим упражнениям, а не содержанию лингвистического и экстравербального сопровождения [4, 14, 20, 25, 27-32]. Исключены 825 исследований, не описывающих нарушения глотания и речи после инсульта, 794 публикации, описывающие нарушения глотания у детей, 426 публикаций, описывающих дисфагию и нарушения когнитивных функций инфекционного генеза (в том числе при COVID-19), 324 публикации, посвященные нарушению речи

и глотания у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга, 278 исследований, описывающих нарушения глотания и речи у взрослых с умственной отсталостью. Далее были исключены 137 публикаций, посвященных организации логопедической работы в домах престарелых. Из 87 отобранных литературных источников исключены 48 публикаций, не включающих описание логопедического сопровождения взрослых с постинсультной дисфагией. Были отобраны 32 статьи, посвященные вопросам логопедических и сестринских протоколов оценки глотания, методов преодоления дисфагии и требований к уходу [33-37]. Систематический обзор литературы был необходим, чтобы понять, что известно о приверженности в области лечения дисфагии. В обзоре мы обнаружили, что средний уровень приверженности в этих исследованиях колеблется от 21,9% до 51,9%. Было выявлено 34 исследования, в которых отслеживалось и сообщалось о катамнестической приверженности пациентов лечению [37, 38].

В России исследования, посвященные информированности о правилах проведения скринингов дисфагии, выявлению признаков аспирации, организации процедуры приема нутриентов, особенностям ухода, не проводятся, требования клинических рекомендаций выполняются избирательно.

Для восполнения дефицита наглядной информации о дисфагии, помочь пациентам, персоналу и родственникам и были разработаны КМ, информационные листовки о правилах кормления, индивидуальные альбомы альтернативной и дополнительной коммуникации, дневники питания, анкеты о состоянии аппетита, листовки подсчета выпитой за сутки жидкости, правила позиционирования, индивидуальные рекомендации по текстуре и вкусовым составляющим меню. КМ напрямую зависели от тяжести нарушения речи.

Цель КМ состоит в стимулировании простых видов коммуникативной речи в процессе приема пищи, автоматизации в диалогической речи коммуникативно-значимых слов: «да», «нет», «могу», «хочу», «буду», «вкусно», «не вкусно». Также важны растормаживание и активизация побудительной и вопросительной речи: «дай», «иди сюда» и др. Использовался метод пиктограмм, раскладывание серии последовательных картинок соответственно заключенному в них сюжету последовательности действий по приему пищи. Были разработаны дневники питания, которые доступны именно для пациентов с нарушением речи. Всего в исследовании приняли участие 128 пациентов с острым инсультом. Критерием отбора явилось нарушение орофарингеальной фазы глотания и афазия. Логопедическое обследование включало оценку импресивной стороны и экспрессивной речи; исследование праксиса, письма, чтения, памяти и интеллектуальных процессов.

Отдельно оценивались состояние анатомии структур, участвующих в акте глотания, гигиена рта, стоматологический статус, качество слюны, чувствительность слизистой ротовой полости, нёбно-глоточные рефлексы, сила, тонус, амплитуда и симметричность мышц, участвующих в глотании, качество и сила голоса, пульсоксиметрия во время еды и беседы, доступная для перорального кормления вязкость (V-VST). Результаты первичного логопедического обследования выявили наличие выраженной афазии в сочетании с выраженной дисфагией у 23 пациентов (18%), умеренной афазии и умеренной дисфагии у 57 пациентов (44,5%), легкой афазии и умеренной дисфагии у 31 пациента (24,2%), легкой афазии и легкой дисфагии у 17 пациентов (13,3%). 11 пациентов (8,6%) дышали через трахеостомическую трубку и питались через назогастральный зонд, 68 больных (53,1%)

питались через назогастральный зонд, 49 человек (38,3%) получали смешанный тип питания (зондовый и пероральный).

Комплексная диагностика состояния речи и глотания позволяла составлять персонализированные программы реабилитации, учитывающие требования к общению. В процессе проведения оценки глотания использовались сертифицированные загустители (Нутулис Клиар) и продукты специализированного питания (Нутридринк). Для каждого пациента были определены реабилитационные цели и задачи с учетом специфики работы в отделении острого инсульта, ежедневная нагрузка в виде логопедических занятий. По мере улучшения общего состояния, уменьшения выраженности речевых нарушений и сложностей глотания вносились изменения в программу восстановительного обучения, которые отображались в еженедельных динамических наблюдениях в истории болезни, наглядных прикроватных информационных листах и рабочих тетрадях пациентов. Средняя продолжительность стационарного лечения на первом этапе реабилитации составляет 14 дней. Однако пациенты с выраженным неврологическим дефицитом (дисфагия, афазия, двигательные нарушения и др.) находились в среднем до 21 дня.

## Результаты

В общей группе пациентов с постинсультной дисфагией и афазией отмечалось значительное улучшение состояния функции глотания и речи.

В группе пациентов с выраженной афазией и выраженной дисфагией из 23 человек у 19 (82,6%) улучшилось понимание речи, у 21 (91,3%) значительно улучшилась функция глотания, 12 пациентов (52,3%) перешли на пероральный прием пищи, 7 пациентов (31,4%) перешли на смешанный тип питания (зонд + пероральный прием пищи), 4 больным (16,3%) перед выпиской была установлена гастростомическая трубка.

В группе лиц с умеренной афазией и умеренной дисфагией у всех 57 пациентов (100%) значительно сократились речевые сложности, у 43 больных (75,4%) значительно улучшилась функция глотания, у 14 пациентов (24,5%) практически восстановилось глотание, перед выпиской все больные получили рекомендации по приверженности модифицированной диете.

В группе лиц с легкой афазией и умеренной дисфагией из 31 пациента у 19 (61,3%) значительно сократились речевые сложности, у 12 (38,7%) нивелировались трудности, обусловленные нарушениями речи, у всех пациентов отмечалось ее улучшение, из них 23 больных (74,2%) перешли на пероральное питание мягкой консистенции и сипинги, 8 человек (25,8%) остались на питании смешанного типа.

В группе больных с легкой афазией и легкой дисфагией из 17 пациентов у 13 (76,4%) отмечалось практическое восстановление речи и в 100% случаев – восстановление глотания.

Из 11 пациентов, находившихся на дыхании через трахеостомическую трубку, 7 пациентам (63,6%) она удалена, 6 больных (54,5%) перешли на пероральный и еще 5 человек (45,4%) – на смешанный тип питания.

В ходе логопедической работы учитывались не только речевые нарушения, но и особенности нейродинамических процессов и регуляции деятельности пациентов с острым инсультом, проявляющиеся в снижении уровня бодрствования, фрагментарности восприятия действительности при минимальном осознании себя и своего состояния, дезориентации, заторможенности или расторможенности, снижении зрения, слухового внимания. Комплексная работа МДРК позволила значительно снизить невротические реакции и неврологическую симптоматику, улучшить качество жизни.

## Заключение

Междисциплинарная реабилитация дисфагии помимо использования специализированных стратегий (компенсаторных, стимулирующих, адаптивных, тренировочных, физиотерапевтических, психологических и диетических) предполагает подбор персонализированных видов КМ для пациентов с сочетанием афазии и дисфагии. Логопедическое сопровождение пациентов с дисфагией позволяет уменьшить или полностью нивелировать нарушения глотания, значительно улучшить состояние речи, сократить сроки реабилитации и повысить качество жизни больных. Ежедневники, дневники питания, информационные листовки, альтернативные средства коммуникации помогают улучшить процесс оказания помощи людям с нарушениями коммуникации. Все члены МДРК и те, кто осуществляет уход, должны соблюдать рекомендации логопеда по организации приема пищи. ■

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Статья подготовлена при участии ООО «Нутриция». Это никак не повлияло на мнение авторов.

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

## Литература/References

1. Сквортцова В. И., Губский Л. В., Стаковская Л. В. и др. Ишемический инсульт. В кн.: Неврология, национальное руководство. Гусев Е. И., Коновалова А. И., Сквортцова В. И., редакторы. Москва: ГЕОТАР-МЕДИА; 2009. С. 592-615. [*Skvortsova V. I., Gubskiy L. V., Stakovskaya L. V. i dr Ischemic stroke.* In: *Neurology, national guide.* Gusev Ye. I., Konovalova A. I., Skvortsova V. I., redaktory. Moskva: GEOTAR-MEDIA; 2009. P. 592-615.]
2. Авдюнина И. А. Лечение и реабилитация нарушений глотания при заболеваниях нервной системы. М. 2008. [*Avdyunina I. A. Treatment and rehabilitation of swallowing disorders in diseases of the nervous system.* M. 2008.]
3. Dziewas R., Michou E. et al. European Stroke Organisation and European Society for Swallowing Disorders guideline for the diagnosis and treatment of post-stroke dysphagia. *European Stroke Journal* 2021, Vol. 6(3) LXXXIX-CXV
4. Стаковская Л. В., Мельникова Е. В. и др. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Всероссийское общество неврологов, Ассоциация нейрохирургов России, МОО Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов, Общероссийская общественная организация содействия развитию медицинской реабилитологии Союз реабилитологов России. Логопедическая диагностика и реабилитация пациентов с повреждениями головного мозга в остром периоде // Клинические рекомендации. Москва, 2014. [*Akhutina T. V., Mikadze Yu. V. i dr. National Stroke Association, All-Russian Society of Neurologists, Association of Neurosurgeons of Russia, Interregional Public Organization Association of Neuroanesthesiologists and Neuroresuscitators, All-Russian Public Organization for Promotion of Medical Rehabilitation Development Union of Rehabilitologists of Russia Speech therapy diagnostics and rehabilitation of patients with brain damage in the acute period // Klinicheskiye rekommendatsii.* Moskva, 2014.]
5. Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms // *Physiol Rev.* 2001; 81 (2): 929-969. DOI: 10.1152/physrev.2001.81.2.929.
6. Wilmskötter J., Daniels S. K., Miller A. J. Cortical and subcortical control of swallowing-can we use information from lesion locations to improve diagnosis and treatment for patients with stroke? // *Am J Speech-Lang Pathol.* 2020; 29 (2s): 1030-1043. DOI: 10.1044/2019\_ajslp-19-00068.
7. Daniels S. K., Pathak S., Mukhi S. V., Stach C. B., Morgan R. O., Anderson J. A. The relationship between lesion localization and dysphagia in acute stroke // *Dysphagia.* 2017; 32 (6): 777-784. DOI: 10.1007/s00455-017-9824-0.
8. Corinne A. Jones, Christina M. Colletti and Ming-Chieh Ding. Post-stroke Dysphagia: Recent Insights and Unanswered Questions // *Nature Public Health Emergency Collectio.* *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020; 20 (12): 61. DOI: 10.1007/s11910-020-01081-z.
9. Российские клинические рекомендации по проведению нутритивной поддержки у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Под редакцией Алашева А. М., Белкина А. А. и др. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом Межрегиональная общественная организация Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов, 2018. [*Russian clinical guidelines for nutritional support in patients with acute cerebrovascular accident.* Edited by Alashev A. M., Belkin A. A. and others. National Stroke Association Interregional public organization Association of neuroanesthesiologists and neuroresuscitators, 2018.]
10. Heather L. Flowers, Frank L. Silver, Jiming Fang. The incidence, co-occurrence, and predictors of dysphagia, dysarthria, and aphasia after first-ever acute ischemic stroke // *Journal of Communication Disorders.* 2013; 46 (3). <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2013.04.001>.
11. E. De Cock, K. Batens, D. Hemelsoet, P. Boon, K. Oostra, V. De Herdt. Dysphagia, dysarthria and aphasia following a first acute ischaemic stroke: incidence and associated factors // *European Journal of Neurology.* 2020; 27 (10) <https://doi.org/10.1111/ene.14385>.
12. Heather L. Flowers, Mohammed A. AlHarbi, David Mikulis et al. MRI-Based Neuroanatomical Predictors of Dysphagia, Dysarthria, and Aphasia in Patients with First Acute Ischemic Stroke // *Cerebrovasc Dis Extra* 2017; 7: 21-34. Received: July 14, 2016 Accepted after Revision: January 10, 2017 Published online: February 16, 2017.
13. Ахутина Т. В., Микадзе Ю. В. и др. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Всероссийское общество неврологов, Ассоциация нейрохирургов России, МОО Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов, Общероссийская общественная организация содействия развитию медицинской реабилитологии Союз реабилитологов России. Логопедическая диагностика и реабилитация пациентов с повреждениями головного мозга в остром периоде // Клинические рекомендации. Москва, 2014. [*Akhutina T. V., Mikadze Yu. V. i dr. National Stroke Association, All-Russian Society of Neurologists, Association of Neurosurgeons of Russia, Interregional Public Organization Association of Neuroanesthesiologists and Neuroresuscitators, All-Russian Public Organization for Promotion of Medical Rehabilitation Development Union of Rehabilitologists of Russia Speech therapy diagnostics and rehabilitation of patients with brain damage in the acute period // Klinicheskiye rekommendatsii.* Moskva, 2014.]
14. Bruno E. B., Джонсон О. Ю. Практическое пособие: скрининг, клиническое обследование и основные методики работы с дисфагией (под редакцией к.м.н. И.А. Авдюниной) // Материалы II конференции с международным участием по дисфагии. Москва: 2015. [*Bruno Ye. V., Dzhonson O. Yu. Practical guide: screening, clinical examination and basic methods of working with dysphagia (edited by k.m.s. D. I. A. Avdyunina) // Materialy II konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem po disfagi. Moskva: 2015.*]
15. Daniels S. K., Pathak S., Mukhi S. V., Stach C. B., Morgan R. O., Anderson J. A. The relationship between lesion localization and dysphagia in acute stroke // *Dysphagia.* 2017; 32 (6): 777-784. DOI: 10.1007/s00455-017-9824-0.
16. Corinne A. Jones, Christina M. Colletti and Ming-Chieh Ding. Post-stroke Dysphagia: Recent Insights and Unanswered Questions // *Nature Public Health Emergency Collectio.* *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020; 20 (12): 61. DOI: 10.1007/s11910-020-01081-z.
17. Daniels S. K., Pathak S., Mukhi S. V., Stach C. B., Morgan R. O., Anderson J. A. The relationship between lesion localization and dysphagia in acute stroke // *Dysphagia.* 2017; 32 (6): 777-784. DOI: 10.1007/s00455-017-9824-0.
18. Corinne A. Jones, Christina M. Colletti and Ming-Chieh Ding. Post-stroke Dysphagia: Recent Insights and Unanswered Questions // *Nature Public Health Emergency Collectio.* *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020; 20 (12): 61. DOI: 10.1007/s11910-020-01081-z.
19. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ). 2021.

- [Ministry of Health of the Russian Federation. Guidelines Rehabilitation in the intensive care unit (ReabIT). 2021.]
21. *Jae Seong Shim, Byung-Mo Oh, Tai Ryoon Han.* Factors Associated With Compliance With Viscosity-Modified Diet Among Dysphagic Patients // National Library of Medicine Ann Rehabil Med. 2013 Oct; 37 (5): 628-632. DOI: 10.5535/arm.2013.37.5.628.
22. *Neila J. Donovan, Stephanie K. Daniels, Jeff Edmiston, Janice Weinhardt, Debbie Summers and Pamela H. Mitchell.* Dysphagia Screening: State of the Art Invitational Conference Proceeding From the State-of-the-Art Nursing Symposium, International Stroke Conference 2012. Stroke, Vol. 44, No 4. 14 Feb 2013 <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182877f57>.
23. *Rofes L., Arreola V., & Clavé P.* The volume-viscosity swallow test for clinical screening of dysphagia and aspiration // In Stepping Stones to Living Well with Dysphagia. 2012. Vol. 72, pp. 34. Karger Publishers.
24. *Rofes L., Arreola V., Mukherjee R., Clavé P.* Sensitivity and specificity of the Eating Assessment Tool and the Volume-Viscosity Swallow Test for clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia // Neurogastroenterol Motil. 26 (2014), pp. 1256-1265.
25. *Авдюнина И. А., Гречко А. В., Бруно Е. В.* Основные принципы организации трапезы больных с нейрогенной дисфагией // Consilium Medicum. 2016; 18 (2.1): 53-58.  
[*Avdyunina I. A., Grechko A. V., Bruno E. V.* The basic feeding principles in cases of neurogenic dysphagia. Consilium Medicum. 2016; 18 (2.1): 53-58. [in Russian].]
26. Сестринский протокол: оценка состояния питания и синдром мальну-триции // Российский журнал герiatricкой медицины. 2020; 1: 93-97. DOI: 10.37586/ 2686-8636-1-2020-93-97.  
[*Nursing protocol: assessment of nutritional status and malnutrition syndrome* // Rossiyskiy zhurnal geriatriceskoy meditsiny. 2020; 1: 93-97. DOI: 10.37586/ 2686-8636-1-2020-93-97.]
27. Система долговременного ухода с метаболическим мониторингом «забота дома» для пациентов с дисфагией. Комаров А. Н., Васильева А. С. // Pallium: паллиативная и хосписная помощь. 2020. № 4 (9). С. 34-44.  
[*Long-term care system with metabolic monitoring «care at home» for patients with dysphagia. Komarov A. N., Vasil'yeva A. S. // Pallium: palliativnaya i khospisnaya pomoshch'*. 2020. № 4 (9). P. 34-44.]
28. Справочник по уходу за больными. Джамбекова А. К., Шилов В. Н., Джамбекова А. К. Москва, 2005. Сер. Медицинский справочник.  
[*Handbook on nursing care. Dzhambekova A. K., Shilov V. N., Dzhambekova A. K. Moskva, 2005. Ser. Meditsinskij spravochnik.*]
29. Климчук Т. В. Совершенствование организации сестринского ухода за постинсультными больными в условиях стационара. Автореферат диссертации. Новосибирск, 2014.  
[*Klimchuk T. V. Improving the organization of nursing care for post-stroke patients in a hospital setting. Avtoreférat dissertatsii.* Novosibirsk, 2014.]
30. Дисфагия у детей и взрослых. Логопедические технологии. Коллективная монография под редакцией Орловой О. С. М: Логомаг, 2020.  
[*Dysphagia in children and adults. Logopedic technologies. Collective monograph edited by Orlova O. S. M: Logomag, 2020.*]
31. Дисфагия. Диагностика и восстановление глотания. Под ред. Ванчаковой Н. П. СПб: Человек, 2022.  
[*Dysphagia. Diagnosis and recovery of swallowing. Pod red. Vanchakovoy N. P. SPb: Chelovek, 2022.*]
32. *Drozdz D., Mancopes R., Silva A. M. T., Reppold C.* Analysis of the level of Dysphagia, anxiety, and nutritional status before and after speech therapy in patients with stroke // Int Arch Otorhinolaryngol. 2014; 18 (2): 172-177.
33. *Altman K. W., Yu G.-P., Schaefer S. D.* Consequence of dysphagia in the hospitalized patient: impact on prognosis and hospital resources // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2010; 136: 784-789. 10.1001/archoto.2010.
34. *Archer S. K., Wellwood I., Smith C. H., Newham D. J.* Dysphagia therapy in stroke: a survey of speech and language therapists // Int J Lang Commun Disord. 2013; 48 (3): 283-296.
35. *Chang M. C., Choo Y. J., Seo K. C., Yang S.* The Relationship Between Dysphagia and Pneumonia in Acute Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // Front Neurol. 2022 Mar 17; 13: 834240.
- DOI: 10.3389/fneur.2022.834240. PMID: 35370927; PMCID: PMC8970315.
36. *Arnold M., Liesirova K., Broeg-Morvay A., Meisterernst J., Schläger M., Mono M. L., El-Koussy M., Kägi G., Jung S., Sarikaya H.* Dysphagia in Acute Stroke: Incidence, Burden and Impact on Clinical Outcome // PLoS One. 2016 Feb 10;11 (2): e0148424. DOI: 10.1371/journal.pone.0148424. PMID: 26863627; PMCID: PMC4749248.
37. *Mateos-Nozal J., Sánchez García E., Montero-Errasquín B., Romero Rodríguez E., Cruz-Jentoft A. J.* Short-Term Therapeutic Adherence of Hospitalized Older Patients with Oropharyngeal Dysphagia after an Education Intervention: Analysis of Compliance Rates, Risk Factors and Associated Complications // Nutrients. 2022 Jan 18; 14 (3): 413. DOI: 10.3390/nu14030413. PMID: 35276773; PMCID: PMC8838272.
38. *Krekeler B. N., Broadfoot C. K., Johnson S., Connor N. P., and Rogus-Pulia N.* Patient Adherence to Dysphagia Recommendations: A Systematic Review // Dysphagia. 2018 Apr; 33 (2): 173-184. Published online 2017 Sep 30. doi: 10.1007/s00455-017-9852-9. PMCID: PMC5866734. NIHMSID: NIHMS908125. PMID: 28965240.

## Сведения об авторах:

**Ларина Ольга Даниловна**, логопед, нейропсихолог, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства России; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; доцент кафедры логопедии Института детства Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский педагогический государственный университет; 119991, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, 1, стр. 1; oldanlar@gmail.com

**Рудомётова Юлия Юрьевна**, аспирант кафедры логопедии Института детства Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский педагогический государственный университет; 119991, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, 1, стр. 1; логопед Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы; 109240, Москва, ул. Яузская, 11; yuliayurieva@mail.ru

**Новикова Татьяна Валериановна**, медицинский менеджер направления интенсивной терапии и неврологии, Медицинский отдел Департамента специализированного питания Danone CIS; 143421, Россия, Московская область, Красногорский район, Новорижское шоссе, 26 км, БЦ «Рига Ленд», блок B; tatyana.novikova@danone.com

## Information about the authors:

**Olga D. Larina**, speech therapist, neuropsychologist, Senior Researcher of the Federal State Budgetary Institution Federal Center for Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 1 b. 10 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia; Associate Professor of the Department of Speech Therapy at the Childhood Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Moscow State Pedagogical University; 1 b. 1 Malaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia; oldanlar@gmail.com

**Yulia Yu. Rudometova**, PhD student of the Department of Speech Therapy at the Childhood Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Moscow State Pedagogical University; 1 b. 1 Malaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia; speech therapist of the State Budgetary Healthcare Institution I. V. Davydovskiy City Clinical Hospital of the Moscow Department of Yauzskaya str., Moscow, 109240, Russia; yuliayurieva@mail.ru

**Tatiana V. Novikova**, M.D., Adult Medical Manager Critical Care & Neurology Danone Specialized Nutrition CIS, Nutricia Advanced LLC; block B BC Riga Land, 26 km Novorizhskoe highway, Krasnogorsky district, MR, 143421, Russia; tatyana.novikova@danone.com

Поступила/Received 05.10.2022

Принята в печать/Accepted 07.10.2022

# Фармакотерапия дистальных полинейропатий при вибрационной болезни

Е. Ю. Радоуцкая, ORCID: 0000-0002-6476-7951, elena\_doctor@mail.ru

Я. И. Онищук, ORCID: 0000-0002-7343-4809, yonishuk@mail.ru

И. И. Новикова, ORCID: 0000-0003-1105-471X, novik\_ir70@rambler.ru

Федеральное бюджетное учреждение науки Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены Рospотребнадзора; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Пархоменко, 7

**Резюме.** Статья посвящена актуальной медико-социальной проблеме – вибрационной болезни, занимающей важное место в клинике профпатологии. Приведена синдромологическая классификация вибрационной болезни последнего пересмотра. Особое внимание уделено фармакотерапии невропатических проявлений заболевания. Представлены данные проведенного в течение 4 лет клинического исследования эффективности комплексного препарата, в состав которого входят трифосаденин, кокарбоксилаза, цианокобаламин и никотинамид, препаратов альфа-липоевой кислоты у пациентов с профессиональной вегетативно-сенсорной полинейропатией конечностей, с оценкой состояния моторных, сенсорных и вегетативных волокон методом электромиографии. При исследовании моторных волокон анализировали амплитуду моторного ответа (М-ответа), скорость проведения импульса. Для чувствительных волокон определялись скорость проведения импульса, дистальная латентность, амплитуда сенсорного ответа (S-ответа). При проведении исследования учитывалось, что комплексный препарат, в состав которого входят трифосаденин, кокарбоксилаза, цианокобаламин и никотинамид, и липоевая кислота воздействуют на разные звенья этиопатогенеза дистальной полинейропатии и лечебный эффект достигается различными путями. Анализ клинической картины заболевания выявил у большинства пациентов сенсорные и вегетативные нарушения дистальных отделов верхних и нижних конечностей, распространяющиеся проксимально. Практически у всех исследуемых пациентов страдали все виды чувствительности: вибрационная, температурная, болевая и тактильная. В ходе исследования не было отмечено побочных эффектов, у всех пациентов наблюдалась хорошая переносимость препаратов. Сделан вывод о клинической эффективности комплексного препарата, возможности его применения в качестве монотерапии, а также в комплексной терапии (с использованием липоевой кислоты) при нейропатическом болевом синдроме, связанном с периферической полинейропатией профессионального генеза. Применение комплексного препарата, в состав которого входят трифосаденин, кокарбоксилаза, цианокобаламин и никотинамид, позволяет уменьшить дозу сопутствующего лекарственного препарата с анальгетическим эффектом либо отменить его. Препарат, особенно при совместном использовании с препаратами альфа-липоевой кислоты, может быть рекомендован в качестве метаболического средства, улучшающего трофическую функцию аксонов периферических нервов у пациентов с вибрационной болезнью, для длительного лечения полинейропатии верхних и нижних конечностей.

**Ключевые слова:** профессиональная полинейропатия, вибрационная болезнь, электромиография, скорость проведения импульса по периферическим нервам, амплитуда М-ответов.

**Для цитирования:** Радоуцкая Е. Ю., Онищук Я. И., Новикова И. И. Фармакотерапия дистальных полинейропатий при вибрационной болезни // Лечебный Врач. 2022; 10 (25): 30-35. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.005

## Pharmacotherapy of distal polyneuropathies in vibration disease

Elena Yu. Radoutskaya, ORCID: 0000-0002-6476-7951, elena\_doctor@mail.ru

Yaroslava I. Onishchuk, ORCID: 0000-0002-7343-4809, yonishuk@mail.ru

Irina I. Novikova, ORCID: 0000-0003-1105-471X, novik\_ir70@rambler.ru

Federal Budgetary Institution of Science Novosibirsk Research Institute of Hygiene of Rospotrebnadzor; 7 Parkhomenko str., Novosibirsk, 630108, Russia

**Abstract.** The article is devoted to an urgent medical and social problem – vibration disease, which occupies an important place in the clinic of occupational pathology. Syndromic classification of vibrational disease of the last revision is given. Particular attention is paid to the pharmacotherapy of neuropathic manifestations of the disease. The data of a 4-year clinical study of the effectiveness of a complex preparation, which includes trifosadene, cocarboxylase, cyanocobalamin and nicotinamide, alpha-lipoic acid preparations in patients with professional vegetative-sensory polyneuropathy of the extremities, with an assessment of the state of motor, sensory and autonomic fibers by the method electromyography. In the study of motor fibers, the following were analyzed: the amplitude of the motor response (M-response), the speed of the impulse. For sensitive fibers, the speed of impulse conduction, distal latency, and amplitude of the sensory response (S-response) were determined. During the study, it was taken into account that the complex preparation, which includes trifosadene, cocarboxylase, cyanocobalamin and nicotinamide, and lipoic acid affect different links in the etiopathogenesis of distal

polyneuropathy, and the therapeutic effect is achieved in various ways. Analysis of the clinical picture of the disease revealed that most patients had sensory and vegetative disorders of the distal parts of the upper and lower extremities, spreading proximally. Practically, all the studied patients suffered from all types of sensitivity: vibration, temperature, pain and tactile. During the study, no side effects were observed, and all patients showed good tolerability of the drugs. The conclusion is made about the clinical efficacy of the complex drug, the possibility of its use as monotherapy, as well as complex therapy (with the use of lipoic acid) for neuropathic pain syndrome associated with peripheral polyneuropathy of occupational origin. The use of a complex preparation, which includes triphosadene, cocarboxylase, cyanocobalamin and nicotinamide, allows you to reduce the dose of the concomitant drug with an analgesic effect, or cancel it. The drug, especially when used with alpha-lipoic acid preparations, can be recommended as a metabolic agent that improves the trophic function of peripheral nerve axons in patients with vibration disease for the long-term treatment of polyneuropathy of the upper and lower extremities.

**Keywords:** professional polyneuropathy, vibration disease, electromyography, the speed of the pulse on the peripheral nerves, the amplitude of the M-response.

*For citation: Radoutskaya E. Yu., Onishchuk Ya. I., Novikova I. I. Pharmacotherapy of distal polyneuropathies in vibration disease // Lechaschi Vrach. 2022; 10 (25): 30-35. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.005*

о данным Росстата, численность работающего населения в РФ в 2020 г. составила почти 63 млн человек. В условиях воздействия вредных и (или) опасных веществ и производственных факторов с риском развития профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний работают чуть больше 10 млн человек. Довольно высокой остается частота профессиональных поражений в результате воздействия физических факторов, функционального перенапряжения. В этой группе профессиональных заболеваний вибрационная болезнь (ВБ) по-прежнему занимает второе ранговое место – 42,65% случаев, третье принадлежит моно- и полинейропатиям – 2,85% случаев.

В структуре же всех профессиональных заболеваний в РФ ВБ занимает 25-30%. По типу воздействующей вибрации выделяют ВБ от воздействия:

- локальной вибрации (ЛВ);
- общей вибрации (ОВ);
- комбинированной вибрации (ЛВ и ОВ).

ЛВ – это производственная вибрация, передающаяся через руки работающего человека, ОВ – производственная вибрация, передающаяся через опорные поверхности на тело стоящего или сидящего человека. Ведущим клиническим симптомом ВБ является поражение периферических нервов. В случае воздействия ЛВ речь идет о полинейропатии верхних конечностей, а при воздействии ОВ – о полинейропатии верхних и нижних конечностей.

Согласно современному Перечню профессиональных заболеваний, синдромология ВБ выглядит следующим образом:

#### **2.6.1. Вибрационная болезнь (T75.2), связанная с воздействием ЛВ.**

##### **Проявления:**

- полинейропатия верхних конечностей, в том числе с сенсорными и вегетативно-трофическими нарушениями;
- периферический ангиодистонический синдром верхних конечностей (в том числе синдром Рейно);
- синдром карпального канала (компрессионная нейропатия срединного нерва);
- миофброз предплечий и плечевого пояса;
- артозы и периартрозы лучезапястных и локтевых суставов.

#### **2.6.2. Вибрационная болезнь (T75.2), связанная с воздействием ОВ.**

##### **Проявления:**

- периферический ангиодистонический синдром (в том числе синдром Рейно), полинейропатия верхних и нижних конечностей, в том числе с сенсорными и вегетативно-трофическими нарушениями;
- полинейропатия конечностей в сочетании с радикулопатией пояснично-крестцового уровня;
- церебральный ангиодистонический синдром.

#### **2.6.3. Вибрационная болезнь (T75.2), связанная с воздействием общей и локальной вибрации.**

##### **Проявления:**

- заболевания и состояния, указанные в подпунктах 2.6.1 и 2.6.2.

Полинейропатии при ВБ представляют собой серьезную медицинскую проблему, так как часто сопровождаются мучительной нейропатической болью, что приводит к снижению качества жизни больных.

Фармакотерапия любой полинейропатии, в том числе и от воздействия вибрации, предусматривает два направления: уменьшение выраженности болевого синдрома (симптоматическая терапия) и восстановление пораженных нервов (патогенетическая терапия). В этой связи лечение полинейропатии должно быть комплексным и комбинированным, включать в себя препараты, направленные на разные стороны развития патологического процесса. Одним из таких комплексных лекарственных средств является Кокарнит, в состав которого входят трифосаденин, кокарбоксилаза, цианокобаламин и никотинамид. Каждый из указанных компонентов Кокарнита выполняет определенную функцию в процессах метаболизма нервной ткани.

Известно много клинических исследований отечественных и зарубежных авторов, продемонстрировавших эффективность и безопасность Кокарнита в лечении пациентов с диабетической полинейропатией. Также выраженным нейропротективным действием обладают препараты липоевой кислоты. Они оказывают антиоксидантный, нейротрофический эффект, уменьшают эндоневральную гипоксию и ишемию, повышают концентрацию антиоксиданта глутатиона, тем самым ослабляя проявления полинейропатии (парестезии, ощущения жжения, боли и онемения конечностей), нормализуя энергетический обмен и проведение нервных импульсов.

Целью данного исследования было изучить эффективность препарата Кокарнит и препаратов альфа-липоевой кислоты при лечении пациентов с профессиональной полинейропатией в структуре ВБ, используя их как симптоматическое средство, с анализом состояния моторных, сенсорных и вегетативных волокон методом электронейромиографии (ЭНМГ).

#### **Материал и методы исследования**

Материалы настоящего исследования получены в результате проведения клинико-нейрофизиологического обследования трех групп пациентов с полинейропатией верхних и нижних конечностей.

В первую группу включили 19 человек, которые получали 2 раза в год курс лечения Кокарнитом (9-18 инъекций) на протяжении четырех лет (2018-2021 гг.).

Вторая группа состояла из 22 человек, которые получали 2 раза в год курс лечения препаратами липоевой кислоты в течение тех же четырех лет (2018-2021 гг.). В третью группу вошли 9 пациентов: на протяжении четырех лет 1 раз в год они получали препараты липоевой кислоты курсом по 10 инфузий и 2 раза в год – курс лечения Кокарнитом (9 инъекций). Поскольку Кокарнит и липоевая кислота воздействуют на разные звенья этиопатогенеза дистальной полинейропатии и лечебный эффект этих двух препаратов реализуется различными путями, целесообразно их совместное назначение. Все пациенты наблюдаются в клинике профессиональных заболеваний по поводу ВБ от воздействия ОВ и ЛВ.

По синдромологии дизайн исследования выглядел следующим образом:

В первой группе: 5 пациентов с 1-й степенью заболевания – синдромом сенсорной (вегетативно-сенсорной) полинейропатии нижних и верхних конечностей. Остальные пациенты со 2-й степенью – 13 человек с синдромом полинейропатии нижних и верхних конечностей в сочетании с радикулопатией пояснично-крестцового уровня, еще один человек – с синдромом полинейропатии нижних и верхних конечностей в сочетании с сенсорными и вегетативно-трофическими нарушениями. Возраст исследуемых – от 49 до 75 лет (в среднем – 63,3 года). По гендерному составу – 12 (63,1%) мужчин и 7 (36,8%) женщин. Длительность заболевания – от 4 лет до 31 года (в среднем – 15,8 года).

Во второй группе: 4 пациента с 1-й степенью заболевания – синдромом сенсорной (вегетативно-сенсорной) полинейропатии нижних и верхних конечностей. Остальные пациенты со 2-й степенью – синдромом полинейропатии нижних и верхних конечностей в сочетании с радикулопатией пояснично-крестцового уровня. Возраст исследуемых – от 54 до 70 лет (в среднем –  $61,5 \pm 6,5$  года). По гендерному составу – 20 (90,9%) мужчин, 2 (9,1%) женщины. Длительность заболевания – от 4 до 25 лет (в среднем –  $7,4 \pm 3,8$  года).

В третьей группе: 2 пациента с 1-й степенью заболевания – синдромом сенсорной (вегетативно-сенсорной) полинейропатии нижних и верхних конечностей. Остальные пациенты со 2-й степенью – 5 человек с синдромом полинейропатии нижних и верхних конечностей в сочетании с радикулопатией пояснично-крестцового уровня, 2 человека – с синдромом полинейропатии нижних и верхних конечностей в сочетании с сенсорными и вегетативно-трофическими нарушениями. Возраст исследуемых – от 51 до 75 лет (в среднем – 62,8 года). По гендерному составу – 5 (55,6%) мужчин, 4 (44,4%) женщины. Длительность заболевания – от 4 до 27 лет (в среднем – 14,0 года).

В исследование включались пациенты обоих полов в возрасте от 18 лет, страдающие вегетативно-сенсорной полинейропатией и подписавшие форму информированного согласия.

Критериями исключения из исследования служили противопоказания в соответствии с инструкцией к применению препарата Кокарнит (регистрационное удостоверение № ЛП-002839 от 23.01.2015) и препаратов липоевой кислоты, прием габапентинов, а также препаратов, содержащих витамины группы В, в течение месяца до включения в исследование. Во время исследования пациенты не принимали нестероидные противовоспалительные препараты и анальгетики.

Все пациенты проходили стандартное неврологическое обследование. Основным инструментом для оценки боли был валидированный опросник PAIN DETECT (PDQ). Главным критерием эффективности исследуемого препарата было изучение динамики нейропатической симптоматики по шкале DN4 и по шкале NSS (Neurological Symptoms Score – оценка неврологических симптомов). С целью изучения

состояния периферических нервов пациентам выполнялась стимуляционная ЭНМГ с анализом проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов. Исследование выполнялось в стандартных условиях на электронейромиографе «Нейрон – МВП 4», «Нейрософт», Россия.

Оценивали состояние моторных волокон срединного, локтевого, большеберцового и малоберцового нервов. Данные стимуляционной ЭНМГ позволили проанализировать амплитуду моторного ответа (М-ответа), скорость проведения импульса (СПИ). За норму принимались: амплитуда М-ответа локтевого нерва – не менее 6 мВ, срединного и большеберцового нервов – не менее 4 мВ, малоберцового нерва – не менее 3 мВ; СПИ по моторным волокнам периферических нервов верхних конечностей – не ниже 50 м/с, нижних конечностей – не ниже 40 м/с; дистальная латентность для срединного и локтевого нервов – 3,5 м/с, для малоберцового и большеберцового нервов – 4 м/с (Stohr, Bluthard, 1992; Michell A. W., 2013).

Проведение импульса по сенсорным волокнам периферических нервов исследовалось для срединного, локтевого, икроножного и поверхностного малоберцового нервов. Для чувствительных волокон определялись СПИ, амплитуда сенсорного ответа (S-ответа). Нормальной считалась амплитуда S-ответа для срединного и локтевого нервов не менее 10 мкВ, для икроножного и поверхностного малоберцового нервов – не менее 5 мкВ; СПИ по сенсорным волокнам периферических нервов верхних конечностей – не ниже 48 м/с, нижних конечностей – не ниже 38 м/с (Stohr, Bluthard, 1992).

Клинико-нейрофизиологическое обследование проводилось дважды в следующие сроки: до введения препаратов в 2018 г. и через 4 года, в 2021 г.

Препаратор Кокарнит вводили в рекомендуемых дозах согласно «Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения» глубоко внутримышечно в ягодичную мышцу по 2 мл ежедневно однократно в течение 9 дней, затем делали еще 9 инъекций с кратностью 2 раза в неделю. Такие курсы проводились 2 раза в год ежегодно в течение 4 лет (с 2018 г. по 2021 г.). Препараторы альфа-липоевой кислоты вводились инфузционно в дозе 600 мг/сут в течение 10 дней, после чего продолжался их пероральный прием в той же дозе в течение одного месяца. Такие курсы проводились 2 раза в год ежегодно в течение 4 лет (с 2018 г. по 2021 г.).

На каждого пациента заполнялась карта исследования больного с результатами оценки боли по опроснику PainDetect, оценки тяжести нейропатической симптоматики с помощью шкал DN4 и NSS, а также протокол нейрофизиологического обследования. Больные были полностью информированы о природе и механизме действия лекарственных препаратов, их эффективности и возможных побочных эффектах и заполняли информированное согласие на проведение исследования.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на ПЭВМ с использованием программного обеспечения Excel Worksheet из пакета Microsoft Office 2013. Использовался метод вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), стандартного отклонения (SD) и критерия достоверности (t). За достоверные принимались различия на уровне значимости 95% при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Анализ клинической картины заболевания показал, что у большинства пациентов наблюдались сенсорные и вегетативные нарушения дистальных отделов верхних и нижних конеч-



Рис. 1. Интенсивность боли до и после введения препаратов (по данным опросника Pain Detect) [составлено авторами] / Pain intensity before and after administration of drugs (according to the Pain Detect questionnaire) [compiled by the authors]

ностей, распространяющиеся проксимально. Практически у всех исследуемых пациентов страдают все виды чувствительности: вибрационная, температурная, болевая, тактильная.

Такие симптомы, как боль, парестезии или дизестезии, были диагностированы до лечения у всех обследованных

больных в разной степени выраженности – от небольшой до умеренной. Нейропатический компонент боли с помощью опросника Pain Detect обнаружился у 80% исследуемых, а с помощью DN4 – у 100%.

Анализ вышеприведенных данных с достаточной достоверностью показал уменьшение интенсивности болевых ощущений у пациентов после проведения курсов инъекций Кокарнита и у получавших и Кокарнит, и препараты альфа-липоевой кислоты (рис. 1).

Результаты свидетельствуют о том, что применение препарата Кокарнит, а также совместное использование препарата Кокарнит и препаратов липовой кислоты способствуют значимому клиническому улучшению в отношении боли и связанных с ней симптомов по всем показателям, оцененным с помощью PDQ. По результатам исследования больных, получавших Кокарнит, достоверно улучшились показатели по шкале оценке боли (Pain Detect) – 46,8%, что свидетельствует о положительном эффекте препарата на состояние пациентов с профессиональной полинейропатией в структуре вибрационной болезни.

Полученные результаты были подтверждены с помощью ЭНМГ.

Использовали стандартные схемы наложения электродов J. A. De Lisa (1987). Во всех исследованных мышцах не выявлялось достоверной асимметрии между сторонами, что позволило проанализировать их среднюю суммарную величину.

Амплитуда М-ответа отражает сохранность аксонов двигательного нерва, иннервирующего данную мышцу. Анализировались амплитуды М-ответа при стимуляции дистальных точек исследуемых нервов, так как различия амплитуд М-ответа при стимуляции проксимальных и дистальных точек были незначительны.

При анализе полученных данных очевидно, что в динамике во всех группах уменьшились признаки аксонопатии и в целом увеличилась амплитуда М-ответов, но в 1-й и 3-й группах эффективность оказалась более выраженной (рис. 2).

Для оценки проводимости по чувствительным волокнам периферических нервов анализировалась СПИ по срединному, локтевому, малоберцовому и большеберцовому нервам до и после проведенной терапии. Следует отметить, что по литературным данным минимальное допустимое значение сенсорной СПИ у здорового человека для периферических нервов рук – 48 м/с, ног – 38 м/с (Б. М. Гехт, М. И. Самойлов).

Согласно приведенным результатам на фоне лечения отмечается статистически значимое увеличение СПИ по всем исследованным нервам, с достоверным преимуществом в 1-й и особенно в 3-й группе пациентов (рис. 3).

Проводилась оценка дистальной латентности М-ответа, которая включает время проведения импульса от точки стимуляции до нервно-мышечного синапса. По литературным данным показатели средней дистальной латентности для срединного нерва – 3,7 м/с, верхний предел – 4,2 м/с; для локтевого – 2,5 м/с, верхний предел – 3,3 м/с; для малоберцового нерва – 3,7 м/с, верхний предел – 4,8 м/с; для большеберцового – 3,9 м/с, верхний предел – 5,1 м/с (Stohr, Bluthard, 1992). В исследовании мы увидели сниженный уровень дистальной латентности М-ответа со срединного и большеберцового нервов и показатели в пределах нормальных значений с локтевого и малоберцового. Проведенная терапия оказала положительное воздействие на состояние дистальной латентности периферических нервов, хотя со срединного и большеберцового нерва она и не достигла нормативных значений, а наиболее приближенными к нормальным показателям оказались значения, полученные в 3-й группе (рис. 4).

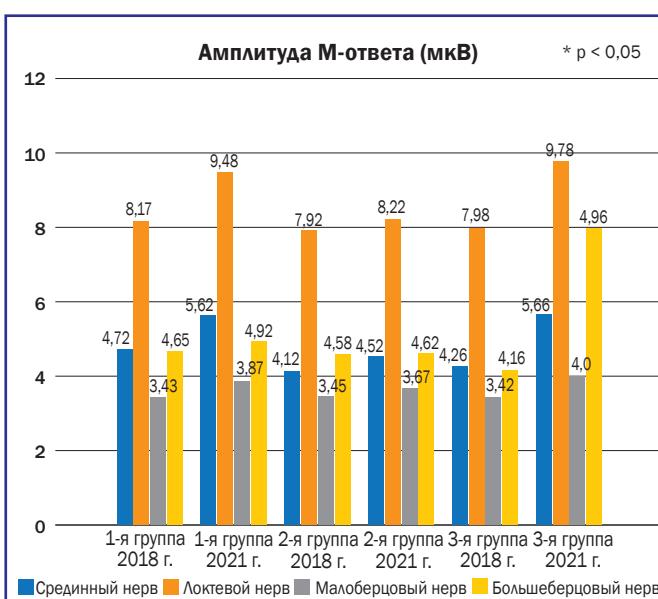


Рис. 2. Средние значения амплитуды М-ответа нервов верхних и нижних конечностей у больных с вегетативно-сенсорной полинейропатией 1-й, 2-й и 3-й групп в 2018 г. и в 2021 г. [составлено авторами] / The average values of the amplitude of the M-response of the nerves of the upper and lower extremities in patients with autonomic sensory polyneuropathy of the 1st, 2nd and 3rd groups in 2018 and in 2021. [compiled by the authors]



Рис. 3. Скорость проведения импульса по чувствительным волокнам периферических нервов у больных с вегетативно-сенсорной полинейропатией [составлено авторами] / Velocity of impulse conduction along the sensitive fibers of peripheral nerves in patients with autonomic sensory polyneuropathy [compiled by the authors]

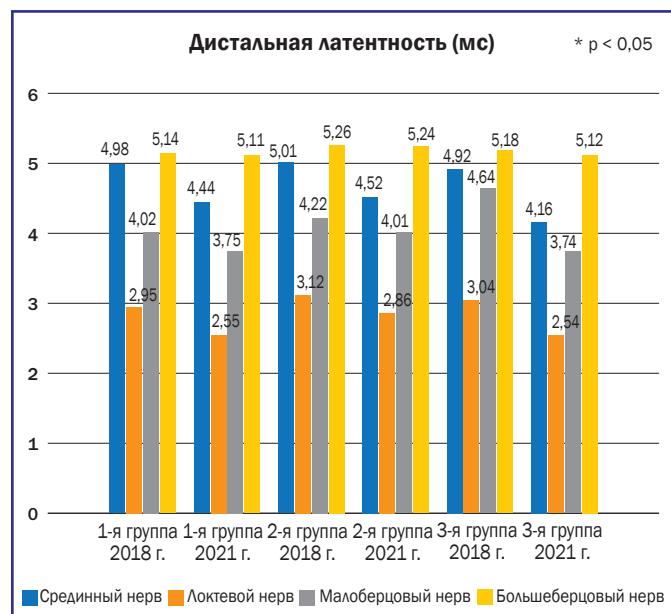


Рис. 4. Дистальная латентность по двигательным волокнам периферических нервов у больных с вегетативно-сенсорной полинейропатией [составлено авторами] / Distal latency along the motor fibers of peripheral nerves in patients with autonomic sensory polyneuropathy [compiled by the authors]

## Выводы

В ходе исследования не было отмечено ни одного нежелательного явления, наблюдалась хорошая переносимость препаратов, в связи с чем все набранные в исследование пациенты успешно его закончили.

Препарат Кокарнит показал больший эффект при нейропатической боли, связанной с периферической полинейропатией. Он способствует статистически значимому уменьшению не только общей оценки по шкале Pain Detect, но также и интенсивности боли. Применение Кокарнита позволяет уменьшить дозу сопутствующего лекарственного препарата с анальгетическим эффектом либо отменить его.

При совместном применении препаратов Кокарнит и альфа-липоевой кислоты замечен очевидный факт улучшения проводимости по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов верхних и нижних конечностей, отмечается преобразование воздействие препарата на существенно измененные патологическим процессом нервные волокна, что подтверждается и клинической картиной.

Препарат Кокарнит, особенно в комплексном применении с препаратами альфа-липоевой кислоты, может быть рекомендован для длительного лечения полинейропатии верхних и нижних конечностей в структуре ВБ в качестве метаболического средства, улучшающего трофическую функцию аксонов периферических нервов.

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

- Профессиональная патология. Национальное руководство / Под ред. акад. РАМН Н. Ф. Измерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. [Occupational pathology. National guideline / Pod red. akad. RAMN N. F. Izmerova. M.: GEOTAR-Media, 2011.]
- Гекхт Б. М., Касаткина Л. Ф., Самойлов М. И., Санадзе А. Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог: Издательство ТРТУ, 1997. 370 с. [Gekht B. M., Kasatkina L. F., Samoylov M. I., Sanadze A. G. Electromyography in the diagnosis of neuromuscular diseases. Taganrog: Izdatel'stvo TRTU, 1997. 370.]
- Гехт Б. М., Касаткина Л. Ф., Самойлов М. И., Санадзе А. Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог: Издательство ТРТУ, 1997. 370 с. [Gekht B. M., Kasatkina L. F., Samoylov M. I., Sanadze A. G. Electromyography in the diagnosis of neuromuscular diseases. Taganrog: Izdatel'stvo TRTU, 1997. 370.]
- Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 N 302н (ред. от 05.12.2014) «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда». (Зарегистрировано в Минюсте России 21.10.2011 N 22111.) [Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated April 12, 2011 N 302n (as amended on December 5, 2014) "On approval of the lists of harmful and (or) hazardous production factors and work, during the performance of which mandatory preliminary and periodic medical examinations (examinations) are carried out, and the Procedure for conducting mandatory preliminary and periodic medical examinations (examinations) of workers engaged in hard work and work with harmful and (or) dangerous working conditions. (Registered in the Ministry of Justice of Russia on October 21, 2011 N 22111.)]
- Приказ Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 N 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний». (Зарегистрировано в Минюсте России 15.05.2012 N 24168.) [Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated April 27, 2012 N 417n «On Approval of the List of Occupational Diseases». (Registered in the Ministry of Justice of Russia on May 15, 2012 N 24168.)]
- Гехт Б. М., Касаткина Л. Ф., Самойлов М. И., Санадзе А. Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог: Издательство ТРТУ, 1997. 370 с. [Gekht B. M., Kasatkina L. F., Samoylov M. I., Sanadze A. G. Electromyography in the diagnosis of neuromuscular diseases. Taganrog: Izdatel'stvo TRTU, 1997. 370.]

7. Русланова Д. В., Лахман О. Л. Электронейромиография в диагностике вибрационной болезни и профессиональной полиневропатии // Медицина труда и промышленная экология. 2007; 6: 31-35.  
 [Rusanova D. V., Lakhman O. L. Electroneuromyography in the diagnosis of vibration disease and occupational polyneuropathy // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2007; 6: 31-35.]
8. Бабанов С. А., Вакурова Н. В., Азовская Т. А. Вибрационная болезнь. Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий. Самара: Офорт, 2012. 160 с.  
 [Babanyov S. A., Vakurova N. V., Azovskaya T. A. Vibration disease. Optimization of diagnostic and therapeutic measures. Samara: Ofort, 2012. P. 160.]
9. Крутикова А. Э., Кутовой В. И., Гордеева А. В., Сафонов К. В. Стимуляционная электронейромиография в профпатологии (методические рекомендации). ГБУ РО «ЦВМиР № 2». Шахты, 2013. 20 с.  
 [Krutikova A. E., Kutovoy V. I., Gordeeva A. V., Safonov K. V. Stimulation electroneuromyography in occupational pathology (guidelines). GBU RO «TSVMiR № 2». Shakhty, 2013. P. 20.]
10. Мкртумян А. М., Подачина С. В., Доскина Е. В., Аблина К. Н. Эффективное лечение диабетической нейропатии комплексным препаратом Кокарнит // Эндокринология. 2015; 5 (43).  
 [Mkrtyumyan A. M., Podachina S. V., Doskina Ye. V., Ablina K. N. Effective treatment of diabetic neuropathy with the complex preparation Cocarnit // Endokrinologiya. 2015; 5 (43).]
11. Монтеро Дж., Данилов А. Б. Роль нуклеотидов при периферических нейропатиях: обзор // Манагепайн. 2015; 4: 7.  
 [Montero Dzh., Danilov A. B. The role of nucleotides in peripheral neuropathies: a review // Managepain. 2015; 4: 7.]
12. Радоуцкая Е. Ю., Кругликова Н. В. Кокарнит в лечении профессиональных полиневропатий // Нервные болезни. 2016; 2: 37-42.  
 [Radoutskaya Ye. Yu., Kruglikova N. V. Cocarnit in the treatment of occupational polyneuropathy. 2016; 2: 37-42.]
13. DeLisa J. A. Techniques of nerve conduction studies. Manual. New York: Raven Press Ltd., 1987. 278 p.
14. Kimura J. Electromyography / Electrodagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice / Ed. F. A. Davis. Philadelphia, 1989. 2nd ed. 678 p.

**Сведения об авторах:**

- Радоуцкая Елена Юрьевна, к. м. н., невролог, профпатолог Федерального бюджетного учреждения науки Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены Роспотребнадзора; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Пархоменко, 7; elena\_doctor@mail.ru
- Онищук Ярослава Игоревна, невролог, профпатолог Федерального бюджетного учреждения науки Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены Роспотребнадзора; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Пархоменко, 7; yonishuk@mail.ru
- Новикова Ирина Игоревна, д. м. н., профессор, директор Федерального бюджетного учреждения науки Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены Роспотребнадзора; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Пархоменко, 7; novik\_ir70@rambler.ru

**Information about the authors:**

- Elena Yu. Radoutskaya, MD, neurologist, occupational pathologist of the Federal Budgetary Institution of Science Novosibirsk Research Institute of Hygiene of Rosпотребnадзор; 7 Parkhomenko str., Novosibirsk, 630108, Russia; elena\_doctor@mail.ru
- Yaroslava I. Onishchuk, neurologist, occupational pathologist of the Federal Budgetary Institution of Science Novosibirsk Research Institute of Hygiene of Rosпотребнадзор; 7 Parkhomenko str., Novosibirsk, 630108, Russia; yonishuk@mail.ru
- Irina I. Novikova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Federal Budgetary Institution of Science Novosibirsk Research Institute of Hygiene of Rosпотребнадзор; 7 Parkhomenko str., Novosibirsk, 630108, Russia; novik\_ir70@rambler.ru

Поступила/Received 03.09.2022

Принята в печать/Accepted 09.09.2022

# КОКАРНИТ®

www.cocarnit.ru

Трифосаденин 10 мг Никотинамид (РР) 20 мг  
 Кокарбоксилаза (В<sub>1</sub>) 50 мг Цианокобаламин (В<sub>12</sub>) 500 мкг

Оригинальный метаболический комплекс для структурно-функциональной реабилитации эффективного лечения полинейропатий, в т.ч. диабетической

- Улучшает аксональный транспорт и способствует ремиелинизации нервных волокон
- Доказанно улучшает нервную проводимость
- Уменьшает степень оксидативного стресса
- Оказывает нейрометаболический, регенеративный и антигипоксантный эффекты
- Снижает субъективные и клинические проявления диабетической полинейропатии
- Улучшает качество жизни пациентов



Флаконы 4 мл  
 ЛП-002839

WORLD MEDICINE  
 Pharmaceutical Company

# Современное состояние проблемы хронического алкоголизма, новые подходы к его коррекции (обзор литературы)

Е. В. Филиппова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-5794-8132, *Elena.Philippova17@yandex.com*

К. Е. Букин<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-0252-6810, *kostanif.2001@mail.ru*

А. Д. Дьячкова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-7186-723X, *Alen.Diakowa@yandex.ru*

Е. В. Сосновская<sup>2, 3</sup>, ORCID: 0000-0002-6121-3240, *evg-sosnovskaya@yandex.ru*

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

<sup>2</sup> Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

<sup>3</sup> Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры Окружная клиническая больница; 628012, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40

**Резюме.** Алкогольная болезнь – это заболевание, в возникновении которого определяющую роль играет длительная повторяющаяся интоксикация этианолом, провоцирующая возникновение морфологических, функциональных изменений в органах и системах организма. Для выбора схемы и последовательных этапов лечения хронического алкоголизма и абстинентного синдрома необходимо разбираться в патогенезе заболевания и в принципах действия применяемых препаратов для определения точек приложения терапии, а также этапов фармакотерапии. В работе представлен обзор статей, посвященных проблемам хронического алкоголизма. Значительное количество используемого материала было собрано путем поиска научных публикаций и исследований иностранных и отечественных авторов. В собранной литературе отмечено, что хроническая алкоголизация сопровождается поражением практически всех жизненно важных органов и систем, что ведет к осложнениям, а также может вызвать развитие алкогольной абстиненции. Большая часть авторов в той или иной степени обращает внимание на преимущественное поражение сердечно-сосудистой системы, связанное, вероятно, с повышенным уровнем катехоламинов при регулярной алкоголизации, на что миокард реагирует в первую очередь. Именно с данным явлением связана смертность пациентов, страдающих хроническим алкоголизмом, не только от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, но и от проявлений ятрогенного характера, вызванных применением в лечении таких больных депримирующих средств, способных провоцировать острую сердечную недостаточность на фоне поражения миокарда алкоголем. Данные осложнения авторы связывают с необходимостью применения препаратов угнетающих групп в высоких дозах, вследствие чего те начинают проявлять токсическое действие, в первую очередь именно на сердечно-сосудистую систему. По данным современных экспериментальных исследований, выявлено снижение токсического действия депримирующих средств, включенных в протоколы лечения хронического алкоголизма, при использовании их в комбинации с представителем класса антиоксидантов на лабораторных животных. Кроме того, экспериментально установлена зависимость эффективности проводимой терапии от того, в какое время суток осуществляют прием лекарственных средств, что диктует необходимость учитывать при назначении терапии фактор хронофармакологии.

**Ключевые слова:** хронический алкоголизм, антиоксиданты, транквилизаторы, нейролептики.

**Для цитирования:** Филиппова Е. В., Букин К. Е., Дьячкова А. Д., Сосновская Е. В. Современное состояние проблемы хронического алкоголизма, новые подходы к его коррекции (обзор литературы) // Лечащий Врач. 2022; 10 (25): 36-42. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.006

## Current state of the problem of chronic alcoholism, new approaches in its correction (literature review)

Elena V. Filippova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-5794-8132, *Elena.Philippova17@yandex.com*

Konstantin E. Bukin<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-0252-6810, *kostanif.2001@mail.ru*

Alena D. Dyachkova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-7186-723X, *Alen.Diakowa@yandex.ru*

Evgeniya V. Sosnovskaya<sup>2, 3</sup>, ORCID: 0000-0002-6121-3240, *evg-sosnovskaya@yandex.ru*

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia

**2 Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40 Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia**

**3 Budgetary institution of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra District Clinical Hospital; 40 Kalinina str., Khanty-Mansiysk, 628012, Russia**

**Abstract.** Alcoholic disease is a disease in which a long-term repeated intoxication with ethanol plays a decisive role, provoking the occurrence of morphological and functional changes in the organs and systems of the body. To select a scheme and successive stages of treatment of chronic alcoholism and withdrawal syndrome, it is necessary to understand the pathogenesis of the disease and the principles of action of the drugs used, in order to determine the points of application of therapy, as well as the stages of pharmacotherapy. The paper presents an overview of articles devoted to the problems of chronic alcoholism. A significant amount of the material used was collected by searching for scientific publications and research by foreign and domestic authors. It is noted in the literature that chronic alcoholism is accompanied by damage to almost all vital organs and systems, which leads to complications, and can also cause the development of alcohol withdrawal. Most of the authors, to one degree or another, pay attention to the predominant damage of the cardiovascular system, probably associated with an increased level of catecholamines during regular alcoholization, to which the myocardium reacts first. It is with this phenomenon that the mortality of patients suffering from chronic alcoholism is associated, not only from complications from the cardiovascular system, but also from manifestations of an iatrogenic nature caused by the use of depressants in the treatment of such patients that can cause acute heart failure against the background of myocardial damage by alcohol. The authors associate these complications with the need to use drugs of depressing groups in high doses, as a result of which they begin to show a toxic effect, primarily on the cardiovascular system. According to modern experimental studies, a decrease in the toxic effect of depressants included in the protocols for the treatment of chronic alcoholism was revealed when used in combination with a representative of the class of antioxidants on laboratory animals. In addition, the dependence of the effectiveness of the therapy on the time of day at which medications are taken has been experimentally established, which dictates the need to take into account the chronopharmacology factor when prescribing therapy.

**Keywords:** chronic alcoholism, antioxidants, tranquilizers, neuroleptics.

**For citation:** Filippova E. V., Bukin K. E., Dyachkova A. D., Sosnovskaya E. V. Current state of the problem of chronic alcoholism, new approaches in its correction (literature review) // Lechaschi Vrach. 2022; 10 (25): 36-42. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.006

**Ц**елью настоящего исследования было выявить снижение интенсивности токсического действия депримирующих средств под влиянием антиоксидантов при лечении хронического алкоголизма (в эксперименте), а его задачи состояли в следующем:

1. Описать патогенез хронического алкоголизма.
2. Рассмотреть влияние хронического алкоголизма на состояние органов и систем.
3. Изучить эффект включения антиоксидантов в схемы применения с депримирующими средствами при лечении хронического алкоголизма в соответствии с представлением о снижении токсического действия депримирующих средств при использовании их в комбинации с представителем класса антиоксидантов.
4. Выбрать наиболее практически значимые научные исследования по применению антиоксидантов в схемах лечения хронического алкоголизма.
5. Найти в литературе подтверждение гипотезы о снижении токсического действия депримирующих средств при использовании их в комбинации с представителем класса антиоксидантов.

## **Материалы и методы исследования**

Произведен поиск с последующим обзором литературы по запросам «хронический алкоголизм», «применение антиоксидантов в схемах лечения», «применение депримирующих средств» в базах данных PubMed, eLibrary, Cyberleninka и через обычный поиск браузера на русском языке.

При первичном запросе системой было предложено несколько научных источников, в которых освещались вопросы хронического алкоголизма и схем его лечения.

После изучения абстрактов для составления обзора схем применения препаратов при лечении хронического алкоголизма было отобрано 27 источников, среди которых оказались научные статьи и нормативно-правовой акт.

При подготовке обзора были использованы:

- теоретические методы (анализ, обобщение, систематизация научных положений и статей);
- эмпирические (изучение и обобщение клинического опыта, анализ результатов исследований).

Алкогольная болезнь – это заболевание, в развитии которого определяющую роль играет длительная повторяющаяся интоксикация этианолом, провоцирующая возникновение морфологических, функциональных изменений в органах и системах организма от минимальных поражений сосудов микроциркуляторного русла до полиорганной патологии, характерной для алкоголизма, с присущей ей клинической, в том числе психопатологической, симптоматикой [1].

Клиническая картина при хронической алкогольной интоксикации включает поражение гепатобилиарной, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. В условиях осложнений, сопутствующих злоупотреблению алкоголем, в качестве основополагающего выделяется синдром алкогольной абстиненции с симптомокомплексом соматических, неврологических и психопатологических расстройств у больных алкоголизмом, возникающих в результате внезапного прекращения потребления алкоголя или снижения его доз, при этом прогрессирование патологии печени и сердца продолжается и в период абстиненции [1, 2].

Для выбора схемы и последовательных этапов лечения хронического алкоголизма и алкогольного абстинентного синдрома (ААС) необходимо разбираться в патогенезе заболевания и принципах действия применяемых препаратов для определения точек приложения, а также этапов фармакотерапии [1].

## **Результаты исследования**

### **Патогенез хронического заболевания – алкогольная зависимость**

В патогенезе хронической алкогольной зависимости активное участие принимают дофаминовая и катехоламиновая системы в лимбических структурах головного мозга, а также эндогенная опиоидная, ГАМКергическая, N-метил-

# Психоневрология

D-аспартат (NMDA) системы. Тормозящего эффекта этанола на центральную нервную систему (ЦНС) можно достичь при помощи гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). По данным современных научных исследований выявлены ионотропные гамма-аминомасляные А (ГАМКА) и гамма-аминомасляные С, а также метаботропные гамма-аминомасляные В-рецепторы.

Стимулирование лиганд-зависимого ионизированного канала ГАМКА способно вызвать процесс гиперполяризации мембранны путем усиления притока ионизированных частиц хлора с общим процессом замедления нейротрансмиссии, что выражается в противосудорожных, седативных и анксиолитических явлениях. Рассматриваемые эффекты могут вызываться множеством активных в отношении ГАМКА-рецепторов фармацевтических агентов, частично активирующих бензодиазепины и др.

Частое, систематическое применение алкоголя способно активизировать высвобождение нейромедиатора ГАМК и активно повышает экспрессию чувствительных рецепторов ГАМКА, что может приводить к увеличению ингибирующей нейротрансмиссии. Кроме того, этанол способен оказывать эффективное тормозящее действие на связывание глицина с N-метил-D-аспартатными рецепторами головного мозга, что неизбежно ведет к предотвращению действия главного возбудительного эффективного нейротрансмиттера глутамата на N-метил-D-аспартатные рецепторы. Хроническое употребление этанола способно привести к неизбежной зависимости, проявляющейся в увеличенном потреблении доз этанола для сохранения его исходных психотропных эффектов [3].

Согласно прицельным статистическим исследованиям, каждый второй россиянин старше 18 лет имеет проблемы с алкоголем и высокий риск развития алкогольных висцеропатий [4]. С алкоголь-ассоциированными заболеваниями связано около 10% смертей в мире среди населения в возрасте 15-49 лет [5].

## Влияние алкоголя на сердечно-сосудистую систему

При злоупотреблении алкоголем часто поражается сердечно-сосудистая система (ССС), возникает алкогольная кардиомиопатия. Злоупотребление алкоголем способствует развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертонии – основных заболеваний, ведущих в 80% случаев к развитию хронической сердечной недостаточности [6, 7]. Алкогольный фактор вносит значительный негативный вклад в смертность от болезней системы кровообращения, в том числе цереброваскулярных, и всех форм ИБС [8]. Прямое токсическое действие этанола и ацетальдегида, срыв сопряжения между сокращением и возбуждением, свободнорадикальное повреждение, нарушение липидного обмена, дисбаланс катехоламинов и ионов являются главными механизмами кардиомиопатогенного действия. Все вышеперечисленное приводит к развитию сердечной недостаточности, которая характеризуется нарушением структуры сократительного аппарата клеток миокарда и их функциональной асимметрией. При микроскопии это проявляется вакуолизацией и мелкокапельной жировой дистрофией цитоплазмы кардиомиоцитов, отложением липидов в строме миокарда, вокруг интрамуральных сосудов, зерна пигмента определяются во всей цитоплазме и др. При макроскопии – расширение всех полостей сердца, миокард приобретает желтоватый оттенок. При этом коронарные артерии чаще всего остаются нетронутыми. Основным механизмом развития летального исхода является элек-

трическая нестабильность миокарда, которая приводит к фибрилляции желудочков [9, 10].

## Влияние алкоголя на ЦНС

Прямое токсическое воздействие этанола и его метаболитов на нейроны обусловлено индуцированием глутаматной нейротоксичности в результате уменьшения синтеза белка нейрофиламентов или нарушения быстрого аксонального транспорта. Этanol активирует тормозные ГАМК-рецепторы и является антагонистом для рецепторов глутамата (NMDA). Хроническое злоупотребление алкоголем приводит к нарушению функции указанных нейромедиаторных систем с компенсаторным уменьшением активности ГАМК и повышением таковой глутамата. Вследствие нарушенного метаболизма этанола образуются цитотоксические белки, обратимо поражающие клетки нервной системы; также существует дозозависимое воздействие этанола на тяжесть поражения нервной системы. Образующиеся цитотоксические белки действуют и на другие ткани [11].

## Влияние алкоголя на почки

При употреблении алкоголя поражаются почки, что клинически может проявляться некронефрозом, гломерулонефритом и пиелонефритом. Алкогольный некронефроз проявляется незначительной протеинурией, микро- или макрогематурией. Изменения обусловлены непосредственным токсическим воздействием на ткань почки высоких концентраций этанола и ацетальдегида, а также нарушением микроциркуляции.

Поражаются канальцы почек, клубочковый аппарат при этом не меняется. В эпителии канальцев происходят дистрофические изменения вплоть до развития некрозов, слущивания клеток эпителия в просвет канальцев. Возможен и другой вариант алкогольной токсической нефропатии, проявляющийся острой почечной недостаточностью.

Алкогольный гломерулонефрит развивается при хронической алкогольной интоксикации в сочетании с алкогольным поражением печени. В этом случае происходит поражение почек иммунными комплексами. Их основу составляет комплекс «антиген – антитело», который откладывается в клубочках, нарушая их функцию. Антигеном же является печеночный алкогольный гиалин. Также в иммунном комплексе (ИК) в клубочках обнаруживаются иммуноглобулины IgA и/или IgM и фракция комплемента C3. ИК откладывается в мезангии субэндотелиально или субэпителиально. Клинически это проявляется как гематурическая форма гломерулонефрита.

При инфекции мочевых путей развивается пиелонефрит в связи с угнетением иммунной защиты при воздействии этанола [12].

## Влияние алкоголя на печень

В настоящее время в России основным этиологическим фактором поражений печени токсического характера считается злоупотребление алкоголем и его суррогатами. У 60-100% злоупотребляющих алкоголем и практически у каждого страдающего алкоголизмом развивается алкогольная болезнь печени (АБП) [13-16].

АБП может проявляться несколькими вариантами – стеатоз, алкогольный гепатит (стеатогепатит), фиброз и цирроз печени. Воздействие этанола на печень может быть прямым и косвенным.

Прямое повреждающее действие этанола заключается в разрушении мембран митохондрий и развитии жировой дистрофии печени. Воздействие этанола на клеточную стенку

гепатоцита приводит к повышению проницаемости мембран, нарушению трансмембранных транспорта, функционирования клеточных рецепторов и мембраносвязанных ферментов, некрозу печеночной клетки.

Косвенное гепатотоксическое воздействие этанола осуществляется посредством накопления внутри гепатоцитов ацетальдегида и усиления перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Продукты ПОЛ:

- стимулируют синтез коллагена и развитие фиброза печени (посредством развития гипоксии);
- потенцируют прямое воздействие этанола на фосфолипиды мембран гепатоцитов и выработку провоспалительных цитокинов – интерлейкинов-1 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ );
- активируют компоненты комплемента;
- вызывают воспалительные реакции в печени;
- снижают уровень глутатиона и детоксицирующий потенциал клеток печени, стимулируя повреждение ткани [17, 18].

### **Этапы лечения**

Ниже перечислены ключевые факторы, способствующие повышению эффективности лечения:

- ориентация больных на полное воздержание от алкоголя;
- непрерывность терапевтического процесса;
- дифференцированный, но в то же время обобщенный подход к применению той или иной схемы лечения хронического алкоголизма;
- комплексность в использовании разных методов лечения;
- пошаговость и взаимоприменимость лечебных мероприятий [19].

Начальная стадия в схеме терапевтического лечения пациентов, которые страдают синдромом хронической алкогольной интоксикации, включает целенаправленные действия, направленные на прерывание алкоголем и купирование ААС, возникающего через 12-24 часа после прекращения приема спиртных напитков, проявляющегося психическими и соматовегетативными симптомами. В этом случае применяются дезинтоксикационная терапия, ноотропные средства, заместительная терапия, психотропные препараты.

На этапе становления ремиссии наиболее перспективной формой терапии служит активизация лечения проявлений патологического влечения к алкоголю. На данном этапе используются лекарственные средства, эффект которых направлен на выработку отвращения к алкоголю на уровне организма и стойкого подавления патологического влечения к спиртным напиткам. Это могут быть препараты, вызывающие отвращение к алкоголю; способные уменьшить тягу к алкоголю; применяемые для лечения коморбидной депрессии.

Заключительный этап лечения охватывает применение антидепрессантов в поддерживающих дозах, ноотропные средства, витамины, цереброактивные вазодилататоры, нейролептики в поддерживающих дозах, адаптогены, а также психотерапию [19].

### **Актуальные данные**

Главным осложнением хронической алкогольной интоксикации считается поражение ССС, что связано с быстрым, резким повышением уровня катехоламинов (КА) и, как следствие – токсическим действием на сердечную мышцу. КА, накапливающиеся в экстренейрональных пространствах сердца, способны также провоцировать накопление биогенных аминов в клетках миокарда. Это приводит к мгновенным очаговым изменениям в миокарде со снижением его

сократительной способности, аритмиями, фибрилляцией, острой сердечной недостаточностью и часто служит главной причиной внезапного летального исхода [20].

Ежегодно примерно около 10% от пациентов общего числа находящихся на фармакологической терапии нейролептиками или транквилизаторами погибают вследствие инфаркта миокарда и сопутствующих ему осложнений. Наиболее допустимое объяснение данному факту – кардиотоксичность рассматриваемых препаратов, особенно при назначении высоких доз. В научных исследованиях установлено, что при терапии депримирующими средствами (Феназепам, дроперидол) в комбинации с этилметилгидроксиридиином сукцинатом у лабораторных животных, заблаговременно подвергнутых хронической алкогольной интоксикации, отмечались повышенный порог чувствительности к представленным раздражителям и снижена агрессивная подготовленность в отличие от группы животных, которым давали только депримирующие средства [21].

При гистологическом исследовании миокарда крыс, которым давали дроперидол, обнаружены отек, дистрофические дегенеративные изменения, атрофия, гипертрофия мышечной ткани. А уже при микроскопии миокарда животных после заблаговременной алкогольной интоксикации и приема дроперидола в комбинации с этилметилгидроксиридиином сукцинатом можно наблюдать наиболее значительное уменьшение ишемизированных зон в сердечной мышце [19].

Препараты, которые применяются с целью психотропного воздействия, включаются в процесс лечения абсолютно на всех этапах терапевтической профилактики хронической алкогольной зависимости, следовательно, они будут оказывать наиболее существенный эффект на организм. В то же время оказываемое влияние самих психотропных препаратов напрямую будет зависеть от биоритмов в состоянии хронической алкогольной интоксикации.

В применении депримирующей терапии значительным фактором является то, что не все пациенты удовлетворительно переносят данную схему лечения с рассматриваемыми препаратами. Зависимость эффектов психотропных препаратов от биоритмов человеческого организма на фоне хронического алкоголизма заключается в том, что нужно учитывать время приема препарата, степень изменения биоритмов на фоне алкогольной интоксикации и влияние данных изменений на действие применяемых лекарственных средств, а также их влияние на биологические ритмы организма пациента. Для успешного лечения используют ряд препаратов, способных снизить тягу к алкоголю, заблокировать механизмы подкрепления и устранить эйфорию вследствие приема алкоголя [22].

Таким образом, опираясь на современные исследовательские данные и учитывая лабораторно подтвержденные эффекты антиоксидантов, способных свести к минимуму разрушительное влияние, оказываемое нейролептиками и транквилизаторами на морфологическую структуру миокарда, а также изучив хронофизиологические аспекты патологических процессов в ССС, представляется возможным и важным предложить качественно новый подход к фармакологической терапии ААС, а именно применение транквилизаторов и нейролептиков на фоне антиоксидантных препаратов в 22-24 часа и/или в период сна (на ночь) [20].

### **Фармакологическая терапия**

#### **Депримирующие средства**

Транквилизаторы бензодиазепинового ряда используются как основные средства в медикаментозной терапевтической профилактике ААС. Фармакологический эффект данных

# Психоневрология

препаратах характеризуется уменьшением тревоги и вегетативных нарушений. В свою очередь, данные препараты также являются эффективно применяемыми при нарушениях процесса сна, выраженных психомоторном возбуждении, судорожных расстройствах, связанных с прекращением приема либо с уменьшением дозы алкоголя. Обычно для купирования ААС используют бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, хлордиазепоксид, Диазепам, лоразепам и снотворные средства бензодиазепинового ряда, например нитразепам. В некоторых вариантах рекомендательный характер носит применение некоторых нейролептиков для терапии суициального или агрессивного поведения (перициазин), при отсутствии возможности купирования психомоторного возбуждения (зуклопентиксол), генерализованном влечении к алкоголю (галоперидол), бессоннице (хлорпротиксен) [20].

## Феназепам

Активно используется в терапии ААС. Его эффективность как средства для купирования средних и тяжелых форм ААС связана с противосудорожным действием, угнетающим тревожность, а также устранением психомоторного возбуждения без глубокого угнетения дыхания и центральной нервной системы (ЦНС) [21].

Препарат входит в фармакологическую группу транквилизаторов бензодиазепинового ряда, чаще всего применяющуюся в схемах лечения депрессий и тревожных расстройств. Также помогает при постинтоксикационном состоянии вследствие злоупотребления алкогольными напитками и для облегчения синдрома отмены алкоголя вследствие ликвидации бессонницы, страха и тревожности [1].

Терапевтическое действие анксиолитиков бензодиазепинового ряда опосредуется стимуляцией тормозной ГАМК-ergicической активности в ЦНС. При связывании бензодиазепинов с ГАМК-рецептором учащается открытие каналов для хлоридных ионов и образуются так называемые переходные постсинаптические ингибирующие токи. В результате бензодиазепины вызывают конформационные изменения активного центра рецептора, что усиливает эффект ГАМК в ЦНС. В низких дозах бензодиазепины обладают противотревожным и противосудорожным эффектами, а при увеличении дозы вызывают седативное и снотворное действие.

Бензодиазепиновые транквилизаторы являются небезопасными препаратами [1]. Нужно иметь в виду высокий наркогенный потенциал бензодиазепинов и возможность развития зависимости от них, в связи с чем их назначают в течение первых 3-5 дней лечения внутрь (каждые 4 часа) или внутримышечно (2-3 раза в день) [20].

## Дроперидол

Производные бутирофенона, например дроперидол, назначают при развитии резистентного алкогольного делирия. Их рассматривают и применяют в качестве самых безопасных и эффективных антипсихотиков для терапии делирия. Сравнивая дроперидол и галоперидол, можно сделать вывод, что первый оказывает более сильное седативное и гипотензивное действие, но в то же время у дроперидола отмечаются наиболее быстрое активизирующее действие и более короткий период полуыведения [3].

Дроперидол на фоне алкоголя оказывает выраженное угнетающее действие на животных, судя по проведенным исследованиям [23].

## Этилметилгидроксипиридин (ЭМПС)

Характеризуется прямым антиоксидантным действием. Способен снижать образование гидропероксидов в липидной части клеточных мембран. Благодаря тому, что препарат прио-

становливается в билипидном слое до 3 суток, он стабилизирует текучесть. Данный процесс позволяет закрепить мембранные рецепторы. На практике это позволяет ЭМПС (мексидолу) оказывать удовлетворительный эффект, проявляющийся в улучшенной работе синаптотропных средств после их назначения. Вместе с тем у пациентов с патологией печени, которая, как правило, почти всегда имеется у людей, страдающих алкогольной зависимостью, улучшается ее антитоксическая функция [24].

Мексидол является полирецепторным препаратом, т. к. сенсибилизирует ГАМК и ядерные рецепторы группы PPAR [24].

ЭМПС – мембранопротектор, антигипоксант прямого энергизирующего действия, антиоксидант, антиагрегант, адаптоген, дезинтоксикант, ноотроп, стрессопротектор, кардио- и нейропротектор, вегетокорректор, анксиолитик, антиконвульсант, активатор иммунной системы и т. д. Его ценными принципами являются широта показаний к применению, дозозависимый эффект, минимальное количество противопоказаний и побочных эффектов, синергизм, безопасность применения пожилыми коморбидными пациентами, потенцирование и хорошая сочетаемость с другими лекарственными препаратами, высокая биодоступность, коррекция модифицируемых факторов риска и возможность первичной профилактики хронических неинфекционных социально значимых заболеваний [25, 26].

По данным одного из исследований, использование только одного дроперидола на фоне алкоголя оказывает выраженное угнетающее действие на животных. Однако уже при исследовании на них ЭМПС вызывает повышение ориентировочно-исследовательской активности алкоголизированных крыс, что свидетельствует о его способности нивелировать угнетающие влияния дроперидола. Этот важный момент доказывает эффективность использования депримирующего средства в комбинации с антиоксидантом [21].

## Выводы

1. Рассмотрен патогенез хронического алкоголизма.
2. Описано влияние хронического алкоголизма на различные органы и системы.
3. Изучен эффект включения антиоксидантов в схемы применения депримирующих средств при лечении хронического алкоголизма, показавший снижение токсического действия депримирующих средств при использовании их в комбинации с представителем класса антиоксидантов.
4. Выбраны наиболее практически значимые научные исследования по применению антиоксидантов в схемах лечения хронического алкоголизма.
5. Подтверждена гипотеза о снижении токсического действия депримирующих средств при использовании их в комбинации с представителем класса антиоксидантов.

## Заключение

Для эффективного противоалкогольного терапевтического лечения современная психофармакология предлагает препараты, снижающие тягу к алкоголю, блокирующие механизмы подкрепления и устраняющие эйфорию вследствие приема алкоголя [19].

После анализа практически подтвержденных фармакологических эффектов рассмотренных лекарственных препаратов, основное действие которых направлено на снижение пагубных эффектов нейролептиков и транквилизаторов на миокард, и отталкиваясь от анализа хронофизиологических аспектов патологических процессов в ССС, целесообразно и допустимо предложение качественно иного, современно-

го подхода в виде применения транквилизаторов и нейролептиков на фоне антиоксидантных препаратов в период 22–24 часов и/или в период ночного сна [20, 23].

При лечении хронической алкогольной зависимости психотропными препаратами исключительно необходимым является учет времени, когда принимались лекарства, и степень изменения биоритмов на фоне алкогольной интоксикации. Помимо этого, необходимо учитывать и анализировать влияние изменений на действие применяемых препаратов, а также оказываемый эффект самих препаратов на биологические ритмы организма пациента.

На токсические эффекты Феназепама и дроперидола способен оказывать нивелирующее действие препарат этилметилгидроксиридида сукцинат. Применение данного препарата способно снизить патологически неблагоприятное влияние на морфоструктуру миокарда [22, 27]. ■

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

### Литература/References

1. Иващенко Д. В., Иванова Е. В., Засторжин М. С. и др. Безопасность бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в условиях реальной клинической практики // Клиническая фармакология и терапия. 2017; 26 (2): 70-76.  
[Ivashchenko D. V., Ivanova Ye. V., Zastrozhin M. S. i dr. Safety of benzodiazepine tranquilizers in patients with alcohol dependence syndrome in real clinical practice // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2017; 26 (2): 70-76.]
2. Филиппова Е. В., Изможерова Н. В., Ларионов Л. П. Исследование хронофармакологии влияния ряда препаратов с психотропным действием на центральную нервную систему экспериментальных животных, на фоне хронической алкогольной интоксикации // Символ Науки. 2016; 12-3: 162-165.  
[Filippova Ye. V., Izmoyerova N. V., Larionov L. P. Study of the chronopharmacology of the effect of a number of drugs with psychotropic effects on the central nervous system of experimental animals, against the background of chronic alcohol intoxication // Simvol Nauki 2016; 12-3: 162-165.]
3. Ахрамейко А. В. Современные аспекты лечения алкоголизма // Молодой ученый. 2015; 19 (99): 255-259.  
[Akhrameyko A. V. Modern aspects of the treatment of alcoholism // Molodoy uchenyy 2015; 19 (99): 255-259.]
4. Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В. с соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // Терапия. 2017; 3: 6-23.  
[Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Golovanova Ye. V. s soavt. Non-alcoholic fatty liver disease: clinic, diagnosis, treatment (recommendations for therapists, version 2) // Terapiya. 2017; 3: 6-23.]
5. Griswold M. G., Fullman N., Hawley C. et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // Lancet. 2018; 392: 1015-1035. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31310-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2).
6. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации, Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // Сердечная недостаточность. 2017; 1 (18): 3-40.  
[Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T. i dr. Clinical guidelines, Chronic heart failure (CHF) // Serdechnaya nedostatochnost' 2017; 1 (18): 3-40.]
7. Евдокимова А. Г., Жуколенко Л. В., Евдокимов В. В., Томова А. В., Голикова А. А., Стриюк Р. И. Особенности терапии больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с алкогольной болезнью печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 166 (6): 70-79. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-70-79.  
[Yevdokimova A. G., Zhukolenko L. V., Yevdokimov V. V., Tomova A. V., Golikova A. A., Stryuk R. I. Features of therapy of patients with chronic heart failure in combination with alcoholic liver disease // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2019; 166 (6): 70-79. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-70-79.]
8. Горный Б. Э., Калинина А. М., Драпкина О. М. Прогностическая значимость интегрального индекса алкогольной ситуации в оценке региональных различий смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022; 18 (1): 36-41. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-02-05.  
[Gornyy B. E., Kalinina A. M., Drapkina O. M. Prognostic significance of the integral index of the alcohol situation in assessing regional differences in mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation // Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2022; 18 (1): 36-41. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-02-05.]
9. Кайгородова Т. В., Крюкова И. А. Влияние злоупотребления алкоголем на развитие неинфекционных заболеваний (аналитический обзор) // Общественное здоровье. 2021; 2: 48-61.  
[Kaygorodova T. V., Kryukova I. A. The influence of alcohol abuse on the development of non-communicable diseases (analytical review) // Obshchestvennoye zdorov'ye. 2021; 2: 48-61.]
10. Привалихина А. В., Фандеева А. Ю., Спitsyn P. S., Гервальд В. Я. Морфологические изменения внутренних органов при хроническом алкоголизме // Международный студенческий научный вестник. 2015; 1. [Privalikhina A. V., Fandeyeva A. Yu., Spitsyn P. S., Gervald V. Ya. Morphological changes in internal organs in chronic alcoholism // Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik 2015; 1.]
11. Зиновьев О. Е., Ващенко Н. В., Мозговая О. Е., Янакаева Т. А., Емельянова А. Ю. Поражение нервной системы при алкогольной болезни // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 1: 84-87.  
[Zinov'yeva O. Ye., Vashchenko N. V., Mozgovaya O. Ye., Yanakayeva T. A., Yemel'yanova A. Yu. Damage to the nervous system in alcoholic disease // Nevrologiya, neyropsichiatriya, psichosomatika. 2019; 1: 84-87.]
12. Шелудько В. В. Морфофункциональные изменения в мочеполовой системе женщин при алкогольной интоксикации // Астраханский медицинский журнал. 2013; 1: 319-321.  
[Shelud'ko V. V. Morphofunctional changes in the genitourinary system of women with alcohol intoxication // Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal. 2013; 1: 319-321.]
13. Вангородская С. А. Российская модель потребления алкоголя: особенности и влияние на смертность населения // Науч. ведомости БелГУ. Серия: Философия. Социология. Право. 2018; 1 (43): 28-36.  
[Vangorodskaya S. A. Russian model of alcohol consumption: features and impact on population mortality // Nauch. vedomosti BelGU. Seriya: Filosofiya. Sotsiologiya. Pravo. 2018; 1 (43): 28-36.]
14. Костюкевич О. И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения // Русский мед. журнал. Медицинское обозрение. 2016; 3: 177-182.  
[Kostyukovich O. I. Alcoholic hepatitis: modern algorithms for diagnosis and treatment // Russkiy med. zhurnal. Meditsinskoye obozreniye. 2016; 3: 177-182.]
15. Маев И. В., Абдурахманов Д. Т., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы // Терапевтический архив. 2014; 4: 108-116.  
[Mayev I. V., Abdurakhmanov D. T., Andreyev D. N., Dicheva D. T. Alcoholic liver disease: current state of the problem // Terapevticheskiy arkhiv. 2014; 4: 108-116.]
16. Мязин Р. Г., Емельянов Д. Н. Особенности терапии алкогольной болезни печени у лиц молодого возраста // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174 (2): 80-85. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-80-85.  
[Myazin R. G., Yemel'yanov D. N. Features of the treatment of alcoholic liver disease in young people // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2020; 174 (2): 80-85. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-80-85.]
17. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Еремина Е. Ю., Кривошеев А. Б., Сас Е. И., Тарасова Л. В., Трухан Д. И., Хлынова О. В., Цыганова Ю. В. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174 (2): 4-28. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28.  
[Lazebnik L. B., Golovanova Ye. V., Yeremina Ye. Yu., Krivosheyev A. B., Sas Ye. I., Tarasova L. V., Trukhan D. I., Khlyanova O. V., Tsyganova Yu. V. Alcoholic liver

- disease (ALD) in adults // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2020; 174 (2): 4-28. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28.]
18. Родина А. С., Дуданова О. П., Шубина М. Э., Курбатова И. В., Топчиева Л. В. Апоптоз печеночных клеток при алкогольной болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 168 (8): 48-52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-48-52. [Rodina A. S., Dudanova O. P., Shubina M. E., Kurbatova I. V., Topchiyeva L. V. Topchiyeva L. V. Apoptosis of liver cells in alcoholic liver disease. 2019; 168 (8): 48-52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-48-52.]
19. Иванова М. К., Третьякова Ю. Д. Антиоксидантные препараты в хронофармакологическом подходе к терапии абстинентного синдрома // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2021; 4-2 (55): 143-146. [Ivanova M. K., Tret'yakova Yu. D. Antioxidant drugs in the chronopharmacological approach to the treatment of withdrawal symptoms // Mezhdunarodnyy zhurnal gumanitarnykh i yestestvennykh nauk. 2021; 4-2 (55): 143-146.]
20. Нашкенова А. М., Малырова О. Актуальные вопросы активной противоалкогольной фармакотерапии // Вестник КазНМУ. 2015; 2: 196-200. [Nashkenova A. M., Malyrova O. Topical issues of active anti-alcohol pharmacotherapy // Vestnik KazNMU 2015; 2: 196-200.]
21. Филиппова Е. В., Изможерова Н. В., Ларионов Л. П. Сравнительная оценка влияния ряда препаратов с психотропным действием на центральную нервную систему экспериментальных животных, на фоне хронической алкогольной интоксикации в хронофармакологическом аспекте // Инновационная наука. 2016; 12 (4): 182-185. [Filippova Ye. V., Izmazerova N. V., Larionov L. P. Comparative evaluation of the effect of a number of drugs with a psychotropic effect on the central nervous system of experimental animals against the background of chronic alcohol intoxication in the chronopharmacological aspect. // Innovatcionnaya nauka. 2016; 12 (4): 182-185.]
22. Гайнуллина Д. Р., Сударь М. С., Филиппова Е. В. и др. Зависимость эффектов психотропных препаратов от биоритмов организма на фоне хронического алкоголизма // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2021; 5-1: 151-155. [Gaynullina D. R., Sudar' M. S., Filippova Ye. V. i dr. Dependence of the effects of psychotropic drugs on the biorhythms of the body against the background of chronic alcoholism // Mezhdunarodnyy zhurnal gumanitarnykh i yestestvennykh nauk. 2021; 5-1: 151-155.]
23. Филиппова Е. В., Изможерова Н. В., Ларионов Л. П. и др. Особенности чувствительности ЦНС организма экспериментальных животных к воздействию некоторых психотропных препаратов на фоне хронической алкогольной интоксикации в хронофармакологическом эксперименте // Norwegian Journal of development of the International Science. 2020; 1 (41): 45-48. [Filippova Ye. V., Izmazerova N. V., Larionov L. P. i dr. Features of the sensitivity of the CNS of the organism of experimental animals to the effects of certain psychotropic drugs against the background of chronic alcohol intoxication in a chronopharmacological experiment // Norwegian Journal of development of the International Science. 2020; 1 (41): 45-48.]
24. Филиппова Е. В., Кондрашова Ю. К., Тагоев Ю. Ш. Хронофармакология алкоголизма // Лечебный Врач. 2021. 11 (24): 63-66. [Filippova Ye. V., Kondrashova Yu. K., Tagoyev Yu. Sh. Khronofarmakologiya alkogolizma // The Lechaschi Vrach Journal. 2021. 11 (24): 63-66.]
25. Клинические рекомендации по диагностике и лечению психических и поведенческих расстройств, обусловленных употреблением алкоголя: клин. рекомендации / Российское общество психиатров. 2021. 93 с. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of mental and behavioral disorders caused by alcohol use: a wedge. recommendations / Rossiyiske obshchestvo psikiatrov. 2021. P. 93.]
26. Таранцова А. В. Эффективность препаратов на основе этилметилгидроксипиридина сукцинат: обзор литературы и личный опыт // Фарматека. 2018; 5: 16-25. [Tarantsova A. V. The effectiveness of preparations based on ethylmethylhydrosypridine succinate: a review of the literature and personal experience // Farmateka 2018; 5: 16-25.]
27. Филиппов И. Ю., Ларионов Л. П., Филиппова Е. В. Особенности чувствительности организма экспериментальных животных к воздействию некоторых психотропных препаратов в хронофармакологическом аспекте // Вестник Уральского Государственного Медицинского Университета. 2015; 2-3 (29-30): 283-286. [Filippov I. Yu., Larionov L. P., Filippova Ye. V. Features of the sensitivity of the organism of experimental animals to the effects of certain psychotropic drugs in the chronopharmacological aspect // Vestnik Ural'skogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta. 2015; 2-3 (29-30): 283-286.]

## Сведения об авторах:

**Елена Викторовна Филиппова, к.м.н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; Elena.Philippova17@yandex.com**  
**Букин Константин Евгеньевич, студент 3-го курса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; kostanif.2001@mail.ru**  
**Дьячкова Алёна Дмитриевна, студентка 3-го курса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; Alen.Diakowa@yandex.ru**  
**Евгения Валерьевна Сосновская, к.м.н., доцент кафедры гостпитальной терапии Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; заведующая консультативно-диагностической поликлиникой Бюджетного учреждения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры Окружная клиническая больница; 628012, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; evg-sosnovskaya@yandex.ru**

## Information about the authors:

**Elena V. Filippova, MD, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; Elena.Philippova17@yandex.com**  
**Konstantin E. Bukin, 3rd year student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; kostanif.2001@mail.ru**  
**Alena D. Dyachkova, 3rd year student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; Alen.Diakowa@yandex.ru**  
**Evgeniya V. Sosnovskaya, MD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine at the Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40 Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia; Head of the consultative and diagnostic polyclinic at the Budgetary institution of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra District Clinical Hospital; 40 Kalinina str., Khanty-Mansiysk, 628012, Russia; evg-sosnovskaya@yandex.ru**

Поступила/Received 18.08.2022

Принята в печать/Accepted 09.09.2022

## УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Оформить подписку на научно-практический журнал «Лечащий врач» легко:

- в каталоге Почты России (Индекс П1642)
- на сайте издательства на физическое или юридическое лицо

<https://www.lvrach.ru/subscribe/>



## ТЕМЫ НОМЕРОВ:

01 Педиатрия  
Уронефрология

02 Кардиология  
Ангиология  
Гастроэнтерология  
Гепатология

03 Эндокринология  
Гинекология

04 Аллергология  
Ревматология

05 Психоневрология  
Дерматовенерология

06 Педиатрия  
Нутрициология

07 Кардиология  
Ангиология  
Ревматология

08 Гастроэнтерология  
Гепатология

09 Уронефрология  
Педиатрия  
Неонатология

10 Бронхопульмонология  
ЛОР-заболевания  
Психоневрология

11 Дерматовенерология  
Инфекции  
Вакцинопрофилактика

12 Гинекология  
Эндокринология



Реклама (16+)

## Научно-практический журнал «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»

- издаётся с 1998 года;
- с 2008 года решением Президиума Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) включён в список ведущих рецензируемых научных журналов;
- префикс DOI 10.51793;
- издание занимает 63 место из 445 в рейтинге SCIENCE INDEX по тематике «Медицина и здравоохранение» (входящие в перечень ВАК);
- двулетний импакт-фактор журнала с учётом цитирования из всех источников составляет 0,458;
- научно-практические статьи для врачей общей практики, терапевтов, педиатров, узких специалистов;
- 12 выпусков в год.

# Влияние стрессогенных факторов риска на распространенность злокачественных новообразований (обзор литературы)

Х. Н. Абдуразакова, ORCID: 0000-0003-2560-0320, Axadijat@mail.ru

М. Г. Магомедов, ORCID: 0000-0003-1897-6784, magomedov\_1957@mail.ru

С. О. Омарова, ORCID: 0000-0002-2363-6461, sabinak@mail.ru

З. М. Гасанова, ORCID: 0000-0002-2195-0174, gsm75@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
367000, Россия, Махачкала, ул. Абдулы Алиева, 1а

**Резюме.** Злокачественные новообразования – значимая общественная, социальная и медицинская проблема современного общества. Рак – ведущая причина смертности в мире, от которой в 2020 г. умерли порядка 10 млн человек. В связи с этим выявление основных факторов, способствующих онкогенезу, является наиболее актуальной задачей современной клинической медицины. Развитие опухоли предусматривает появление атипичных клеток в организме. В норме защитная система отслеживает любые попытки атаки на организм, в том числе и появление клеток с генетически чужеродной ДНК, и предотвращает их пагубное воздействие. Если по каким-либо причинам работа иммунной системы нарушается, то атипичные клетки не только не погибают, но и продолжают бесконтрольный рост. Одним из факторов подавления иммунной системы является эмоциональный стресс. Опухолевые образования злокачественного генеза полиэтиологичны. Окончательно не установлено, какой из факторов имеет первостепенное значение, однако обнаружено, что триггерами являются различные психосоциальные факторы, в том числе социальное положение, условия работы, жизненные события (депрессия, безнадежность, потеря близкого человека и т. д.). Стressовое воздействие на организм способствует нарушению процессов гомеостаза, приводя к развитию патологических реакций. Особую роль при этом играет активация нейроэндокринной системы: оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» и симпатической нервной системы. Кроме того, отмечено, что стрессовое воздействие на фоне онкологии способствует уменьшению продолжительности жизни практически вдвое и больше. Детальное изучение связи психосоциальных факторов и факторов внешней среды в развитии, прогрессировании и смертности от определенных видов злокачественных новообразований имеет важное значение в понимании основных механизмов профилактики данной патологии. Анализ полученных результатов может быть учтен в разработке персонализированных мероприятий по предупреждению развития злокачественных новообразований у конкретного индивида.

**Ключевые слова:** злокачественное новообразование, онкогенез, стресс.

Для цитирования: Абдуразакова Х. Н., Магомедов М. Г., Омарова С. О., Гасанова З. М. Влияние стрессогенных факторов риска на распространенность злокачественных новообразований (обзор литературы) // Лечашний Врач. 2022; 10 (25): 44-47.  
DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.007

## The role of socioeconomic and stressful risk factors in the prevalence of malignancies (literature review)

Khadizhat N. Abdurazakova, ORCID: 0000-0003-2560-0320, Axadijat@mail.ru

Magomed G. Magomedov, ORCID: 0000-0003-1897-6784, magomedov\_1957@mail.ru

Sabina O. Omarova, ORCID: 0000-0002-2363-6461, sabinak@mail.ru

Zulmira M. Gasanova, ORCID: 0000-0002-2195-01, gsm75@yandex.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1a Abduyl Aliyeva str., Makhachkala, 367000, Russia

**Abstract.** Malignant neoplasms are a significant social, social and medical problem of modern society. Cancer is the leading cause of death in the world, from which about 10 million people died in 2020. In this regard, the identification of the main factors contributing to oncogenesis is the most urgent task of modern clinical medicine. The development of a tumor involves the appearance of atypical cells in the body. Normally, the defense system monitors any attempts to attack our body, including the appearance of cells with genetically alien DNA, and prevents their harmful effects. If for some reason there is a disturbance in the functioning of the immune system, then

atypical cells not only do not die, but continue their uncontrolled growth. One factor in suppressing the immune system is emotional stress. Tumor formations of malignant genesis are polyetiological. It has not been finally established which of the factors is of paramount importance, but it has been revealed that various psychosocial processes are triggers. Among them: social status, working conditions, life events (depression, hopelessness, loss of a loved one, etc.). Stress impact on the human body contributes to the disruption of homeostasis processes, leading to the development of pathological reactions in the body. A special role is played by the activation of the neuroendocrine system: the axis of the hypothalamus-pituitary-adrenal glands and the sympathetic nervous system. In addition, it was noted that stress exposure against the background of oncopathology contributes to a decrease in life expectancy by almost two or more times. A detailed study of the relationship between psychosocial factors and environmental factors in the development, progression and mortality from certain types of cancer is important in understanding the main mechanisms of prevention of this pathology. The analysis of the results obtained can be taken into account in the development of personalized measures to prevent the development of cancer in a particular individual.

**Keywords:** malignant neoplasm, oncogenesis, stress.

**For citation:** Abdurazakova Kh. N., Magomedov M. G., Omarova S. O., Gasanova Z. M. The role of socioeconomic and stressful risk factors in the prevalence of malignancies (literature review) // Lechaschi Vrach. 2022; 10 (25): 44-47. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.007

**З**локачественные новообразования (ЗНО) являются наиболее значимой глобальной проблемой современной клинической медицины. Данные Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) свидетельствуют о ежегодной регистрации примерно 12 млн новых случаев ЗНО и около 6,2 млн летальных исходов от них.

Прогноз ЗНО в мире является неутешительным и предрекает рост данной патологии к 2050 г. до 24 млн случаев [1].

Ведущая роль в ее развитии отводится социальным детерминантам, которые экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определены как «обстоятельства, в которых люди рождаются, растут, живут, работают и становятся, формирующиеся вследствие распределения денежных средств, ресурсов власти на глобальном, национальном и местном уровнях» [2].

Социальные факторы включают жилищные условия, образовательные и экономические факторы, транспортные системы, социальные связи и другие моменты, отражающие взаимосвязанные социальные структуры и экономические системы, сформированные распределением имеющихся ресурсов [3].

Многие ученые исследовали относительный вклад социально-экономических обстоятельств в развитие онкопатологии на разных этапах жизненного пути человека: в детстве (воздействие вирусных инфекций, материальные, бытовые, жилищные условия, социальное окружение ребенка), во взрослой жизни (образ жизни, наличие вредных факторов риска, род деятельности, условия быта и др.) [4-9].

Возможность объяснения связи между развитием онкопатологии и определенными социально-экономическими факторами является достаточно актуальной в связи с необходимостью определения перечня мероприятий, способствующих преодолению их пагубного воздействия на организм человека.

Целью данной работы был анализ данных литературы, посвященной роли социально-экономических факторов в развитии онкопатологии.

Социально-экономический статус может быть определен персонализированно для каждого пациента (например, с помощью анкеты) или для той территориальной среды, в которой он проживает (с использованием экологического подхода, подразумевающего присвоение определенного уровня жилой зоне исследуемого) [10].

Выполнение районных исследований может быть необходимо при недоступности информации об отдельных пациентах. Так, например, было отмечено, что для женщин из Англии, страдающих раком молочной железы (РМЖ), разница в при-

близительной выживаемости между густо и наименее населенными территориями составляла 25% [11].

Многоплановый анализ социально-экономических факторов на индивидуальном и региональном уровнях говорит о том, что исследования персонализированного социально-экономического статуса выполнялись в основном в Скандинавии, Соединенных Штатах Америки (США) и Италии, а территориального – в Великобритании и Австралии/Новой Зеландии [12-15].

По мнению ряда зарубежных авторов, такие социально-экономические факторы, как статус в обществе, семейное положение, финансовая обеспеченность, образование, степень занятости, имеют важное значение в формировании рака.

А. А. Aizer с соавт. в своей работе обнаружили, что замужние женщины имеют более высокий процент выживаемости после выполнения химиотерапии по сравнению с одинокими пациентками [18]. Другими исследователями было доказано, что у пациентов, состоящих в браке, меньше вероятность развития метастатического процесса [19].

Данные литературы свидетельствуют о том, что сожительствующие или состоящие в браке люди устойчивы к воздействию негативных факторов внешней среды вследствие более прочных социальных отношений с близкими людьми и наличием поддержки партнера [20].

Популярность проводимых скрининговых программ во многом определяется уровнем доходов, системой здравоохранения в стране, местом жительства человека (мегаполис или малонаселенный центр).

Люди с высшим образованием, как правило, живут в более развитых городах и, следовательно, имеют более широкий доступ к программам онкоскрининга на выявление ЗНО на этапе предрака или ранней стадии [21].

Кроме того, уровень образования влияет на осведомленность о возможных факторах риска развития онкологического процесса и необходимости проведения периодических медицинских осмотров [22].

Загрязнение воздушной среды представляет собой актуальную проблему для стран с разным уровнем дохода. Работа на производстве резины, кровли, краски связана с риском развития рака легких [23-25].

Метаанализ результатов 14 исследований загрязнения атмосферного воздуха, проведенных в основном в Северной Америке и Европе, показал статистически значимое увеличение риска заболеваемости или смертности от рака легких на 9% на каждые 10 мкг/м<sup>3</sup> [26].

Нарушение диеты, курение, чрезмерное употребление алкоголя тоже вносят вклад в развитие ЗНО [27].

Животные жиры, находящиеся в некоторых продуктах питания, являются предрасполагающими факторами к развитию рака прямой и ободочной кишки, РМЖ, рака тела матки, яичника и простаты; нитросодержащие вещества – рака пищевода и желудка [28].

Такая вредная привычка, как курение, способствует значительному увеличению риска развития ЗНО губы, языка, других отделов полости рта, ротовой полости, гортаноглотки, пищевода, поджелудочной железы, гортани, бронхов, легких, мочевого пузыря и почек. У мужчин зафиксировано увеличение заболеваемости ЗНО в 2-5 раз по сравнению с женщинами [29].

Сопутствующий эмоциональный фон также играет важное значение в развитии патологического состояния. Особая роль принадлежит хроническому стрессу, который оказывает негативное влияние на иммунную систему, ответственную за уничтожение раковых клеток.

В 1846 г. Уолтер Хайл Уолсом в своем труде «Природа и лечение рака» подробно разъяснил влияние эмоционального фона на развитие ЗНО. Согласно его точке зрения: «...Много уже было написано о влиянии душевных переживаний, внезапных изменений в жизни и мрачного характера человека на возникновение пораженной раком ткани. Я сам не раз сталкивался с примерами, где эта связь была настолько очевидна, что подвергать ее сомнению было бы крайне неосмотрительно» [29].

Психологический хронический стресс, который обусловлен неразрешимостью сложных жизненных ситуаций, может способствовать развитию психосоматической патологии.

Негативное влияние могут оказывать следующие факторы: личностные характеристики индивида, ранее перенесенные заболевания, уровень образования, неудовлетворительные социальные условия, сфера деятельности и др. [29, 30].

Стрессовое воздействие на человека способствует нарушению процессов гомеостаза, приводя к развитию патологических реакций в организме. Особую роль при этом имеет активация нейроэндокринной системы: оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» и симпатической нервной системы [30].

Более того, недавно выполненные эпидемиологические исследования показали, что хронический психологический стресс играет положительную роль в инициировании, прогрессировании и метастазировании рака, а также отрицательную роль в противоопухолевой иммунной функции и ответе на терапию [31, 32].

Отмечено, что стрессовое воздействие на фоне онкопатологии способствует уменьшению продолжительности жизни практически вдвое и больше [33].

Так, например, вдвое и больше при хроническом стрессовом воздействии происходит укорочение хромосомных теломер в лимфоцитах крови и снижается показатель выживаемости в 3 раза [34].

С другой стороны, есть данные, подтверждающие лучшую выживаемость пациенток с РМЖ при уменьшении степени выраженности депрессивных симптомов. Наличие связи между хроническим стрессом и онкопатологией вызывает все больший интерес и беспокойство в медицинском сообществе [35].

Литературные данные свидетельствуют о достаточном количестве работ, посвященных вопросу взаимосвязи между стрессовым воздействием и развитием рака предстательной железы [36, 37], молочной железы, желудка [38, 39], легких [40, 41], кожи [42, 43] и подтверждающих роль хронического стресса в онкогенезе [44]. Schraub и соавт. были проанализированы 32 исследования (1940-2004 гг.) о взаимосвязи между стрессовыми факторами, обусловленными жизнен-

ными событиями, и риском развития некоторых типов рака, в основном РМЖ. Полученные результаты продемонстрировали, что стрессовые факторы приводили к росту случаев конкретных видов ЗНО (лейкемии, лимфомы, меланомы, рака толстой кишки и шейки матки) более чем на 20% [45].

Недавно выполненный систематический обзор и метаанализ Jia et al. за период 1988-2015 гг. о связи между депрессией и риском развития ЗНО показал, что стрессовое расстройство значительно увеличивает вероятность развития всех видов рака на 15%, рака печени – на 20% и легких – на 33% [46].

Разработанные модели хронического стресса на животных стали незаменимыми для обсуждения взаимосвязи между хроническим психологическим стрессом и ростом заболеваемости ЗНО в более контролируемых условиях. Особый интерес представляют работы, изучающие различные типы стрессоров, которые делают подопытных животных не только неспособными предсказать возникновение стимуляции, но и препятствуют адаптации, обеспечивая непредсказуемость и разнообразие хронического стрессового состояния [47].

Хроническое стрессовое воздействие характеризуется длительным и (или) интенсивным возбуждением симптоадреналовой и гипофиз-адреналовой систем. Данный процесс характеризуется повышением в крови уровней катехоламинов, глюкокортикоидов и ряда других гормонов (соматотропного, тиреоидного, инсулина, глюкагона).

По данным ряда исследователей, хронический стресс способен избирательно подавлять Т-хелперы первого типа (Th1), клеточный иммунитет, продукцию интерферона, иммунный контроль, тем самым повышая риск инвазии и метастазирования рака, что приводит к снижению эффективности противоопухолевой терапии [48, 49].

Стресс-тесты показывают, что концентрация гормонов стресса в плазме обратно пропорциональна функции иммунных клеток. Повышенная выработка гормонов стресса значительно снижает активность антигенпрезентирующих клеток, таких как моноциты, макрофаги, дендритные клетки и естественные киллеры, которые продуцируют человеческий ИЛ-12.

H. Yang и соавт. дополнительно подтвердили, что высокие уровни кортикостероидов в плазме и глюкокортикоид-индцирующего фактора Tsc22d3 блокируют активацию ответа интерферона типа I в дендритных клетках и интерферона гамма (ИФН- $\gamma$ ) в Т-клетках и снижают эффективность противоопухолевой терапии у пациентов с мелкоклеточным раком легких и колоректальным раком [50].

## Заключение

Растущие параметры показателей заболеваемости и смертности от ЗНО все чаще ассоциируются с неблагоприятным воздействием факторов внешней среды, среди которых ведущая роль принадлежит психоэмоциональному хроническому стрессу. Выполнение крупномасштабных эпидемиологических исследований для уточнения причинно-следственных связей между внешними факторами и онкогенезом признано одним из перспективных направлений развития современного здравоохранения. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Golivets T. P., Kovalenko B. S. Analysis of world and Russian trends in cancer incidence in the twenty-first century. Research Result // Medicine and

- Pharmacy Series. 2015; 1 (4): 125-131 (In Russian)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-125-131, URL: <http://rrmedicine.ru/journal/article/502/>
2. Lung, Breast and Colorectal Cancer Incidence by Socioeconomic Status in Spain: A Population-Based Multilevel Study Daniel Redondo-Sánchez, Rafael Marcos-Gragera, Marià Carulla, Arantza Lopez de Munain, Consol Sabater Gregori, Rosario Jimenez Chillarón, Marcela Guevara, Olivier Nuñez, Pablo Fernández-Navarro, María-José Sánchez, Miguel Angel Luque-Fernandez Cancers (Basel) 2021 Jun; 13 (11): 2820. Published online 2021 Jun 5. DOI: 10.3390/cancers13112820 PMCID: PMC8201149
  3. Liu B., Ornstein K. A., Alpert N., Schwartz R. M., Dharmarajan K. V., Kelley A. S., Taioli E. Trends of hospitalizations among patients with both cancer and dementia diagnoses in New York 2007-2017 // Healthcare. (2021; 10:1016/j.hjdsi.2021.100565, 9, 3, (100565).
  4. Ellis L., Canchola A., Spiegel D., Ladabaum U., Haile R., Gomez S. Racial and ethnic disparities in cancer survival: the contribution of tumor, sociodemographic, institutional, and neighborhood characteristics // J Clin Oncol. 2018; 36: 25-33.
  5. Teng A. M., Atkinson J., Disney G., Wilson N., Blakely T. Changing socioeconomic inequalities in cancer incidence and mortality: cohort study with 54 million person-years follow-up 1981-2011 // Int J Cancer. 2017; 140: 1306-1316.
  6. Nabaa H. A., Shelleh N. Barriers preventing Palestinian women from having a mammogram: a qualitative study // Lancet. 2018; 391: S16.
  7. Li R., Daniel R., Rachet B. How much do tumor stage and treatment explain socioeconomic inequalities in breast cancer survival? Applying causal mediation analysis to population-based data // Eur J Epidemiol. 2016; 31: 603-611.
  8. Kumachev A., Trudeau M. E., Chan K. K. Associations among socioeconomic status, patterns of care and outcomes in breast cancer patients in a universal health care system: Ontario's experience // Cancer. 2016; 122: 893-898.
  9. Hagedoorn P., Vandenheede H., Vanthomme K., Gadeyne S. Socioeconomic position, population density and site-specific cancer mortality: a multilevel analysis of Belgian adults, 2001-2011 // Int J Cancer. 2018; 142: 23-35.
  10. Quaglia A., Lillini R., Mamo C., Ivaldi E., Vercelli M. Socio-economic inequalities: a review of methodological issues and the relationships with cancer survival // Crit Rev Oncol Hematol. 2013; 85: 266-77. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.08.007
  11. Woods L. M., Rachet B., Coleman M. P. Choice of geographic unit influences socioeconomic inequalities in breast cancer survival // Br J Cancer. 2005; 92: 1279-82. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602506
  12. Luijendijk H. J. How to create PICO questions about diagnostic tests // Evidence-Based Medicine, 10.1136/bmjebm-2021-111676, (bmjebm-2021-111676), (2021).
  13. Clement-Duchene C., Stock S., Xu X., Chang E. T., Gomez S. L., West D. W., et al. Survival among never-smokers with lung cancer in the cancer care outcomes research and surveillance study // Ann Am Thorac Soc. 2016; 13: 58-66. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201504-241OC
  14. Dalton S. O., Steding-Jesen M., Jakobsen E., Mellemaaard A., Osterlind K., Schuz J., et al. Socioeconomic position and survival after lung cancer: influence of stage, treatment and comorbidity among Danish patients with lung cancer diagnosed in 2004-2010 // Acta Oncol. 2015; 54: 797-804. DOI: 10.3109/0284186X.2014.1001037
  15. Chouaid C., Debieuvre D., Durand-Zaleski I., Fernandes J., Scherpereel A., Westeel V., et al. Survival inequalities in patients with lung cancer in France: a nationwide cohort study (the TERRITOIRE Study) // PLoS ONE (2017) 12:e0182798. DOI: 10.1371/journal.pone.0182798
  16. Akinyemiju T. F., Genkinger J. M., Farhat M., Wilson A., Gary-Webb T. L., Tehraniifar P. Residential environment and breast cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis // BMC Cancer. 2015; 15: 191. DOI: 10.1186/s12885-015-1098-z
  17. Lundqvist A., Andersson E., Ahlberg I., Nilbert M., Gerdtham U. Socioeconomic inequalities in breast cancer incidence and mortality in Europe-a systematic review and meta-analysis // Eur J Public Health 2016; 26: 804-13. doi: 10.1093/eurpub/ckw070
  18. Aizer A. A., Chen M.-H., McCarthy E. P., et al. Marital status and survival in patients with cancer // J Clin Oncol. 2013; 31: 3869-3876.
  19. Kissane D. W. Marriage is as protective as chemotherapy in cancer care // J Clin Oncol. 2013; 31: 3852-3853.
  20. Wang K., Li X., Zhou C., et al. Socio-economic factors influencing tumor presentation and treatment options in Chinese breast cancer patients // Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14: 267-74.
  21. Yang Liu, Jian Zhang, Rong Huang, Wei-Liang Feng, Ya-Nan Kong, Feng Xu, Lin Zhao, Qing-Kun Song, Jing Li, Bao-Ning Zhang, Jin-Hu Fan, You-Lin Qiao, Xiao-Ming Xie, Shan Zheng, Jian-Jun He, Ke Wang. Influence of occupation and education level on breast cancer stage at diagnosis, and treatment options in China: A nationwide, multicenter 10-year epidemiological study Medicine (Baltimore) 2017 Apr; 96(15): e6641. Published online 2017 Apr 14. DOI: 10.1097/MD.0000000000006641 PMCID: PMC5403113
- Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>
- Сведения об авторах:**
- Абдуразакова Хадижат Нурмагомедовна, ассистент кафедры общей гигиены и экологии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, ул. Абдулы Алиева, 1а; Axadijat@mail.ru**
- Магомедов Магомед Гитиномагомедович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой общей гигиены и экологии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, ул. Абдулы Алиева, 1а; magomedov\_1957@mail.ru**
- Омарова Сабина Омаровна, ассистент кафедры общей гигиены и экологии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, ул. Абдулы Алиева, 1а; sabinak@mail.ru**
- Гасанова Зульмира Магомедовна, ассистент кафедры общей гигиены и экологии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, ул. Абдулы Алиева, 1а; gsm75@yandex.ru**
- Information about the authors:**
- Khadizhat N. Abdurazakova, assistant of the Department of general hygiene and human ecology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1a Abduly Aliyeva str., Makhachkala, 367000, Russia; Axadijat@mail.ru**
- Magomed G. Magomedov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of general hygiene and human ecology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1a Abduly Aliyeva str., Makhachkala, 367000, Russia; magomedov\_1957@mail.ru**
- Sabina O. Omarova, assistant of the Department of general hygiene and human ecology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1a Abduly Aliyeva str., Makhachkala, 367000, Russia; sabinak@mail.ru**
- Zulmira M. Gasanova, assistant of the Department of general hygiene and human ecology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1a Abduly Aliyeva str., Makhachkala, 367000, Russia; gsm75@yandex.ru**
- Поступила/Received 28.07.2022**  
**Принята в печать/Accepted 09.09.2022**

# Влияние детских молочных смесей, обогащенных длинноцепочечными жирными кислотами и лютеином, на формирование центральной нервной системы и зрения с позиций пищевого программирования

И. Н. Холодова<sup>1</sup>, chin5@yandex.ru

Е. С. Киселева<sup>2</sup>, e.kiseleva@mamako.ru

В. В. Нечаева<sup>3</sup>, vikanechaeva@gmail.com

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123480, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

<sup>2</sup> Общество с ограниченной ответственностью «СвятМилк»; 127247, Россия, Москва, Дмитровское шоссе, д. 100, стр. 2

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Мытищинская городская клиническая больница; 141009, Россия, Московская обл, Мытищи, ул. Коминтерна, 24

**Резюме.** Характер питания с момента зачатия и до возраста 24 месяцев (первая тысяча дней жизни) имеет решающее значение для развития центральной нервной системы и зрения ребенка. Поэтому детям на искусственном вскармливании необходимо не только получать питание, богатое макро- и микроэлементами, но и компенсировать возможный дефицит эссенциальных нутриентов, содержащихся в грудном молоке. Хотя большинство детских смесей содержит все необходимые нутриенты, этого может быть недостаточно для правильного развития мозга и зрения. Дефицит длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот и лютеина, возникший в период, когда высока потребность в определенных питательных веществах, необходимых для развития центральной нервной системы, может снизить интенсивность развития структур мозга, зрительного анализатора и повлиять на когнитивное развитие ребенка. Поэтому оба нутриента включены в нормативные документы в качестве обязательных компонентов смеси для детского питания. Из-за ограниченной биодоступности длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот и лютеина смеси на основе козьего молока являются доказанно эффективным детским молочным питанием с рождения, которое решает проблему ограниченной биодоступности ключевых эссенциальных нутриентов.

**Ключевые слова:** длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, докозагексаеновая кислота, арахидоновая кислота, лютеин, пищевое программирование, смеси на основе козьего молока.

**Для цитирования:** Холодова И. Н., Киселева Е. С., Нечаева В. В. Влияние детских молочных смесей, обогащенных длинноцепочечными жирными кислотами и лютеином, на формирование центральной нервной системы и зрения с позиций пищевого программирования // Лечащий Врач. 2022; 10 (25): 48-54. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.008

## Effect of infant formula enriched with long-chain fatty acids and lutein on the formation of the central nervous system and vision from the standpoint of nutritional programming

Irina N. Kholodova<sup>1</sup>, chin5@yandex.ru

Elena S. Kiseleva<sup>2</sup>, e.kiseleva@mamako.ru

Viktoriya V. Nechaeva<sup>3</sup>, vikanechaeva@gmail.com

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 Barricadnaya str., Moscow, 123480, Russia

<sup>2</sup> «SweetMilk» Limited liability company; 100 bldg. 2, Dmitrovskoye shosse, Moscow, 127247, Russia

<sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Mytishchi City Clinical Hospital; 24 Kominterna str., Mytishchi, Moscow region, 141009, Russia

**Abstract.** The nature of nutrition from the moment of conception to the age of 24 months (the first 1000 days of life) is crucial for the development of the central nervous system and vision of the child. Therefore, formula-fed children need to receive nutrition that is not only rich in macro- and microelements, but also compensate for the possible deficiency of essential nutrients contained in breast milk. Although most infant formula contains all the necessary nutrients, this may not be enough for proper brain and vision development. Deficiency of long-chain polyunsaturated fatty acids and lutein, if it occurs during a period when there is a high need for certain nutrients necessary for the development of the central nervous system, can reduce the intensity of development of brain structures, the visual analyzer and affect the cognitive development of the child. Therefore, both nutrients are included in the regulatory documents as mandatory components of infant milk formula. Due to the limited bioavailability of long-chain polyunsaturated fatty acids and lutein from cow's milk, goat's milk-based formulas are a proven effective infant nutrition from birth that solves the problem of limited bioavailability of key essential nutrients.

**Keywords:** long-chain polyunsaturated fatty acids, docosahexaenoic acid, arachidonic acid, lutein, Nutritional programming, goat milk-based formulas.

**For citation:** Kholodova I. N., Kiseleva E. S., Nechaeva V. V. Effect of infant formula enriched with long-chain fatty acids and lutein on the formation of the central nervous system and vision from the standpoint of nutritional programming // Lechaschi Vrach. 2022; 10 (25): 48-54. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.008

Первая тысяча дней жизни (период, начинающийся с момента образования зиготы и до второго года рождения ребенка) – это уникальное окно возможностей, когда закладываются основы оптимального развития нервной системы и зрительного анализатора. Известно, что характер питания новорожденного в критические периоды развития предопределяет метаболизм его организма на протяжении всей последующей жизни. Следствием этого является не только предрасположенность к определенным заболеваниям и особенностям их течения, но и влияние на потенциал развития центральной нервной системы (ЦНС).

Поскольку критические периоды развития головного мозга, связанные с дефицитом нутриентов, четко определены, правильное питание беременной женщины и рациональное вскармливание ребенка в течение первых лет жизни делают возможным профилактику последствий дефицитных состояний. С помощью коррекции питания можно повысить коэффициент интеллекта в мире на 10 пунктов [1, 2].

Период наибольшего роста и пластичности мозга приходится на последний триместр беременности и первые два года жизни. Быстро развивающиеся области мозга после рождения включают гиппокамп, зрительную и слуховую кору. На первом году жизни наблюдается быстрый рост области обработки речи (зона Вернике), которая участвует в процессе усвоения и понимания письменной и устной речи (рис. 1), а также отмечается раннее развитие префронтальной коры, которая будет контролировать более высокие процессы, такие как сложное когнитивное поведение, проявления личности, принятие решений.

Первая тысяча дней характеризуется быстрыми темпами нейрогенеза, роста аксонов и дендритов, миелинизации аксонов, пролиферации нейронов, синаптогенеза и глиогенеза, позволяющих мозгу ребенка быстро расти. Процессы нервного развития происходят в разные, но перекрывающиеся периоды времени в различных областях мозга. Поэтому дефицит питательных веществ в период, когда высока потребность в определенных питательных веществах для развития ЦНС, с большой вероятностью снижает интенсивность развития структур мозга.

Таким образом, первая тысяча дней – это период наибольших возможностей для нормального развития головного мозга и зрения и в то же время это время наибольшей чувствительности ЦНС к любому дефициту питательных веществ [3].

Очевидно, что весь спектр питательных веществ важен для становления функций головного мозга и зрения. Однако оптимальное развитие этих структур зависит от обеспечения в течение определенных критических периодов времени достаточным количеством ключевых нутриентов, таких как длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦ ПНЖК) и лутеин.

Несмотря на неоспоримое преимущество грудного вскармливания для правильного когнитивного развития детей, в России, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 80-90% женщин начинают кормить грудью после рождения, но к 6 месяцам исключительно грудное вскармливание могут поддерживать только 40% матерей [4]. Поэтому детям, вскармливаемым смесями, необходимо не только получать питание, богатое макро- и микроэлементами, но и компенсировать дефицит эссенциальных нутриентов, содержащихся в грудном молоке, которые при искусственном вскармливании могут поступать к ребенку в недостаточном количестве. Так, ряд исследований показал достоверные отличия в когнитивном развитии детей на грудном вскармливании и тех, кого кормили смесью на основе коровьего молока без лутеина и оптимального соотношения ДЦ ПНЖК. В частности, это касалось времени, требовавшегося для освоения новых навыков [5].

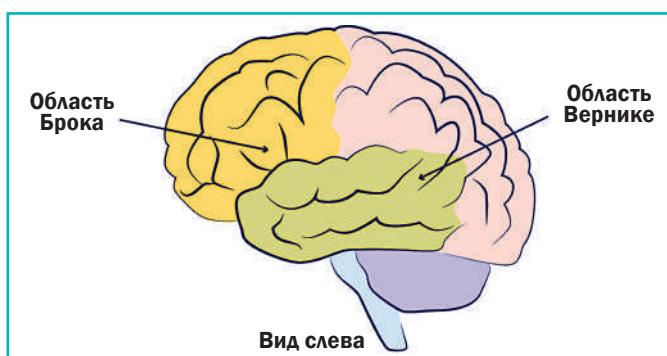


Рис. 1. Части коры головного мозга. Сенсорная речевая зона Вернике [адаптировано по Kennison S. M., Los Angeles: Sage., 2013] / Parts of the cerebral cortex. Wernicke's area [adapted after Kennison S. M., Los Angeles: Sage., 2013]

Хотя в большинстве детских смесей содержатся необходимые нутриенты, этого может быть недостаточно для правильного развития мозга. Чтобы обеспечить защиту нейронов и глиальных клеток от повреждения и апоптоза, в детские смеси необходимо в достаточных количествах вводить ДЦ ПНЖК и лютейн, обеспечивающие правильное становление функций головного мозга и зрения на протяжении первого года жизни ребенка.

### Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты

Семейство  $\omega$ -3 ПНЖК представлено эйкозапентаеновой (ЭПК, С20:5) и докозагексаеновой кислотами (ДГК, С22:6), которые синтезируются из метаболической предшественницы —  $\alpha$ -линовой кислоты (АЛК, С18:3). Арахидоновая кислота (АК, С20:4) синтезируется из предшественницы — линолевой кислоты (ЛК, С18:2), относящейся к семейству  $\omega$ -6 ПНЖК (табл. 1).

ДГК и АК ДЦ ПНЖК составляют большую часть фосфолипидов клеточных мембран головного мозга. Об их важности можно судить по быстрому росту мозга в младенчестве и раннем детстве. У доношенных масса мозга к третьему году жизни увеличивается втрое и сопровождается накоплением значительного количества ДГК и АК [6] (рис. 2).

ДГК оказывает защитное действие на нервную ткань, стимулируя биохимические каскады, которые повышают выживаемость нейронов и клеток ганглия. В ходе метаболизма ДГК образуется ряд важных соединений, включая нейропротектин D1 (NPD1) и нейротрофический фактор мозга (BDNF). Нейропротектин D1 обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, противодействует гибели клеток ганглия, защищая их от окислительного стресса. BDNF повышает выживаемость нейронов, усиливает пластичность мозга и играет важную роль в нейрогенезе.

Таблица 1  
Полиненасыщенные жирные кислоты, необходимые для развития головного мозга и зрительного анализатора.  
Адаптировано по [7] / Polyunsaturated fatty acids necessary for the development of the brain and visual analyzer. Adapted after [7]

$\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты	$\omega$ -6 полиненасыщенные жирные кислоты
$\alpha$ -линовая кислота С18:3	линовая кислота С18:2
Эйкозапентаеновая кислота С20:5	Арахидоновая кислота С20:4
Докозагексаеновая кислота С22:6	
Компонент клеточных мембран Предшественник: • простагландинов • лейкотриенов • тромбоксанов	Компонент клеточных мембран Входит в состав: • фосфолипидов головного мозга • сетчатки глаза

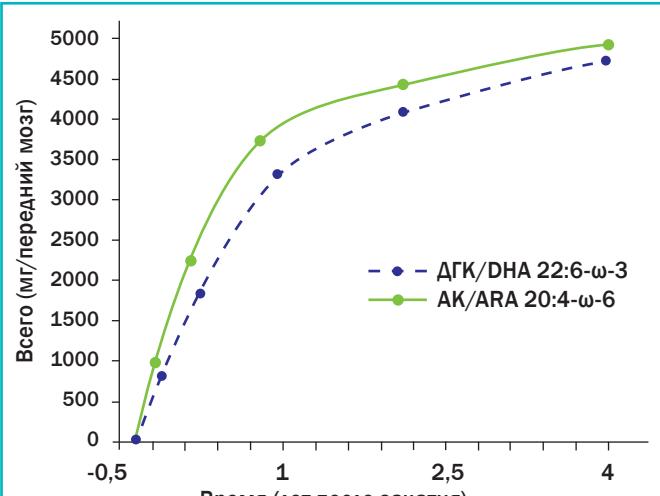


Рис. 2. Изменение концентрации ДЦ ПНЖК в головном мозге ребенка от зачатия до 3 лет. Адаптировано по [6] / Changes in the concentration of LC PUFAs in the child brain from conception to 3 y.o. Adapted from [6]

Активность АК в головном мозге выше, чем в других органах. Она играет важную роль в процессе деления клеток и передаче сигналов. Биотрансформация АК осуществляется посредством совокупности химических реакций, известной как каскад арахидоновой кислоты. Высвобождение АК из клеточной мембраны и последующий ее метаболизм происходит в ответ на самые различные факторы (стресс, гипоксия, катехоламины, коллаген, реакция «антigen – антитело» и др.). Именно в каскаде АК образуются все формы эйкозаноидов (простагландины, лейкотриены, простациклины и тромбоксаны), которые опосредуют воспалительные реакции [7].

Достаточное поступление в организм  $\omega$ -3 ПНЖК (ДГК) подавляет синтез соответствующей кислоты  $\omega$ -6 ПНЖК семейства (АК), что способствует торможению эффектов противовоспалительных цитокинов, уменьшает экспрессию эндотелиальных молекул адгезии, активирует лейкоциты. Этот эффект подчеркивает важность сбалансированного состава  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ДЦ ПНЖК в рационе. Исследования показали, что для защиты от нежелательных последствий, вызванных избыточной выработкой эйкозаноидов, важно не только само наличие ДЦ ПНЖК в поступающей пище, но и соотношение между  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК.

Организм доношенных и даже недоношенных детей в определенной мере способен синтезировать ДЦ ПНЖК. Тем не менее во многих случаях их образование затруднено. Поэтому присутствие свободных ДГК и АК в питании младенца имеет важное биологическое значение, так как способность к преобразованию ЛК и АЛК у ребенка первого полугодия жизни ограничена. Поскольку ДЦ ПНЖК играют важную роль в развитии плода и младенца, в ряде стран, в том числе и в России, рекомендовано дополнение рациона беременных и кормящих женщин ЭПК и ДГК [8].

### Роль ДЦ ПНЖК в развитии структур головного мозга, слуха и зрительного анализатора

$\omega$ -3 ПНЖК, в частности ДГК, играют решающую роль в развитии ЦНС, поскольку встраиваются в мембранны клеток коры мозга, повышают активность мембранных рецепторов, участвуют в передаче сигналов клетками, регуляции экспрессии

генов и нейротрансмиссии. ДГК и АК участвуют в созревании синапсов и являются структурными компонентами миелина. Формирование синапсов начинается во время беременности (около 23-й недели) и продолжается на протяжении всей жизни [9]. Миелинизация аксонов слухового прохода ствола головного мозга начинается с 26-й недели гестации и продолжается до, по крайней мере, 1 года после рождения. Для миелинизации аксонов необходимы незаменимые ЖК. Исследования на животных показали, что как пренатальный, так и послеродовой дефицит незаменимых ЖК снижает их количество и изменяет состав миелина. Частота миелинизации областей, связанных со зрением и слухом, достигает пика после рождения ребенка и остается на высоком уровне до миелинизации областей мозга, лежащих в основе речевых навыков [10].

Добавление ДГК в рацион ребенка на первом году после рождения улучшает миелинизацию аксонов слухового прохода, что подтверждают результаты исследования младенцев, получавших детскую смесь, содержащую ДГК, у которых к возрасту 16 недель были зафиксированы более быстрые вызванные слуховые потенциалы ствола мозга, чем у младенцев, которые получали смесь без ДГК [11].

### Роль полиненасыщенных жирных кислот в когнитивном развитии младенцев

При дефиците ПНЖК в диете матери нарушается процесс нейрогенеза у ребенка, что не только замедляет интеллектуальное развитие, но также может повлиять на интеллектуальные способности человека в более позднем возрасте. Несколько исследований показали, что добавление ДЦ ПНЖК в грудное молоко улучшает показатели развития ЦНС, в том числе навыки решения задач, память, распознавание и внимание [12]. Вскармливание младенцев смесью с высоким уровнем ДЦ ПНЖК доказанно демонстрирует лучшие показатели когнитивного развития [13].

Интерес представляют результаты исследований, подтвердивших, что дополнительное включение в детский рацион добавки с  $\omega$ -3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) оказывает положительное влияние на течение синдрома дефицита внимания, сопровождающегося гиперактивностью и депрессией в случаях, когда был выявлен дефицит этих нутриентов [14].

Несмотря на то, что большинство детских смесей содержит ДЦ ПНЖК, они оказывают благотворное влияние на когнитивное развитие ребенка только в определенном соотношении, тогда как в любом другом случае эффект будет недостаточным или даже отсутствующим.

По данным рандомизированных исследований, лучшие отдаленные показатели когнитивного развития продемонстрированы в группе детей, вскармливаемых смесью с ДГК и АК в соотношении 1:1 [15].

### Роль полиненасыщенных жирных кислот в развитии зрения

Smithers и соавт. показали, что повышенное потребление ДГК в период новорожденности улучшает остроту зрения [16]. Также было зарегистрировано улучшение функции сетчатки по данным электроретинографии у младенцев с более высоким потреблением ПНЖК [17]. Кроме того, детские смеси с добавлением ДГК и/или ЭПК улучшали скорость обработки в зрительных зонах префронтальной коры и вызванные зрительные потенциалы, демонстрируя, что для улучшения развития зрительного анализатора ребенка его питание должно включать комбинацию ДЦ ПНЖК, а не одну полиненасыщенную жирную кислоту [18].

Таблица 2  
Наиболее важные функции  $\omega$ -3 ПНЖК. Адаптировано по [19] / The most important functions of  $\omega$ -3 PUFA. Adapted after [19]

Биологическая функция	Терапевтический эффект
Повышение уровня ЛПВП и снижение уровня ЛПНП	Правильное внутриутробное развитие нервной системы
Модулируют физические свойства мембранных липидов и нейронный транспорт	Положительное влияние на психическое здоровье
Снижение нейровоспаления	Защита нейронов от повреждения и снижение частоты возникновения синдрома внезапной детской смерти

### Системная роль ДЦ ПНЖК для формирования здоровья детей

После приема внутрь в составе пищи ПНЖК переносятся в клетки и клеточные мембрани, влияя на метаболизм и выживаемость клеточной системы. ДЦ ПНЖК играют решающую роль в гомеостазе кальция, экспрессии генов, дыхательной функции, механизмах оксидативного стресса и митохондриальном апоптозе [19].

Определенное соотношение  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК обеспечивает защиту от нежелательных эффектов, связанных с избыточной выработкой простаноидов, лейкотриенов и липоксина в метаболических каскадах. Здесь  $\omega$ -3 ПНЖК принадлежит противовоспалительная и системная антидегенеративная роль в регуляции иммунной системы. Значение  $\omega$ -3 ПНЖК для формирования здоровья ребенка представлено в табл. 2.

### Лютейн: источники, усвоение и биодоступность

Лютейн является еще одним ключевым фактором, определяющим становление и развитие зрительной и когнитивной функций у новорожденных и младенцев. Этот каротиноид, относящийся к группе ксантофиллов, содержится в овощах (особенно в темно-зеленых листовых), фруктах и яичном желтке [20] (рис. 3).

Люди и животные не синтезируют каротиноиды *de novo*. Они поступают в организм непосредственно из пищи либо частично модифицируются из продуктов питания и всасываются в тонком кишечнике. Поскольку лютейн является липофильной молекулой, его всасывание происходит с использованием тех же механизмов, что и при усвоении других жирорастворимых пищевых соединений, таких как липиды или жирорастворимые витамины. В составе хиломикронов лютейн транспортируется через лимфатическую систему в гепатоциты, где включается в липопротеины (особенно липопротеины низкой и высокой плотности — ЛПНП и ЛПВП) и транспортируется к тканям-мишениям. Лютейн способен проникать через гемато-энцефалический барьер и плаценту [20]. Его преимущественное накопление происходит в желтом пятне глаза и тканях головного мозга, а также в грудном молоке, где его концентрация может отличаться до 10 раз в пределах одной популяции, что связано с различиями в потреблении лютейна с пищей [21].

### Механизм действия

Каротиноиды являются одними из наиболее эффективных гасителей синглетного кислорода, нейтрализуют свободные радикалы, ингибируют перекисное окисление липидов.

Лютейн защищает ДГК, главный липидный компонент ЦНС, от окисления, что особенно важно для тканей глаз и мозга детей раннего возраста и недоношенных, которые более подвержены окислительному повреждению из-за обилия ДГК

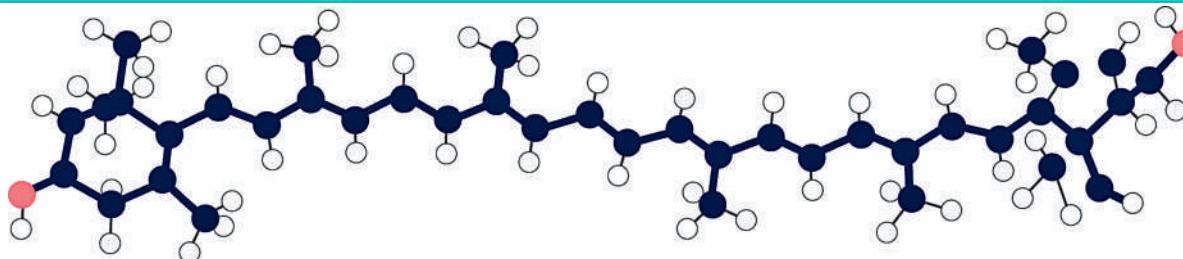


Рис. 3. Структура каротиноида ксантофилла лютеина [адаптировано по Варакина-Митраль и соавт., 2020] / Structure of the carotenoid xanthophyll Lutein [adapted after Varakina-Mitral K. et al., 2020]

в клеточных мембранах, большого потребления кислорода и высокого метаболизма [22] (рис. 4).

Специфическая способность лютеина поглощать высоконаправленные короткие волны видимого света (500 нм, синий свет) защищает фоторецепторы от индуцированной синим светом продукции активных форм кислорода. Поглощение синего света положительно влияет на зрительную функцию, уменьшает хроматические aberrации и рассеивание света в глазу, улучшает контрастную чувствительность глаза (рис. 5). **Роль лютеина в формировании структур головного мозга, слуха и зрительного анализатора**

Лютеин — каротиноид с самой высокой концентрацией в тканях мозга новорожденного накапливается в гиппокампе, лобной, зрительной, слуховой и затылочной коре с момента рождения до глубокой старости. Уровень каротиноидов у недоношенных детей ниже, чем у доношенных.

#### Лютеин при беременности, грудном и искусственном вскармливании

Исследования, проведенные в различных группах населения по всему миру, показали, что лютеин присутствует в материнской плазме на протяжении всей беременности, передается плоду через пуповинную кровь и сохраняется в течение послеродового периода [21]. Присутствие лютеина в плаценте

улучшает ее прочность, проницаемость, обеспечивая защиту и питание развивающегося плода. Природа продолжает снабжать ребенка лютеином и после рождения: молозиво богато каротиноидами, которые придают ему характерный желтоватый цвет. Лютеин и другие каротиноиды обнаруживаются в грудном молоке на протяжении всего периода лактации [23].

Последний триместр беременности и лактация — два критических периода развития сетчатки и головного мозга. Увеличение концентрации лютеина в эти периоды в сочетании с его преимущественным отложением в обоих органах указывает на важную биологическую роль этого эссенциального нутриента. Лютеин является одним из ключевых факторов отличия состава грудного молока от детских смесей, что может приводить к снижению уровня лютеина в плазме крови детей первого года жизни. Bettler et al. показали, что у младенцев на грудном вскармливании средняя концентрация лютеина в сыворотке крови примерно в 6 раз выше, чем у детей, которых кормили смесью без добавления лютеина. В том же исследовании поступление лютеина в составе смеси в дозах от 25 до 200 мкг/л увеличивало его концентрацию с дозозависимым эффектом [24]. Недавние клинические исследования подтвердили, что вскармливание смесью с лютеином обеспечивает его отложение в зрительной коре, гиппокампе и полосатом теле так же, как и при грудном вскармливании. Его дефицит может потенциально замедлить процесс обучения, а высокий уровень связан с более интенсивным развитием когнитивных способностей [25].

#### Положительное влияние смесей на основе козьего молока на биодоступность ДЦ ПНЖК и лютеина

Грудное молоко в качестве первого необходимого источника пищи обеспечивает рост и развитие как в краткосрочном, так и в долгосрочном периоде жизни ребенка. Детские смеси

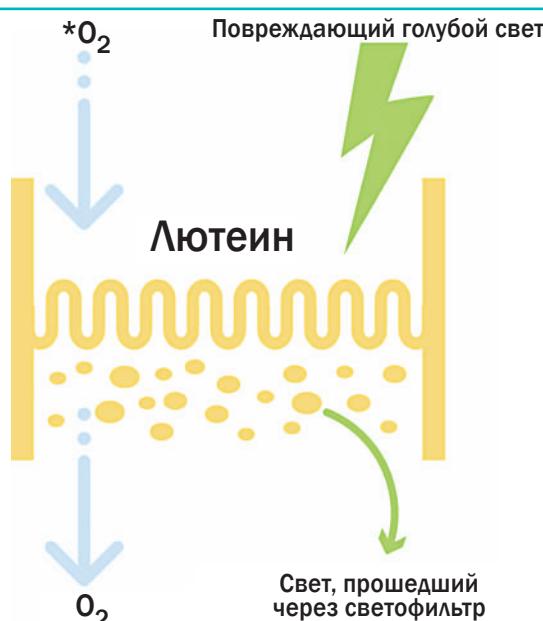


Рис. 4. Роль лютеина как оптического фильтра [адаптировано по К. Варакиной-Митрой и соавт., 2020] / The role of lutein as an optical filter [adapted from Varakina-Mitral K. et al., 2020]

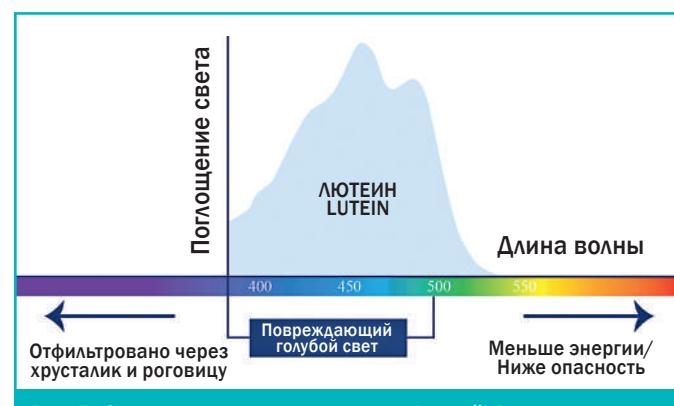


Рис. 5. Спектр поглощения лютеина (синий) [адаптировано по Gazzolo D. et al., 2021] / Absorption spectrum of lutein (blue) [adapted from Gazzolo D. et al., 2021]

используются как дополнительный или основной источник питания, если грудное вскармливание невозможно. В последние десятилетия были проведены научные исследования, указывающие на возможность использования смесей на основе козьего молока в питании детей раннего возраста в качестве альтернативы смесям на основе коровьего молока. Учитывая лучшую перевариваемость, высокую усвояемость, иммунологические свойства, в частности наличие олигосахаридов, козье молоко можно считать более привлекательным для применения в качестве основы для детских смесей. Использование козьего молока в качестве источника белка для начальных и последующих формул разрешено в Европейском Союзе с 2013 г., когда это положение было окончательно внесено в Директиву 2006/141/EC [26]. Важной особенностью козьего молока является его жирнокислотный состав, отличающийся в значительной степени от молока коровьего: в нем гораздо выше содержание коротко- и среднечепочечных жирных кислот, а также больше мононенасыщенных и, что наиболее важно, ДЦ ПНЖК [27].

При использовании цельного козьего молока для производства детских молочных смесей сохраняются преимущества природного состава жирового компонента.

Низкая биодоступность лютеина объясняется его плохой растворимостью в воде и химической нестабильностью, что может представлять проблему для производителей детских смесей. Эксперименты включения лютеина в белковые эмульсии для улучшения его биодоступности показали, что он способен взаимодействовать с казеинами молока через образование комплексов «лютеин – казеин». Однако было обнаружено, что солюбилизация лютеина при связывании с казеинами коровьего и козьего молока значительно различалась. Так, степень солюбилизации лютеина при связывании с казеиновыми фракциями козьего молока  $\alpha$ SI-II-казеином и  $\alpha$ SI-I-казеином составляли 34% и 10% соответственно, тогда как степень солюбилизации с казеином коровьего молока была лишь 7% [28].

Комплексы казеиновых фракций козьего молока способны увеличивать видимую растворимость лютеина в водной фазе. Это позволяет улучшать перенос лютеина с кровотоком к целевым органам, включая мозг, что свидетельствует о более высокой биодоступности лютеина из козьего молока по сравнению с коровьим.

## Заключение

Характер питания играет наиболее существенную роль в течение первой тысячи дней развития мозга от зачатия до примерно двухлетнего возраста, поскольку в этот период процессы развития ЦНС проходят наиболее активную фазу.

По этой причине крайне важно, чтобы ребенок получал сбалансированное питание, удовлетворяющее потребностям развивающегося мозга. Во время беременности все питательные компоненты поступают к плоду через плаценту из рациона матери. После рождения источник питательных компонентов зависит от того, находится ли ребенок на грудном или искусственном вскармливании. Если его кормят исключительно грудным или грудным донорским молоком, питание кормящей матери должно быть сбалансированным и разнообразным. При искусственном вскармливании крайне важно убедиться, что смесь содержит все питательные вещества, которые поддерживают развитие ЦНС и зрения и обеспечивают оптимальные условия для интеллектуального развития ребенка.

Крайне важно, чтобы в состав смеси входили  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК и соблюдалось оптимальное соотношение ДГК и АК, а также обогащение лютеином. Несмотря на различные пути метаболизма и ДЦ ПНЖК, и лютеин защищают клетки

мозга и зрительного анализатора от окислительного стресса, определяют скорость развития нейронов головного мозга, обеспечивают процессы миелинизации, что предопределяет развитие интеллектуальных способностей ребенка не только до 24 месяцев после рождения, но и на протяжении всей последующей жизни. По этой причине ДЦ ПНЖК и лютеин включены в стандарты и нормативы в качестве обязательных компонентов смесей детского питания [29].

Однако добавление в смесь всего набора макро- и микроэлементов, необходимых для развития ЦНС и зрения, может не иметь значительного положительного эффекта из-за ограниченной биодоступности. Смесь для младенцев на основе козьего молока решает проблему ограниченной биодоступности, поскольку ее белки не мешают усвоению питательных элементов.

Примером такой смеси является смесь МАМАКО® Premium с 2'-FL олигосахаридами грудного молока, которая полностью соответствует российским и международным стандартам, регламентирующими состав заменителей женского молока. Продукт зарегистрирован в России с 2021 г. и на сегодняшний день является первой и единственной доступной смесью на основе козьего молока, в состав которой входят лютеин, докозагексаеновая ( $\omega$ -3) и арахидоновая ( $\omega$ -6) кислоты в соотношении 1:1, что создает наиболее благоприятные условия для развития головного мозга и формирования зрительного аппарата у младенцев. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Simione M., Moreno-Galarraga L., Perkins M., et al. Effects of the First 1000 Days Program, a systems-change intervention, on obesity risk factors during pregnancy // BMC Pregnancy Childbirth. 2021; 21: 729.
2. Worldfood Program USA. Available for download 01.08.2022, <https://www.wfpusa.org/programs/nutrition/>.
3. Purtill C., Kopf D. The class dynamics of breastfeeding in the United States of America. Retrieved on July 23, 2017 from <https://qz.com/1034016/the-class-dynamics-of-breastfeeding-in-the-united-states-of-america/>.
4. WHO: Maternal support groups for breastfeeding Retrieved on July 30, 2014, from <https://www.who.int/features/2014/russia-breastfeeding/ru/>.
5. Black M. M., Pérez-Escamilla R., Rao S. F. Integrating Nutrition and Child Development Interventions: Scientific Basis, Evidence of Impact, and Implementation Considerations // Advances in Nutrition. 2015; 6 (6): 852-859. DOI: 10.3945/an.115.010348.
6. Hadley K. B., et al. The Essentiality of Arachidonic Acid in Infant Development // Nutrients, 2016; 8 (4): 216.
7. Громова О. А., Торшин И. Ю., Егорова Е. Ю. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и когнитивное развитие детей // Вопросы современной педиатрии. 2011; 1 (10). [Gromova O. A., Torshin I. Yu., Yegorova Ye. Yu. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development of children // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2011; 1 (10).]
8. Koletko B., Cetin I., Brenna J. T. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women // British Journal of Nutrition. 2007; 98 (5): 873-877. DOI: 10.1017/s0007114507764747.
9. Uauy R., Dangour A. D. Nutrition in Brain Development and Aging: Role of Essential Fatty Acids // Nutrition Reviews. 2006; 64 (5): 24-33. DOI: 0.1301/nr.2006.may.s24-s33.
10. McKenna M. C., Campagnoni A. T. Effect of Pre- and Postnatal Essential Fatty Acid Deficiency on Brain Development and Myelination // The Journal of Nutrition. 1979; 109 (7): 1195-1204. DOI: 10.1093/jn/109.7.1195.
11. Devarshi P. P., Grant R. W., Ikonte C. J., Mitmesser S. H. Maternal Omega-3 Nutrition, Placental Transfer and Fetal Brain Development in Gestational Diabetes and Preeclampsia // Nutrients. 2019; 11 (5): 1107. DOI: 10.3390/nu11051107.

12. Hoffman R. D., Boettcher J. A., et al. Toward optimizing vision and cognition in term infants by dietary docosahexaenoic and arachidonic acid supplementation: A review of randomized controlled trials // PLEFA. 2009; 1: 2-3.
13. Pusceddu M. M., Kelly P., Stanton C., Cryan J. F., Dinan, T. G. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids through the Lifespan: Implication for Psychopathology // International Journal of Neuropsychopharmacology. 2016; 19 (12). DOI: 10.1093/ijnp/pyw078.
14. Ramalho R., Pereira A. C., Vicente F., Pereira P. Docosahexaenoic acid supplementation for children with attention deficit hyperactivity disorder: A comprehensive review of the evidence // Clinical Nutrition ESPEN. 2018; 25: 1-7. DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.03.126.
15. Colombo J., et al. Docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA) balance in developmental outcomes. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2017.
16. Smithers L. G., Gibson R. A., McPhee A., Makrides M. Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: Results of a randomized controlled trial // The American Journal of Clinical Nutrition. 2008; 88 (4): 1049-1056. DOI: 10.1093/ajcn/88.4.1049.
17. Innis S. M., Adamkin D. H., Hall R. T., Kalhan S. C., Lair C., Lim M., et al. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid enhance growth with no adverse effects in preterm infants fed formula // The Journal of Pediatrics. 2002; 140 (5): 547-554. DOI: 10.1067/mpd.2002.123282.
18. Shulkin M., Pimpin L., et al. n-3 Fatty Acid Supplementation in Mothers, Preterm Infants, and Term Infants and Childhood Psychomotor and Visual Development: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Nutr. 2018; 148 (3): 409-418. DOI: 10.1093/jn/nxx031.
19. Rohrbach S. Effects of Dietary Polyunsaturated Fatty Acids on Mitochondria // Current Pharmaceutical Design. 2009; 15 (36): 4103-4116. DOI: 10.2174/138161209789909692.
20. Gazzolo D. et al. Early Pediatric Benefit of Lutein for Maturing Eyes and Brain-An Overview // Nutrients. 2021; 13 (9): 3239. <https://doi.org/10.3390/nu13093239>.
21. Picone S., Ritieni A., et al. Lutein Levels in Arterial Cord Blood Correlate with Neuroprotein Activin A in Healthy Preterm and Term Newborns: A Trophic Role for Lutein? // Clin. Biochem. 2018; 52: 80-84.
22. Nataraj J., Manivasagam T., Justin Thenmozhi A., Essa M. M. Lutein Protects Dopaminergic Neurons against MPTP-Induced Apoptotic Death and Motor Dysfunction by Ameliorating Mitochondrial Disruption and Oxidative Stress // Nutr. Neurosci. 2016; 19: 237-246.
23. Connor S. L., et al. The Maternal Transfer of Lutein and Zeaxanthin into the Fetus during Pregnancy // FASEB J. 2021; 22: 9-10.
24. Bettler J., Zimmer J. P., Neuringer M., Derusso P. A. Serum Lutein Concentrations in Healthy Term Infants Fed Human Milk or Infant Formula with Lutein // Eur. J. Nutr. 2010; 49: 45-51.
25. Liu Z., Neuringer M., Erdman J. W. Jr., Kuchan M. J., Renner L., Johnson E. E., Wang X., Kroenke C. D. The Effects of Breastfeeding versus Formula-Feeding on Cerebral Cortex Maturation in Infant Rhesus Macaques // Neuroimage. 2019; 184: 372-385. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.09.015.
26. Commission directive 2013/46/EU of 28 August 2013 amending Directive 2006/141/EC with regard to protein requirements for infant formulae and follow-on formulae // Official Journal of the European Union L 230. 29.8.2013. P. 16-19.
27. Gallier S., Tolenaars L., Prosser C. Whole Goat Milk as a Source of Fat and Milk Fat Globule Membrane in Infant Formula // Nutrients. 2020; 12 (11).
28. Davidov-Pardo G., Gumus C. E., McClements D. J. Lutein-enriched emulsion-based delivery systems: Influence of pH and temperature on physical and chemical stability // Food Chemistry. 2016; 196: 821-827. DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.01.070.
29. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), утвержденных решением комиссии Таможенного Союза от 28.05.2010 г. [Uniform sanitary-epidemiological and hygienic requirements for goods subject to sanitary-epidemiological supervision (control), approved by the decision of the Commission of the Customs Union of 28.05.2010]

### Сведения об авторах:

**Холодова Ирина Николаевна**, доктор медицинских наук, педиатр, гастроэнтеролог, профессор кафедры педиатрии имени Г. Н. Сперанского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123480, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1; chin5@yandex.ru

**Киселева Елена Сергеевна**, кандидат медицинских наук, Общество с ограниченной ответственностью «СвятМилк»; 127247, Россия, Москва, Дмитровское шоссе, д. 100, стр. 2; e.kiseleva@mamako.ru

**Нечаева Виктория Викторовна**, педиатр, начальник службы первичной медико-социальной помощи Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Мытищинская городская клиническая больница; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24; vikanechaeva@gmail.com

### Information about the authors:

**Irina N. Kholodova**, Dr. of Sci. (Med.), pediatrician, gastroenterologist, Professor of the G. N. Speransky Department of Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 Barricadnaya str., Moscow, 123480, Russia; chin5@yandex.ru

**Elena S. Kiseleva**, MD, «SweetMilk» Limited liability company; 100 bldg. 2, Dmitrovskoye shosse, Moscow, 127247, Russia; e.kiseleva@mamako.ru

**Victoria V. Nechaeva**, pediatrician, head of the primary medical and social care service of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Mytishchi City Clinical Hospital; 24 Kominterna str., Mytishchi, Moscow region, 141009, Russia; vikanechaeva@gmail.com

**Поступила/Received 20.09.2022**

**Принята в печать/Accepted 23.09.2022**



Первая и единственная  
детская смесь  
на козьем молоке  
с 2'-FL олигосахаридами  
грудного молока\*

Made in Spain

Произведено:  
 завод ILAS, S.A.



2'-FL



DHA+ARA  
ЛЮТЕИН

GOS + B. LACTIS

БЕЗ ГАЛДОВОГО

Инновационные компоненты и натуральное  
козье молоко в адаптированной смеси  
MAMAKO® Premium создают двойную пользу  
для здоровья ребенка.

- ✓ Комфортное пищеварение
- ✓ Поддержка иммунитета
- ✓ Развитие мозга и зрения

ПОДРОБНЕЕ О ПОЛЬЗЕ МАМАКО®  
[www.mamako.ru](http://www.mamako.ru)



СПЕЦ. РАЗДЕЛ  
ДЛЯ ВРАЧЕЙ

\*Согласно докл. Единого реестра изыскательства о государственной регистрации изысканий на август 2021 года (РФ и страны ЕАС). Грудное молоко является источником питанием для новорожденных. ВОЗ рекомендует исключительно грудное вскармливание в течение первых 6 месяцев жизни ребенка и продолжение грудного вскармливания после введения приоритетного питания. Грудное молоко не является источником питанием для детей старше 6 месяцев. Всегда рекомендуется проконсультироваться со специалистом. Материнское молоко имеет информационный характер и предназначено только для медицинских работников. Товар предназначен для питания детей с рождения. Товар сертифицирован.

РЕКЛАМА

ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ, ТОМ 25, № 10, 2022, <https://journal.lvvrach.ru/>

# Вакцинопрофилактика гриппа у детей раннего возраста – обзор фактических данных

В. А. Булгакова<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0003-4861-0919, irvilbulgak@mail.ru

Л. Р. Селимзянова<sup>1-3</sup>, ORCID: 0000-0002-3678-7939, lilysir@mail.ru

Т. Е. Привалова<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0003-4680-2925, privalova-tatyana@yandex.ru

Д. А. Юсупова<sup>4</sup>, ORCID: 0000-0002-6822-5383, dilyara.yus1997@mail.ru

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей, Научно-клинический центр № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российской научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>3</sup> Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России; 125310, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 91

<sup>4</sup> Акционерное общество «Международный биотехнологический центр «Генериум»; 601125, Россия, Владимирская область, Петушинский район, поселок Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273

**Резюме.** Грипп является высококонтагиозной вирусной инфекцией и представляет собой серьезное бремя, особенно для детей в возрасте до 5 лет из-за повышенного риска тяжелого течения заболевания и госпитализации. Связанная с гриппом детская смертность в доковидный период регистрировалась ежегодно. Самый высокий уровень смертности регулярно регистрировался среди детей младшего возраста и особенно детей в возрасте до 6 месяцев. Доказано, что вакцинопрофилактика гриппа у детей младшего возраста безопасна и эффективна. Вакцинация против гриппа детей раннего возраста не только защищает эту уязвимую возрастную группу, но и является важным способом снижения передачи гриппа другим лицам из группы риска, а также сокращает использование медицинских услуг, включая применение антибиотиков. Иммунизация против гриппа в текущих эпидемиологических условиях особенно актуальна, поскольку в продолжающуюся пандемию COVID-19 невозможно предсказать интенсивность и сроки предстоящего сезонного подъема гриппа. Для профилактики гриппа у детей применяется любая лицензированная противогриппозная вакцина, соответствующая показаниям, однако в современных условиях приоритетом в профилактике гриппа является использование четырехвалентных вакцин, обеспечивающих развитие наиболее устойчивого иммунного ответа против ключевых штаммов вирусов гриппа. В четырехвалентные противогриппозные вакцины включены два штамма гриппа В линий Yamagata и Victoria в дополнение к штаммам гриппа А (*H1N1* и *H3N2*). Исследования показали, что иммунизация четырехвалентной вакциной, в том числе детей раннего возраста, хорошо переносится и эффективно защищает от любых циркулирующих и антигенно совпадающих штаммов вирусов гриппа. Четырехвалентная инактивированная гриппозная вакцина российского производства полного цикла для профилактики сезонного гриппа – первая в Российской Федерации квадривакцина, одобренная к применению для иммунизации от гриппа детей с 6 месяцев и беременных. Вакцина соответствует всем рекомендациям Всемирной организации здравоохранения по составу и количеству гемагглютинина штамма вируса гриппа – содержит по 15 мкг гемагглютинина вируса гриппа каждого штамма (*A(N1N1)*, *A(N3N2)*, В линия Yamagata, В линия Victoria); не содержит иммуномодуляторов, адьювантов и консервантов; соответствует критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин, принятых в Евросоюзе и Российской Федерации.

**Ключевые слова:** дети, грипп, вакцинация, четырехвалентная вакцина.

**Для цитирования:** Булгакова В. А., Селимзянова Л. Р., Привалова Т. Е., Юсупова Д. А. Вакцинопрофилактика гриппа у детей раннего возраста – обзор фактических данных // Лечашний Врач. 2022; 10 (25): 55-61. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.009

## Immunisation of young children against influenza – evidence review

Vilya A. Bulgakova<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0003-4861-0919, irvilbulgak@mail.ru

Liliya R. Selimzyanova<sup>1-3</sup>, ORCID: 0000-0002-3678-7939, lilysir@mail.ru

Tatyana E. Privalova<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0003-4680-2925, privalova-tatyana@yandex.ru

Dilyara A. Yusupova<sup>4</sup>, ORCID: 0000-0002-6822-5383, dilyara.yus1997@mail.ru

<sup>1</sup> Scientific Research Institute of Pediatrics and Child Research Institute, Scientific and Clinical Center No. 2 of the Federal State Budgetary Scientific Institution Petrovsky National Research Centre of Surgery; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

<sup>3</sup> Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 91 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125310, Russia

<sup>4</sup> International Biotechnological Center «Generium» Joint Stock Company; building 273 Zavodskaya str., Volginsky settlement, Petushinsky district, Vladimir region, 601125, Russia

**Abstract.** Influenza is a highly contagious viral infection and poses a serious burden, especially for children under 5 years of age due to an increased risk of severe illness and hospitalization. Influenza-related infant mortality during the pre-Covid period was reported annually. The highest mortality rate was regularly recorded among young children and especially children under the age of 6 months. Influenza vaccination in young children has been proven to be safe and effective. Influenza vaccination of young children not only protects this vulnerable age group, but is also an important way to reduce the transmission of influenza to others at risk, as well as reduce the use of healthcare services, including the use of antibiotics. Immunization against influenza in the current epidemiological conditions is especially relevant, since during the ongoing COVID-19 pandemic, it is impossible to predict the intensity and timing of the upcoming influenza seasonal rise. To prevent influenza in children, any licensed influenza vaccine that meets the indications is used, however, in modern conditions, the priority in influenza prevention is the use of quadrivalent vaccines that ensure the development of the most stable immune response against key strains of influenza viruses. Quadrivalent influenza vaccines include two influenza B strains of the Yamagata and Victoria B lines in addition to influenza A strains (*H1N1* and *H3N2*). Studies have shown that immunization with the quadrivalent vaccine, including in young children, is well tolerated and effectively protects against any circulating and antigenically matched strains of influenza viruses. Russian-made quadrivalent inactivated full-cycle influenza vaccine for the prevention of seasonal influenza is the first quadrivaccine in the Russian Federation approved for use in influenza immunization of children from 6 months of age and pregnant women. The vaccine complies with all World Health Organization recommendations on the composition and amount of hemagglutinin of an influenza virus strain – it contains 15 µg of influenza virus hemagglutinin of each strain (A(N1N1), A(N3N2), B line Yamagata, B line Victoria); does not contain immunomodulators, adjuvants and preservatives; meets the immunogenicity criteria for inactivated influenza vaccines adopted in the European Union and the Russian Federation.

**Keywords:** children, influenza, vaccination, quadrivalent vaccine.

**For citation:** Bulgakova V. A., Selimzyanova L. R., Privalova T. E., Yusupova D. A. Immunisation of young children against influenza – evidence review // Lechaschi Vrach. 2022; 10 (25): 55-61. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.009

**В**акцинация против гриппа (ВПГ) входит в Национальный календарь профилактических прививок РФ (утвержден Приказом Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н) [1]. В соответствии с указанным документом возможность бесплатной вакцинации против гриппа имеют лица в возрасте 6 месяцев и старше. Это прежде всего категории граждан из перечисленных групп риска, которым ВПГ уменьшает шансы заболеть:

- дети с 6 месяцев до 18 лет;
- обучающиеся в профессиональных образовательных организациях и образовательных организациях высшего образования;
- беременные;
- взрослые старше 60 лет;
- пациенты с хроническими заболеваниями;
- взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (сотрудники медицинских и образовательных организаций, транспорта, коммунальной сферы и сферы предоставления услуг); сотрудники правоохранительных органов и государственных контрольных органов в пунктах пропуска через государственную границу; работники организаций социального обслуживания и многофункциональных центров; государственные гражданские и муниципальные службы;
- подлежащие призыву на военную службу;
- в 2021 г. добавилась новая категория – переболевшие COVID-19, поскольку, по данным исследований, грипп также опасен для них, поскольку реакция иммунной системы на инфицирование его вирусом может быть критичной [2].

В доковидный период число детей, ежегодно болевших острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), регистрировалось примерно на уровне 80-120 тыс. заболеваний на 100 тыс. населения детского возраста (что в 3,3-6 раз

выше, чем у взрослых) и не имело тенденции к снижению [3]. При этом частота встречаемости зарегистрированных случаев гриппа у детей (в перерасчете на 100 тыс.) была в 1,9-2,8 раза выше, чем у всего населения. Спектр возбудителей ОРВИ был разным, обусловленным сезоном и возрастом: у дошкольников преобладали адено-, рино-, РС-, парагриппозный вирусы, у школьников – адено- и метапневмовирусы; в 25-30% случаев наблюдалось одновременное присутствие нескольких возбудителей (микст-инфекция). Вирусы гриппа доминировали у пациентов любого возраста во время эпидемического подъема этой инфекции.

К настоящему времени основной причиной заболеваемости и смертности от сезонного гриппа являются циркулирующие среди населения с конца 60-х годов прошлого столетия штаммы гриппа A(*H3N2*), за ними следуют штаммы гриппа B и штаммы A(*H1N1*). В начале 1980-х годов вирусы гриппа B разделились на две антигенно различные линии (B/Yamagata и B/Victoria) и в последние годы эти линии одновременно циркулируют по всему миру и вызывает эпидемии каждые 2-4 года [4].

Бремя гриппозной инфекции у детей раннего возраста значительно. Известно, что дети младше 5 лет, особенно младше 2 лет, и дети с определенными сопутствующими заболеваниями подвергаются повышенному риску госпитализации и осложнений [5, 6]. Около 10% госпитализированных младенцев и детей нуждаются в уходе в отделении интенсивной терапии, а некоторые даже ранее здоровые дети болеют крайне тяжело, в том числе и с летальным исходом [7, 8]. В допандемичный по COVID-19 период детская смертность, связанная с гриппом, регистрировалась ежегодно [9]. Самый высокий ее уровень регулярно регистрировался среди детей младшего возраста и особенно – в возрасте до 6 месяцев.

Поэтому повышение уровня вакцинации детей, беременных и осуществляющих уход за младенцами может снизить детскую смертность, связанную с гриппом [10].

В эпидемиологическом сезоне 2020/2021 гг., совпавшем с пандемией новой коронавирусной инфекции (НКИ), вызванной распространением вируса *SARS-CoV-2* по всему миру, заболеваемость гриппом практически не регистрировалась, что, возможно, было связано с высоким уровнем охвата вакцинацией, эпидемиологическими характеристиками респираторных вирусов во время пандемии, биологической конкуренцией между вирусами гриппа и *SARS-CoV-2*, а также строгими мерами контроля и защиты (ношение масок, дезинфекция, самоизоляция, соблюдение дистанции), направленными на предупреждение распространения инфекции [11]. Однако в завершившемся эпидсезоне 2021/2022 гг. эпидемиологическая ситуация полностью изменилась – распространение вирусов гриппа в России и мире значительно повысилось по сравнению с сезоном 2020/2021 гг. и его масштаб приблизился к уровню, наблюдавшемуся до пандемии COVID-19. В циркуляции наблюдалось абсолютное доминирование гриппа A(H3N2) и спорадическое выявление вирусов гриппа типа В и субтипа A(H1N1)pdm09. Обычно сезонный подъем заболеваемости гриппом фиксируется в декабре-январе, но в 2021 году первые случаи заболеваемости гриппом в России выявлялись лабораторно уже в августе и сентябре. Всего за два месяца осени 2021 г. ГНЦ ВБ «Вектор» полностью лабораторно подтвердил свыше 100 случаев гриппа A(H3N2) в 18 субъектах РФ. За последние 10 лет впервые была зарегистрирована вспышечная заболеваемость гриппом в столь ранние сроки [12].

Таблица

**Состав противогриппозных вакцин на сезон 2022/2023 гг. [14, адаптировано] / Influenza Vaccine Composition for the 2022-2023 Season [14, adapted]**

<b>Штаммы вируса гриппа в составе вакцины Состав четырехвалентных вакцин сезона 2022/2023 гг.</b>	
<b>Вакцины, культивируемые на куриных эмбрионах</b>	
Грипп А	A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-подобный вирус; A/Darwin/9/2021 (H3N2)-подобный вирус
Грипп В	B/Austria/1359417/2021 (линия В/Victoria)-подобный вирус; B/Phuket/3073/2013 (линия В/Yamagata)-подобный вирус
<b>Вакцины, культивируемые на клеточных линиях, или рекомбинантные вакцины</b>	
Грипп А	A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09-подобный вирус; A/Darwin/6/2021 (H3N2)-подобный вирус
Грипп В	B/Austria/1359417/2021 (линия В/Victoria)-подобный вирус; B/Phuket/3073/2013 (линия В/Yamagata)-подобный вирус
<b>Состав трехвалентных вакцин сезона 2022/2023 гг.</b>	
<b>Вакцины, культивируемые на куриных эмбрионах</b>	
Грипп А	A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-подобный вирус; A/Darwin/9/2021 (H3N2)-подобный вирус
Грипп В	B/Austria/1359417/2021-подобный вирус (линия В/Victoria)
<b>Вакцины, культивируемые на клеточных линиях, или рекомбинантные вакцины</b>	
Грипп А	A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09-подобный вирус; A/Darwin/6/2021 (H3N2)-подобный вирус
Грипп В	B/Austria/1359417/2021-подобный вирус (линия В/Victoria)

В этом году ситуация может оказаться серьезнее, так как ожидается циркуляция нового вируса гриппа подтипа A(N3N2) – A/Darwin/9/2021 и вируса типа В линии *Victoria B/Austria/1359417/2021*, раньше в популяции они не встречались, а иммунитет к ним у населения отсутствует. Кроме того, в мире продолжают циркулировать штаммы вируса гриппа, подобные тому, который вызвал пандемию в 2009–2010 годах, – A(N3N2) – A/Darwin/9/2021 (свиной грипп). Он считается одним из опасных, так как может вызывать вирусную пневмонию и довольно тяжелое течение болезни [13].

Поэтому штаммовый состав вакцин для начавшегося нового сезона 2022/2023 гг. существенно изменился – в трехвалентной вакцине заменены два штамма из трех, включенных в вакцину предыдущего сезона, в четырехвалентной – два штамма (табл.). В обновленный состав вакцин, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для стран Северного полушария, включены антигены штаммов вирусов, которые ожидаются в предстоящем эпидемическом сезоне: A(N3N2) – A/Darwin/9/2021 и В линии *Victoria B/Austria/1359417/2021*, антиген вируса A(H1N1)pdm09 – A/Victoria/2570/2019 остался неизменным [14].

Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ в сезоне 2022/2023 гг. рекомендовано достичь охвата иммунизацией против гриппа не менее 60% от численности населения страны и не менее 75% входящих в группы риска, предусмотренные Национальным календарем, что позволяет снизить заболеваемость, долю тяжелых случаев гриппа и число осложнений, связанных с этим заболеванием, что также уменьшит нагрузку на лечебную сеть в период эпидемического подъема заболеваемости [15].

Несмотря на то, что всеобщая и ежегодная вакцинация против гриппа рекомендуется всем начиная с 6 месяцев, особое внимание следует уделить охвату ю детей из групп высокого риска и уязвимых по состоянию здоровья пациентов, а также контактирующих с ними в семье и опекунов.

В состав современных вакцин против гриппа, применяемых на территории РФ для иммунизации населения, входят только фрагменты генетического материала рекомендованных ВОЗ штаммов вирусов гриппа A(N1N1), A(N3N2) и В, поэтому вакцины не могут вызвать гриппозную инфекцию. Но этих коротких участков генома вирусов достаточно, чтобы в организме человека сформировался иммунный ответ [16].

Вакцинация современными противогриппозными вакцинами безопасна и для страдающих аллергическими заболеваниями, что особенно актуально для детей, в т. ч. раннего возраста [17]. Интернациональный консенсус «Аллергия и вакцинация» (International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines, 2016), основываясь на рекомендации ведущих экспертов международных аллергологических сообществ, констатирует, что ВПГ абсолютно безопасна для имеющих указание в анамнезе на аллергию к куриному белку [18]. Предварительное аллергологическое тестирование на определение специфических IgE, а также кожное тестирование непосредственно перед вакцинацией не требуется. Единственным абсолютным противопоказанием для ее проведения является острая аллергическая реакция на предыдущее введение вакцины [18, 19].

Международные исследования подтвердили эффективность иммунизации детей раннего возраста против гриппа. Так, проведенное в Японии исследование показало, что эффективность ВПГ у детей от 6 месяцев до 6 лет составляет от 42% до 69% в зависимости от соответствия вакцинальных штаммов циркулирующим в эпидсезон вирусам; по оцен-

кам этого же исследования, вакцинопрофилактика снижает частоту госпитализаций, связанных как с гриппом типа А, так и с гриппом типа В [20].

В последние годы опубликовано несколько рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием детей от 6 месяцев до 4 лет [21-25], представивших данные о том, что ВПГ эффективна у детей младшего возраста с результатами в диапазоне от 25,6% (95% ДИ 6,8-40,6) до 87% (95% ДИ 0,0-98,0) по разным публикациям. Кроме того, многоцентровое 5-летнее исследование эффективности противогриппозных вакцин у детей в возрасте 6-35 месяцев продемонстрировало сокращение использования медицинских услуг, включая применение антибиотиков [21].

Результаты когортных исследований, проведенных странах, где действуют программы всеобщей вакцинации, включающие детей в возрасте от 6 месяцев, с целью оценки влияния специфической иммунизации на профилактику гриппа, также показывают, что эффективность ВПГ в этой возрастной группе оказывается значительной [26-28].

Обзор обсервационных исследований (несмотря на то, что к ним следует относиться с осторожностью, поскольку, учитывая характер типов исследований, существует значительный риск систематической ошибки) также демонстрирует эффективность противогриппозной вакцины у детей, в т. ч. раннего возраста [29-31].

Все исследования последних лет, проведенные в разных регионах мира, продемонстрировали относительно высокую эффективность и безопасность ВПГ детей, в том числе в возрасте до 2 лет, а также с риском тяжелого заболевания [32].

Одним из косвенных способов защиты уязвимых групп населения, таких как младенцы до 6 месяцев, люди с ослабленной иммунной системой и пожилые, является увеличение охвата детей ВПГ. Известно, что дети играют важную эпидемиологическую роль в распространении гриппа, поскольку они находятся в тесном контакте друг с другом в детских учреждениях и школах, тесно контактируют со взрослыми и пожилыми людьми в семьях, имеют недостаточно сформированные гигиенические привычки и ограниченный приобретенный иммунитет. Кроме того, дети выделяют высокие титры вируса и более длительно (10-15 дней), чем взрослые и пожилые люди, становясь «суперраспространителями» сезонных эпидемий гриппа. Показано, что программы ВПГ для детей значительно снижают заболеваемость гриппом и смертность среди пожилых, а также уровень гриппоподобных заболеваний у детей [33, 34].

Имеются убедительные доказательства того, что ВПГ детей обеспечивает косвенную защиту непривитых лиц на уровне семей и населения в целом [35]. ВПГ является важной стратегией защиты детей и всего общества, а также снижения общего бремени респираторных заболеваний, когда другие вирусы, в том числе новый коронавирус *SARS-CoV-2*, циркулируют одновременно [36]. Любая лицензированная противогриппозная вакцина, соответствующая возрасту и состоянию здоровья, может быть введена, в идеале, как можно скорее в течение сезона, без предпочтения одного продукта или состава другому [37]. Недавний отчет японского педиатрического общества, включавший сведения о 29 400 детях (9347, 4435 и 15 618 с гриппом А и В и с отрицательным результатом соответственно), показал, что в течение последних семи сезонов, непосредственно предшествовавших пандемии COVID-19, инактивированные противогриппозные вакцины были эффективны как против гриппа А, так и против гриппа В во всех возрастных группах детей, за исключением гриппа В

у детей 6-11 месяцев (возможно, из-за незрелости иммунной системы младенцев в этом возрасте, а также активной циркуляции в последние годы до текущей пандемии НКИ нескольких штаммов вируса гриппа В). В то же время эффективность иммунизации была самой высокой среди детей в возрасте 1-2 лет как при гриппе А, так и при гриппе В. Представленные в отчете данные свидетельствуют также о том, что вакцинация эффективно снижает частоту госпитализации детей от 1 года до 12 лет с гриппом А [36].

Для иммунизации населения против гриппа многие годы применяли трехвалентную вакцину, содержащую два штамма гриппа А (*H1N1* и *H3N2*) и один штамм В. Поскольку в трехвалентные противогриппозные вакцины включают штамм только одной выбранной линии вирусов гриппа В, то они могут обеспечивать ограниченный иммунитет против штаммов другой линии этого типа, следовательно, могут иметь сниженную эффективность в те сезоны, когда значительная часть эпидемии гриппозной инфекции вызывается не вошедшими в состав вакцины штаммами типа В. В четырехвалентные противогриппозные вакцины включены два штамма гриппа В линий Yamagata и Victoria В в дополнение к штаммам гриппа А (*H1N1* и *H3N2*), что позволяет обеспечить более широкую защиту [38].

В РФ в последние годы в рамках Национального календаря профилактических прививок применяли отечественные трехвалентные противогриппозные вакцины Ультрикс®, Гриппол® плюс, Совигрипп®, ФлюМ®. С 2017 г. отечественные вакцины Ультрикс®, Гриппол® плюс, Совигрипп® рекомендованы детям начиная с 6-месячного возраста, а также беременным. Вакцины для детских возрастных групп не содержат консерванта.

Поскольку эпидемическая ситуация по гриппу в последние годы характеризуется одновременной циркуляцией всех 4 штаммов вирусов гриппа (подтипов *H1N1* и *H3N2* гриппа типа А и обеих линий Yamagata и Victoria гриппа типа В), каждый из которых может вызвать заболевание, предпочтительной становится четырехвалентная (квадривалентная) вакцина, обеспечивающая большую защиту, такой препарат уже доступен для вакцинации и в РФ. В 2019 г. была зарегистрирована первая четырехвалентная инактивированная гриппозная вакцина российского производства полного цикла Ультрикс® Квадри, которая полностью соответствует рекомендациям ВОЗ и содержит по два антигена вируса гриппа типа А – подтипы *A(H1N1)* и *A(H3N2)* и типа В (линии Yamagata и линии Victoria) [39]. В состав вакцины входит 15 мкг гемагглютинина каждого штамма в одной дозе, всего в одной дозе содержится 60 мкг антигенов. Показания к применению вакцины Ультрикс® Квадри – активная ежегодная профилактическая иммунизация против сезонного гриппа детей с 6-месячного возраста, подростков и взрослых без ограничения возраста [40]. Четырехвалентная вакцина Ультрикс® Квадри стала первой в России, одобренной к применению для иммунизации от гриппа детей с 6 месяцев и беременных. Показано, что массовый переход на более эффективную четырехвалентную вакцину против гриппа экономически целесообразен [41]. Результаты РКИ, опубликованные недавно итальянскими педиатрами, показали, что иммунизация квадривалентной вакциной детей 6-35 месяцев хорошо переносится и эффективно защищает от любых циркулирующих и антигенно совпадающих штаммов вирусов гриппа: 54% (95% ДИ 37,0-6,0) и 68% (95% ДИ 45,0-81,0) соответственно [42]. Выраженные и стойкие серологические реакции, продемонстрированные в этом исследовании, включая выработку антител против

гемагглютинина, нейраминидазы и нейтрализующих анти-тел, свидетельствуют о том, что квадривалентная вакцина может обеспечивать устойчивый иммунный ответ против ключевых штаммов вирусов гриппа, вызывающих высокую заболеваемость у детей раннего возраста.

Союз педиатров России и Американская академия педиатрии рекомендуют проводить ежегодную ВПГ всех детей без медицинских противопоказаний начиная с 6-месячного возраста [37, 43].

Ультрикс Квадри, в соответствии с инструкцией используется у детей с 6 месяцев до 3 лет двукратно 0,25 мл, если ребенок не болеет гриппом.

Беременные могут получить вакцину против гриппа на любом сроке гестации, чтобы защитить себя и своих детей. Вакцинация против гриппа во время грудного вскармливания безопасна для матерей и их детей.

Таким образом, в современных эпидемиологических условиях продолжающейся пандемии и ожидания в осенние месяцы сезона подъем заболеваемости гриппом и другими ОРВИ особенно актуальной становится проведение в максимально короткие сроки ВПГ населения, а также сохранение в полном объеме плановой вакцинации детей в рамках Национального календаря прививок. Дети, которым показана вакцинация против COVID-19, могут получать ее одновременно с вакцинацией против гриппа в одно и то же посещение. ВПГ недоношенным проводится в соответствии с сезоном, когда они достигают 6-месячного возраста. Врачам, медсестрам и членам семьи, окружающим недоношенного ребенка, которому не исполнилось 6 месяцев, рекомендуется пройти вакцинацию, чтобы снизить вероятность заражения ребенка гриппом. Антитела и клеточные иммунные ответы на вакцину против гриппа у недоношенных вырабатываются в значительно более низких титрах, чем у доношенных в возрасте от 6 месяцев до 4 лет. Тем не менее исследования показали, что почти у всех младенцев формируется средний геометрический уровень титра антител  $> 1:32$  (уровень, который, как считается, коррелирует с защитой) независимо от гестационного возраста [44].

Необходимость ВПГ детей в текущих эпидемиологических условиях имеет особенно веские причины.

Во-первых, во время пандемии COVID-19 невозможно предсказать сроки и интенсивность предстоящих сезонов гриппа. Во-вторых, теоретически иммунитет к вирусам гриппа, вероятно, ослабел из-за низкой активности гриппа в 2020 году, особенно среди детей раннего возраста, которые еще не были иммунизированы или не подвергались естественному контакту с вирусом гриппа. В результате может возникнуть отсроченная или несвоевременная эпидемия гриппа, как это наблюдалось при прошлогодней эпидемии, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ). После низкой заболеваемости РСВ-инфекцией в 2020 году во время пандемии COVID-19 повсеместно в мире отмечался рост числа госпитализированных детей весной/летом 2021 года, когда меры общественного контроля были ослаблены и произошел возврат к социальной активности [45, 46]. В-третьих, недавние публикации показали, что иммунизация противогриппозной вакциной связана с уменьшением симптомов и смертности среди пациентов с COVID-19, включая детей, возможно, благодаря неспецифической активации врожденных иммунных реакций и, например, посредством такого механизма, как вирусная интерференция, вызванная вакциной, что требует дальнейшего изучения [47-49].

Для профилактики гриппа у детей применяется любая лицензированная противогриппозная вакцина, соответствующая показаниям, однако представляется целесообразным использо-

ование квадривалентных вакцин, содержащих как два штамма гриппа А, так и два штамма гриппа В. Ультрикс Квадри – первая российская четырехвалентная вакцина для профилактики сезонного гриппа, отвечающая всем рекомендациям ВОЗ по составу и количеству гемагглютинина штамма вируса гриппа [50], – содержит по 15 мкг гемагглютинина вируса гриппа каждого штамма (A/N1N1), A/N2N2), В/линия Yamagata, В/линия Victoria); не содержит адьювантов, стабилизаторов и консервантов; соответствует критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин, принятых в Евросоюзе и РФ; одобрена для применения у беременных и детей с 6 месяцев.

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

#### Литература/References

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» (Зарегистрирован 20.12.2021 № 66435)  
[Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 6, 2021 No. 1122n «On approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and the procedure for conducting preventive vaccinations» (Registered on December 20, 2021 No. 66435) (in Russ.)]
- Пищеничная Н. Ю., Карева Е. Н., Ленева И. А., и др.  
Фармакоэпидемиологическое исследование COVID-19 в Российской Федерации ЭГИДА-2020 // Терапевтический архив. 2021; 93 (11): 1306-1315. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201206  
[Pishenichnaya N. Y., Kareva E. N., Leneva I. A., et al. Pharmacoepidemiological research of COVID-19 in the Russian Federation EGIDA-2020 // Terapevicheskii arkhiv. 2021; 93 (11): 1306-1315. (in Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201206]
- Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2018 в РФ // Детские инфекции. 2019; 18 (1): 5.  
[Data on infectious and parasitic diseases for January–December 2018 in the Russian Federation. Children's infections. 2019; 18(1):5. (in Russ.)]
- Caini S., Kusznierz G., Garate V. V., et al. The epidemiological signature of influenza B virus and its B/Victoria and B/Yamagata lineages in the 21st century // PLoS One. 2019 Sep 12; 14 (9): e0222381. DOI: 10.1371/journal.pone.0222381
- Gill P. J., Ashdown H. F., Wang K., et al. Identification of children at risk of severe influenza-related complications in primary and ambulatory care: a systematic review and meta-analysis // Lancet Respir Med. 2014; (published online Dec 4.) http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70252-8
- Булгакова В. А., Поромов А. А., Грекова А. И., и др. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в группах риска // Терапевтический архив. 2017;89 (1): 62-71. DOI: 10.17116/terarkh201789162-71  
[Bulgakova V. A., Poromov A. A., Grekova A. I., et al. Pharmacoepidemiological study of the course of influenza and other acute respiratory viral infections in risk groups // Terapevicheskii arkhiv. 2017; 89 (1): 62-71 (in Russ.)  
DOI: 10.17116/terarkh201789162-71]
- Hauge S. H., de Blasio B. F., Häberg S. E., Oakley L. Influenza hospitalizations during childhood in children born preterm // Influenza Other Respir Viruses. 2022 Mar; 16 (2): 247-254. DOI: 10.1111/irv.12908
- Учайкин В. Ф., Шамшева О. В., Молочкова О. В., Булгакова В. А. Фармако-эпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/11 гг. у детей в возрасте до 18 лет // Детские инфекции. 2016; 11 (S): 9-15.  
[Uchaikin V. F., Shamsheva O. V., Molochkova O. V., Bulgakova V. A. Pharmacological and Epidemiological Study of the Course of Influenza and Other ARVI in the Season 2010/11 in Children under the Age of 18 // Children's infections. 2016; 11 (S): 9-15. (in Russ.)]

9. *Shang M., Blanton L., Brammer L., Olsen S. J., Fry A. M.* Influenza-Associated Pediatric Deaths in the United States, 2010–2016 // *Pediatrics*. 2018 Apr; 141 (4): e20172918. DOI: 10.1542/peds.2017-2918
10. *Nair H., Widdowson M. A.* Paediatric influenza vaccination: time to better protect high-risk groups? // *Lancet Respir Med*. 2015 Feb; 3 (2): 93–94. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70285-1
11. *Han X., Xu P., Wang H., Mao J., Ye Q.* Incident changes in the prevalence of respiratory virus among children during COVID-19 pandemic in Hangzhou, China // *J Infect*. 2022 Apr; 84 (4): 579–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2022.01.007
12. [https://www.rosptrebnadzor.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=19389](https://www.rosptrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=19389)
13. *Галкина С. Н., Осидак Л. В., Волошчук Л. В. и др.* Ранние поражения легких при гриппе // *Детские инфекции*. 2017; 16 (2): 13–22. [Galkina S. N., Osidak L. V., Voloshchuk L. V., et al. Early lung lesions in influenza // Children's infections. 2017;16 (2): 13-22 (in Russ.)]
14. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2022–2023 northern hemisphere influenza season. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2022-2023-northern-hemisphere-influenza-season>. Accessed 19 Sep. 2022.
15. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.07.2022 № 20 «О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидемическом сезоне 2022–2023 годов» (Зарегистрирован 22.08.2022 № 69712)
16. *Гендон Ю. З.* Вакцины и химиопрепараты для профилактики гриппа // Вопросы вирусологии. 2007; 52 (1): 4–10. [Gendon Yu. Z. Vaccines and chemotherapy drugs for the prevention of influenza // Issues of Virology. 2007; 52 (1): 4-10. (in Russ.)]
17. *Bulgakova V., Balabolkin I., Eliseeva T., Yusupova D.* Influenza vaccination of children with atopic bronchial asthma. *Allergy*. 2017. 72 (S103): 361.
18. *Dreskin S. C., Halsey N. A., Kelso J. M., et al.* International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines // *World Allergy Organ J*. 2016 Sep 16; 9 (1): 32. DOI: 10.1186/s40413-016-0120-5
19. *Echeverría-Zudaire L. A., Ortigosa-del Castillo L., Alonso-Lebrero E., et al.* Consensus document on the approach to children with allergic reactions after vaccination or allergy to vaccine components. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015 May-Jun;43 (3): 304–325. DOI: 10.1016/j.aller.2015.01.004
20. *Katayose M., Hosoya M., Haneda T., Yamaguchi H., Kawasaki Y., Sato M., Wright P. F.* The effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine in children over six consecutive influenza seasons // *Vaccine*. 2011 Feb 17; 29 (9): 1844–9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.12.049
21. *Pepin S., Dupuy M., Borja-Taboada C. F. C., et al.* Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6–35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres // *Vaccine*. 2019 Mar 22; 37 (13): 1876–1884. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.11.074
22. *Claeys C., Zaman K., Dbaibo G., et al.* Prevention of vaccine-matched and mismatched influenza in children aged 6–35 months: a multinational randomised trial across five influenza seasons // *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 May;2.(5):338–349. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30062-2
23. *Dbaibo G., Amanullah A., Claeys C., et al.* Quadrivalent Influenza Vaccine Prevents Illness and Reduces Healthcare Utilization Across Diverse Geographic Regions During Five Influenza Seasons: A Randomized Clinical Trial // *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Jan; 39 (1): e1–e10. DOI: 10.1097/INF.0000000000002504
24. *Rolfs M. A., Goswami D., Sharmin A. T., et al.* Efficacy of trivalent influenza vaccine against laboratory-confirmed influenza among young children in a randomized trial in Bangladesh // *Vaccine*. 2017 Dec 15; 35 (50): 6967–6976. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.10.074
25. *Li-Kim-Moy J. P., Yin J. K., Heron L., et al.* Influenza vaccine efficacy in young children attending childcare: A randomised controlled trial // *J Paediatr Child Health*. 2017 Jan; 53 (1): 47–54. DOI: 10.1111/jpc.13313
26. *Buchan S. A., Chung H., Campitelli M. A., et al.* Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza hospitalizations among young children during the 2010–11 to 2013–14 influenza seasons in Ontario, Canada // *PLoS One*. 2017 Nov 17; 12 (11): e0187834. DOI: 10.1371/journal.pone.0187834
27. *Blyth C. C., Macartney K. K., McRae J., et al.* Influenza Epidemiology, Vaccine Coverage and Vaccine Effectiveness in Children Admitted to Sentinel Australian Hospitals in 2017: Results from the PAEDS-FluCAN Collaboration // *Clin Infect Dis*. 2019 Mar 5; 68 (6): 940–948. DOI: 10.1093/cid/ciy597
28. *Blyth C. C., Jacoby P., Effler P. V., et al.* Effectiveness of trivalent flu vaccine in healthy young children. *Pediatrics*. 2014 May;133 (5): e1218–25. DOI: 10.1542/peds.2013-3707
29. *Simpson C. R., Lone N. I., Kavanagh K., et al.* Vaccine effectiveness of live attenuated and trivalent inactivated influenza vaccination in 2010/11 to 2015/16: the SIVE II record linkage study // *Health Technol Assess*. 2020 Dec; 24 (67): 1–66. DOI: 10.3310/hta24670
30. *Jackson M. L., Chung J. R., Jackson L. A., et al.* Influenza Vaccine Effectiveness in the United States during the 2015–2016 Season // *N Engl J Med*. 2017 Aug 10; 377 (6): 534–543. DOI: 10.1056/NEJMoa1700153
31. *Pebody R. G., Whitaker H., Ellis J., et al.* End of season influenza vaccine effectiveness in primary care in adults and children in the United Kingdom in 2018/19 // *Vaccine*. 2020 Jan 16; 38 (3): 489–497. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.10.071
32. *Bansal A., Trieu M. C., Mohn K. G. I., Cox R. J.* Safety, Immunogenicity, Efficacy and Effectiveness of Inactivated Influenza Vaccines in Healthy Pregnant Women and Children Under 5 Years: An Evidence-Based Clinical Review // *Front Immunol*. 2021 Oct 6; 12: 744774. DOI: 10.3389/fimmu.2021.744774
33. *Sugaya N., Takeuchi Y.* Mass vaccination of schoolchildren against influenza and its impact on the influenza-associated mortality rate among children in Japan // *Clin Infect Dis*. 2005 Oct 1; 1 (7): 939–47. DOI: 10.1086/432938
34. *Ghendon Y. Z., Kaira A. N., Elshina G. A.* The effect of mass influenza immunization in children on the morbidity of the unvaccinated elderly // *Epidemiol Infect*. 2006 Feb; 134 (1): 71–8. DOI: 10.1017/S0950268805005650
35. *Yin J. K., Heywood A. E., Georgousakis M., et al.* Systematic Review and Meta-analysis of Indirect Protection Afforded by Vaccinating Children Against Seasonal Influenza: Implications for Policy // *Clin Infect Dis*. 2017 Sep 1; 65 (5): 719–728. DOI: 10.1093/cid/cix420. PMID: 28475770
36. *Shinjoh M., Furuichi M., Kobayashi H., et al.* Trends in effectiveness of inactivated influenza vaccine in children by age groups in seven seasons immediately before the COVID-19 era // *Vaccine*. 2022 May 11; 40 (22): 3018–3026. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.04.033
37. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2022–2023 // *Pediatrics*. 2022 Sep 6: e2022059274. DOI: 10.1542/peds.2022-059274
38. *Ambrose C. S., Levin M. J.* The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Jan; 8 (1): 81–88. DOI: 10.4161/hv.8.1.17623
39. *Булгакова В. А., Селимзянова Л. Р., Чемакина Д. С., Привалова Т. Е.* Вакцинация против гриппа у детей – как обстоят дела в текущем сезоне // *Лечащий Врач*. 2020; (5): 54. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.58.32.010> [Bulgakova V. A., Selimzyanova L. R., Chemakina D. S., Privalova T. E. Vaccination against influenza in children – how it goes this season // Lechaschi Vrach. 2020; (5): 54. (in Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.58.32.010>]
40. Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ультрикс® Квадри. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ba510c96-6598-4619-996a-0c3d6f4ee78d&t](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ba510c96-6598-4619-996a-0c3d6f4ee78d&t) [Instructions for the medical use of the drug Ultrix® Quadri. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ba510c96-6598-4619-996a-0c3d6f4ee78d&t](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ba510c96-6598-4619-996a-0c3d6f4ee78d&t)]
41. *Усков А. А., Шипилов М. В., Тутельян А. В.* Фармакоэкономическое обоснование использования четырехвалентной вакцины против гриппа в Российской Федерации // *Инфекционные болезни*. 2020; 18 (1): 96–101. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-1-96-101. [Uskov A. A., Shipilov M. V., Tuteyan A. V. Pharmacoeconomic analysis of using a quadrivalent influenza vaccine in the Russian Federation // Infekts. bolezni (Infectious diseases). 2020; 18 (1): 96-101. (in Russ.) DOI: 10.20953/1729-9225-2020-1-96-101]

42. *Esposito S., Nauta J., Lapini G., Montomoli E., van de Witte S.* Efficacy and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children aged 6–35 months: A global, multiseasonal, controlled, randomized Phase III study // *Vaccine*. 2022 Apr 20; 40 (18): 2626–2634. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.02.088
43. Прикладные аспекты иммунопрофилактики гриппа у детей и взрослых в период пандемии COVID-19 // Педиатрическая фармакология. 2020; 17 (6): 575–576.  
[Applied features of influenza immunoprophylaxis in children and adults during covid-19 pandemic // Pediatric pharmacology. 2020; 17 (6): 575–576. (In Russ.)]
44. *Gagnier A., Pinguier D., Quach C.* Immunization of preterm infants. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11 (11): 2556–2563. DOI: 10.1080/21645515.2015.1074358
45. *Weinberger Opek M., Yeshayahu Y., Glatman-Freedman A., et al.* Delayed respiratory syncytial virus epidemic in children after relaxation of COVID-19 physical distancing measures, Ashdod, Israel, 2021 // *Euro Surveill*. 2021 Jul; 26(29): 2100706. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100706
46. *Ujiie M., Tsuzuki S., Nakamoto T., Iwamoto N.* Resurgence of Respiratory Syncytial Virus Infections during COVID-19 Pandemic, Tokyo, Japan // *Emerg Infect Dis*. 2021 Nov; 27 (11): 2969–2970. DOI: 10.3201/eid2711.211565
47. *Patwardhan A., Ohler A.* The Flu Vaccination May Have a Protective Effect on the Course of COVID-19 in the Pediatric Population: When Does Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Meet Influenza? // *Cureus*. 2021 Jan 6; 13 (1): e12533. DOI: 10.7759/cureus.12533
48. *Kowalska M., Niewiadomska E., Barański K., et al.* Association between Influenza Vaccination and Positive SARS-CoV-2 IgG and IgM Tests in the General Population of Katowice Region, Poland // *Vaccines (Basel)*. 2021 Apr 21; 9 (5): 415. DOI: 10.3390/vaccines9050415
49. *Fink G., Orlova-Fink N., Schindler T., et al.* Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil // *BMJ Evid Based Med*. 2020 Dec 11: bmjebm-2020-111549. DOI: 10.1136/bmjebm-2020-111549
50. Резолюция XX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». Педиатрическая фармакология. 2018; 15(2): 191–192.  
[Resolution of the XX Congress of Russian Pediatricians with International Participation «Actual Problems of Pediatrics». Pediatric pharmacology. 2018; 15 (2): 191–192. (In Russ.)]

#### Сведения об авторах:

**Булгакова Виля Ахтамовна**, д.м.н., заведующая отделом научно-информационного развития Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей, Научно-клинический центр № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российской научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской Национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; irvilbulgak@mail.ru

**Селимзянова Лилия Робертовна**, к.м.н., заведующая отделом стандартизации и изучения основ доказательной медицины Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей, Научно-клинический центр № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российской научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской Национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; ассистент кафедры педиатрии Академии постдипломного образования Федерального

государственного бюджетного учреждения Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России; 125310, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 91; lilyisir@mail.ru

**Привалова Татьяна Евгеньевна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; ведущий научный сотрудник отдела разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей, Научно-клинический центр № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российской научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; privalova-tatyana@yandex.ru

**Юсупова Диляра Ахметовна**; сотрудник Акционерного общества «Международный биотехнологический центр «Генериум»; 601125, Россия, Владимирская область, Петушинский район, поселок Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273; dilyara.yus1997@mail.ru

#### Information about the authors:

**Vilya A. Bulgakova**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Scientific and Information Development at the Scientific Research Institute of Pediatrics and Child Research Institute, Scientific and Clinical Center No. 2 of the Federal State Budgetary Scientific Institution Petrovsky National Research Centre of Surgery, 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; Professor of the Department of Faculty Pediatrics of the Pediatric Faculty at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; irvilbulgak@mail.ru

**Liliya R. Selimzyanova**, MD, Head of the Department of Standardization and Study of the Fundamentals of Evidence-based Medicine at the Scientific Research Institute of Pediatrics and Child Research Institute, Scientific and Clinical Center No. 2 of the Federal State Budgetary Scientific Institution Petrovsky National Research Centre of Surgery, 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics of the Pediatric Faculty at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Assistant of the Department of Pediatrics at the Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 91 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125310, Russia; lilyisir@mail.ru

**Tatyana E. Privalova**, MD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics of the Pediatric Faculty at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Leading Researcher of the Department of Development of Scientific approaches to immunization of patients with Health Disorders and Chronic Diseases at the Scientific Research Institute of Pediatrics and Child Research Institute, Scientific and Clinical Center No. 2 of the Federal State Budgetary Scientific Institution Petrovsky National Research Centre of Surgery, 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; privalova-tatyana@yandex.ru

**Dilyara A. Yusupova**, employee of the «International Biotechnological Center «Generium» Joint Stock Company; building 273 Zavodskaya str., Volginsky settlement, Petushinsky district, Vladimir region, 601125, Russia; dilyara.yus1997@mail.ru

Поступила/Received 30.09.2022

Принята в печать/Accepted 03.10.2022

# Случай синдрома множественных геномных аномалий (сочетание синдромов Элерса – Данлоса сосудистого типа и Лойеса – Дитца 2-го типа) у ребенка

А. Е. Сипягина, ORCID: 0000-0001-7728-7984, asipyagina@pedklin.ru

Л. С. Балева, ORCID: 0000-0001-9914-0123, lsbaleva@yandex.ru

Е. Н. Якушева, ORCID: 0000-0003-2528-6247, yakusheva@pedklin.ru

А. Н. Семячкина, ORCID: 0000-0002-4026-3791, asemyachkina@pedklin.ru

Е. А. Потрохова, ORCID: 0000-0001-9836-6841, potrokhova@pedklin.ru

Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2

**Резюме.** Наследственные заболевания соединительной ткани широко распространены в мире. С синдромами, входящими в эту группу заболеваний, встречаются врачи различных специальностей – педиатры, хирурги, а также узкие специалисты – кардиологи, офтальмологи и другие. В настоящее время верификация нозологической формы наследственных заболеваний соединительной ткани остается затруднительной в связи с большим разнообразием мутаций, а также выраженным клиническим полиморфизмом фенотипических проявлений заболеваний. В сообщении представлено клиническое наблюдение пациента с полигенным нарушением соединительной ткани: сочетанием аутосомно-доминантных синдромов Элерса – Данлоса и Лойеса – Дитца. В современной литературе описание сочетания двух данных синдромов у одного индивидуума нам не встретилось. При оценке клинической симптоматики установлено, что отсутствовал необходимый и достаточный комплекс фенотипических проявлений синдрома Элерса – Данлоса сосудистого типа. При наличии офтальмологической симптоматики (нарастающий буфталм), сосудистых изменений и воронкообразной деформации грудной клетки отсутствовали данные за выраженную гипермобильность суставов, высокую растяжимость кожи, изменения со стороны внутренних полых органов. Это диктовало необходимость дальнейшей верификации диагноза – проведено полногеномное сканирование с обнаружением мутации в гетерозиготном состоянии в гене *TGFB2* хромосомы 3 (экзон 5), что приводит к возникновению синдрома Лойеса – Дитца 2-го типа с выраженной извитостью артериальных сосудов, в том числе головного мозга, наличием аневризматического их расширения, с формированием кифоза, постепенным расширением и ослаблением твердой мозговой оболочки. Однако у ребенка отсутствовали такие часто наблюдаемые симптомы, как врожденный порок сердца и аневризма аорты, лицевые аномалии. Наличие одновременно двух синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования у одного пациента, вероятно, может иметь аддитивный эффект и изменять фенотипические признаки. В статье показана необходимость медико-генетического консультирования семьи и длительного мультидисциплинарного наблюдения ребенка.

**Ключевые слова:** ребенок, дисплазия соединительной ткани, синдром Элерса – Данлоса, синдром Лойеса – Дитца, генотип, молекулярно-генетическая диагностика, ген *COL3A1*, ген *TGFB2*.

**Для цитирования:** Сипягина А. Е., Балева Л. С., Якушева Е. Н., Семячкина А. Н., Потрохова Е. А. Случай синдрома множественных геномных аномалий (сочетание синдромов Элерса – Данлоса сосудистого типа и Лойеса – Дитца 2-го типа) у ребенка // Лечашний Врач. 2022; 10 (25): 62-67. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.010

## A case of multiple genomic anomalies (the combination of Ehlers – Danlos syndrome vascular type and Loeys – Dietz syndrome type 2) in a child

Alla E. Sipyagina, ORCID: 0000-0001-7728-7984, asipyagina@pedklin.ru

Larisa S. Baleva, ORCID: 0000-0001-9914-0123, lsbaleva@yandex.ru

Elena N. Yakusheva, ORCID: 0000-0003-2528-6247, yakusheva@pedklin.ru

Alla N. Semyachkina, ORCID: 0000-0002-4026-3791, asemyachkina@pedklin.ru

Elena A. Potrokhova, ORCID: 0000-0001-9836-6841, potrokhova@pedklin.ru

Separate structural subdivision of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltischev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia

**Abstract.** Hereditary connective tissue diseases are widespread in the world. There are doctors of various specialities: pediatricians, surgeons, as well as doctors of narrow specialties: cardiologists, ophthalmologists and others, which deal with syndromes, included in this group of diseases. Currently, verification of the nosological form of hereditary connective tissue diseases remains difficult, due to a large variety of mutations, as well as pronounced clinical polymorphism of phenotypic manifestations of diseases. The report presents a clinical case of a patient with polygenic connective tissue disorder: a combination of autosomal dominant Ehlers – Danlos and Loeys – Dietz syndromes. In the modern literature, we have not found a description of the combination of these two syndromes in one individual. When assessing clinical symptoms, it was found that there was no necessary and sufficient complex of phenotypic manifestations of Ehlers – Danlos syndrome, vascular type. In the presence of ophthalmological symptoms (increasing ophthalmia – buftalm), vascular changes and funnel-shaped deformity of the chest, there were no data for pronounced hypermobility of the joints, high skin extensibility, changes in the internal hollow organs. This dictated the need for further verification of the diagnosis – a full-exome scan was performed with the detection of a mutation in the heterozygous state in the *TGFB2* gene of chromosome 3 (exon 5), which leads to the appearance of Loeys – Dietz syndrome type 2 with pronounced tortuosity of arterial vessels, including cerebral, the presence of aneurysmal outgrowth, with the formation of kyphosis, with gradual expansion and weakening of the dura mater. However, the child did not have such frequently observed symptoms as congenital heart defects and aortic aneurysms, facial anomalies. The presence of two syndromes with an autosomal dominant type of inheritance in one patient at the same time can probably have an additive effect and change phenotypic signs. The article shows the need for medical and genetic counseling of the family and long-term multidisciplinary supervision of the child.

**Keywords:** child, connective tissue dysplasia, Ehlers – Danlos syndrome, Loeys – Dietz syndrome, genotype, molecular genetic diagnosis, *COL3A1* gene, *TGFB2* gene.

**For citation:** Sipyagina A. E., Baleva L. S., Yakusheva E. N., Semyachkina A. N., Potrokhova E. N. A case of multiple genomic anomalies (the combination of Ehlers – Danlos syndrome vascular type and Loeys – Dietz syndrome type 2) in a child // Lechaschi Vrach. 2022; 10 (25): 62-67. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.010

**M**оногенные формы наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) и дисплазии соединительной ткани (ДСТ) полигенно-многофакторной природы с достаточной частотой распространены в популяции (по данным разных авторов, от 26% до 80% среди всех возрастных групп и от 74% до 80% среди детей). С синдромами, входящими в эту группу заболеваний, встречаются врачи различных специальностей – педиатры, хирурги, а также узкие специалисты – кардиологи, офтальмологи и другие. Однако, несмотря на высокий уровень распространенности и наличие современных молекулярных технологий, уточнение нозологической формы ННСТ затруднено в связи с большим разнообразием мутаций, выраженным клиническим полиморфизмом фенотипических проявлений заболеваний, значительными размерами генов, кодирующих многочисленные белки соединительной ткани, редкостью мажорных мутаций и др. [1].

В настоящее время описано свыше 250 ННСТ, обусловленных мутациями в генах коллагенов и белков внеклеточного матрикса. Более 70 нозологических форм обусловлены мутациями в 30 генах коллагенов и ферментов их биосинтеза [2]. Различные мутации в одном и том же гене могут приводить к совершенно разным по клинике заболеваниям, что свя-

зано с белковой многофункциональностью. В то же время возможно развитие клинически сходных заболеваний при повреждении разных генов [1].

Характерной чертой наследственных нарушений метаболизма соединительной ткани является поражение органа зрения [3]. Мутации в 68 различных генах приводят к патологии органа зрения, которая клинически проявляется дефектами роговицы (24%), сетчатой оболочки глаза (15%), аномалией радужки (11%), эктопией/аномалией хрусталика глаза (10%) [4]. Глазные симптомы служат ранними и долгое время единственными признаками наследственной ДСТ. При наследственных ДСТ изменения органа зрения наиболее часто связаны с нарушением метаболизма кислых гликозаминогликанов [5].

В качестве примера приводим демонстрацию клинического случая наличия множественных аномалий генома у одного ребенка – сочетания сосудистого типа синдрома Элерса – Данлоса (СЭД) и синдрома Лойеса – Дитца (СЛД) 2-го типа. СЭД (syndrom Ehlers – Danlos, SED, шифр МКБ-10 – Q79.6) – гетерогенная группа наследственных нарушений соединительной ткани, ведущими проявлениями которых являются гиперрастяжимость, хрупкость кожи и гипермобильность суставов [1]. OMIM: 130000; 30010; 130050; 225400; 229200; 130060;

225410; Villefranche criteria, Beighton P. и соавт., 1998 [6-8]. СЭД сосудистого типа – это редкое наследственное аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани, возникающее в результате мутации в гене проколлагена III (*COL3A1*). Пациенты с этим синдромом склонны к разрывам артерий и полых органов. Среди всех вариантов сосудистый тип СЭД составляет примерно от 5 до 10% случаев. Сосудистые осложнения могут проявляться во всех анатомических областях, с тенденцией к поражению артерий крупного и среднего диаметра. Типичными осложнениями являются:

- диссекция позвоночных и сонных артерий на экстра- и интракраниальном уровнях;
- каротидно-кавернозная фистула;
- аневризма.

Диагноз ставится на основании больших и малых клинических критериев, может быть подтвержден лабораторно идентификацией мутации в гене *COL3A1* [7, 8].

СЛД (Loeys – Dietz) – редкое аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани, характеризующееся патологией со стороны сердечно-сосудистой системы (аневризматическое расширение и расслоение аорты и других артерий среднего и крупного калибра, генерализованная извитость артерий с проградиентным характером течения) в сочетании

с различными аномалиями опорно-двигательной системы. Около 25% пациентов имеют близких родственников с таким же диагнозом, в 75% случаев СЛД возникает *de novo* [9]. Заболевание характеризуется неблагоприятным прогнозом. Данные о средней продолжительности жизни пациентов с СЛД варьируют от 26 до 37 лет. Летальный исход обычно наступает из-за расслоения или разрыва аневризмы аорты, других артерий крупного калибра и внутричерепных кровоизлияний [9]. Генетическими причинами СЛД являются мутации в генах, кодирующих рецепторы трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  и  $\beta 2$  (*TGFBR1* и *TGFBR2*). Впоследствии было определено, что мутации в гене *SMAD3*, в генах-лигандах трансформирующих факторов роста  $\beta 2$  и  $\beta 3$  (*TGFB2* и *TGFB3*) также связаны с фенотипическими особенностями, обусловленными СЛД [9]. Таким образом, мутации во всех пяти генах демонстрируют измененную передачу сигналов трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), что фенотипически проявляется сходными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, а также черепно-лицевыми и скелетными аномалиями [9] (табл. 1).

### Клинический случай

Девочка родилась и постоянно проживает в Приморском крае. По данным родословной имеется отягощенная наследственность: по материнской линии прослеживается артериальная гипертензия, бабушка по этой же линии перенесла рак молочной железы; бабушка по отцовской линии страдала гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа.

Родители отрицают вредные воздействия в связи с профессиональной деятельностью и по месту проживания.

Из анамнеза известно, что ребенок от третьей беременности (первая закончилась рождением здоровой девочки, вторая — самопроизвольным абортом на 8-й неделе гестации). Беременность

протекала без осложнений. Роды вторые, срочные, самопроизвольные, в головном предлежании. Девочка родилась с массой тела 3940 г, длиной — 56 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 балов. Находилась на грудном вскармливании до 3 месяцев в связи с гипогалактией у матери. Психомоторное развитие по возрасту. Профилактические прививки в соответствии с Национальным календарем. Перенесенные заболевания — пневмония в 5 лет; травмы — перелом лучевой кости левой руки в 7 лет.

В шестилетнем возрасте у ребенка была диагностирована миопия, которая резко прогрессировала с нарастающим снижением остроты зрения. В дальнейшем появился экзофталм справа, который постепенно нарастал. В 10 лет присоединился экзофталм слева, отмечались головные боли. При обследовании в Приморской детской краевой клинической больнице № 1 (ПДКБ № 1) девочке провели магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Была обнаружена аневризма внутренней сонной артерии размерами  $6,5 \times 7,6$  мм. Обследована в Краевом медико-генетическом центре Владивостока, где проведено исследование кариотипа — 46XX, консультирована генетиком — хромосомная патология исключена.

При обследовании в ПДКБ № 1 обнаружено резкое повышение внутричерепного давления, установлен диагноз: «OU-миопическая болезнь, пульсирующий экзофталм, вторичная глаукома», сопутствующий — «Физиформная аневризма правой внутренней сонной артерии». Проведена трансконъюнктивальная лазерная коагуляция. Документы на оказание высокотехнологической медицинской помощи (ВМП) направлены в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца МЗ РФ», где в связи с сочетанным поражением сосудов было рекомендовано дообследование у нейрохирурга. В дальнейшем отмечалось усиление болевого синдрома (боль в глазах и резкие головные боли), который пытались купировать постоянным приемом болеутоляющих препаратов (до 6 таблеток в сутки). Медицинские документы ребенка были направлены в НИКИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева.



Рис. 1. Офтальмоскопия OD [данные получены авторами] / Ophthalmoscopy OD [data obtained by the authors]

После амбулаторного обследования офтальмологами (рис. 1) был выставлен диагноз: «Вторичная декомпенсированная глаукома». Девочку госпитализировали в офтальмологическое отделение для планового оперативного лечения.

Первым этапом хирургического лечения было проведение гониоскопии под наркозом, OS-непроникающей глубокой склерэктомии, формирование базальной колобомы. В ходе операции внутриглазное давление снизилось, размер глаза уменьшился, роговица немногого просветлела. В послеоперационном периоде исчезли головные боли, отменен прием болеутоляющих средств.

Вторым этапом через 6 месяцев в плановом порядке проведены: OD-проникающая глубокая склерэктомия, формирование базальной колобомы, гониоскопия под наркозом. После операции внутриглазное давление снизилось, размер глаза незначительно уменьшился, и роговица немногого просветлела интраоперационно в верхнем отделе. В переднюю камеру введен вискоэластик Провиск и стерильный воздух для поддержания камеры и стабилизации ириодиокристаликовой мембранны.

Далее девочка была обследована и консультирована в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко Минздрава РФ, проведена ангиография (рис. 2), в результате чего был подтвержден диагноз: «Физиформная аневризма супраклиноидального сегмента внутренней сонной артерии справа. Патология соединительной ткани»,

Таблица 1  
Типы синдрома Лойеса — Дитца [по таблице из статьи О. Е. Агранович и соавт., 2020] / Types of Loyes — Dietz syndrome [according to the table from the article O. E. Agranovich et al., 2020]

Тип синдрома	Локализация в хромосоме	Локализация в гене
Синдром Лойеса — Дитца 1-го типа	9q22.33	<i>TGFBR1</i>
Синдром Лойеса — Дитца 2-го типа	3q24.1	<i>TGFBR2</i>
Синдром Лойеса — Дитца 3-го типа	15q22.33	<i>SMAD3</i>
Синдром Лойеса — Дитца 4-го типа	1q41	<i>TGFB2</i>
Синдром Лойеса — Дитца 5-го типа	14q24.3	<i>TGFB3</i>
Синдром Лойеса — Дитца 6-го типа	нет данных	<i>SMAD2</i>

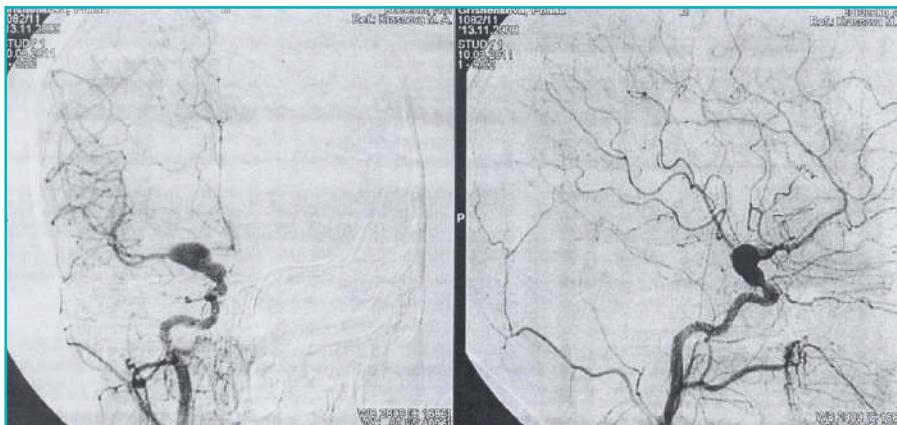


Рис. 2. Ангиография сосудов головного мозга: фузiformная аневризма супраклиноидального сегмента внутренней сонной артерии справа [данные получены авторами] / Angiography of cerebral vessels: fusiform aneurysm of the supraclinoid segment of the internal carotid artery on the right [data obtained by the authors]

оперативное лечение на тот момент показано не было, рекомендовано динамическое наблюдение. В 11 лет девочка впервые обследована в педиатрическом отделении НИКИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева. При поступлении жалобы на снижение зрения, боли в глазах, увеличение глазных яблок, головные боли, утомляемость, эмоциональную лабильность. При осмотре обращала на себя внимание воронкообразная деформация грудной клетки, повышенная подвижность коленных, локтевых и лучезапястных суставов, брахиодактилия, плоскостопие, систолический шум, короткий, с максимальной зоной выслушивания над верхушкой и нижней третью грудины.

*Status localis:* выраженный двусторонний буфталм, смешанная инъекция глазных яблок, движения глазных яблок ограничены, глазные щели не смыкаются.

По данным лабораторных обследований: общий и биохимический анализ крови, исследования уровня гормонов щитовидной железы, коагулограмма, показатели гуморального иммунитета, определение циркулирующих иммунных комплексов в крови – показатели в пределах возрастной нормы.

Учитывая, что девочка проживает в Приморском крае, где высока распространенность краевой системной сосудистой патологии (болезней Кавасаки и Такаясу), были исследованы С-реактивный белок (СРБ), клетки красной волчанки (LE-клетки) и ревмофактор – отклонений от нормы не было. Также были исследованы антитела (АТ) к цитоплазме нейтрофилов (АНСА) – 0,4 Ед (норма – до 1,0 Ед), антиядерный антиген (АНА, или

имеют нормальный ход и диаметр, расположены симметрично. Справа визуализируется веретенообразное расширение конечного отдела внутренней сонной артерии, проксимальных отделов средней и передней мозговых артерий размерами 12 × 25 мм. Слева имеется аналогичное расширение внутренней сонной артерии в области бифуркации размерами 11 × 5 мм. Магнитно-резонансный сигнал внутри сосудов однороден. Интракраниальные отделы позвоночных артерий не извивы, незначительно асимметричны. Основная артерия не изменена, делится на задние мозговые артерии. Задние соединительные артерии визуализируются четко. Глазницы имеют нормальные размеры и форму. Глазные яблоки увеличены до 40 мм в диаметре, имеют четкие ровные контуры. Стекловидное тело однородно. Зрительные нервы, ретробульбарная клетчатка, глазные мышцы – без видимых изменений. Заключение: «Буфталм. Множественные фузiformные аневризмы супраклиноидального сегмента правой внутренней сонной артерии, проксимальных отделов средней и передней мозговых артерий и фузiformное расширение супраклиноидального отдела левой внутренней сонной артерии. Повторное исследование сосудов головного мозга свидетельствует об отрицательной динамике

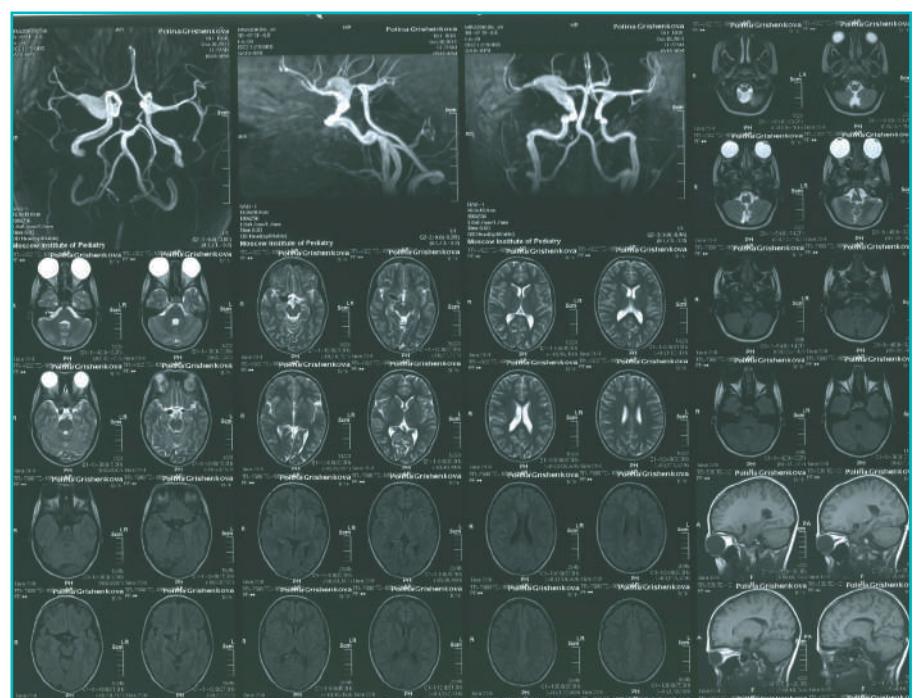


Рис. 3. МРТ головного мозга в сосудистом режиме с контрастированием [данные получены авторами] / MRI of the brain in vascular mode with contrast [data obtained by the authors]

в виде увеличения количества аневризм, нарастании буфальма».

В связи с полученными данными ребенка направили на консультацию в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой: по данным клинической картины и обследования ревматические и системные заболевания сосудов, артриты не обнаружены.

Совокупность фенотипических признаков и данные анамнеза требовали проведения дифференциального диагноза. Девочку проконсультировал генетик ОСП НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева. Дифференциальный диагноз заболеваний у ребенка проводился по двум основным линиям: патология глаз и соединительнотканная дисплазия в сочетании с заболеваниями глаз (табл. 2). Для дифференциальной диагностики проведено генетическое исследование на наличие ювенильной открытоугольной глаукомы, результат ДНК-анализа – поиск мутаций в гене *MYOC* (ответственного за развитие ювенильной глаукомы) – мутаций не обнаружено. С целью исключения гомоцистинурии проведен аминокислотный анализ мочи – содержание аминокислот в пределах нормы.

С целью верификации синдромальной патологии проведено генетическое исследование – поиск частых мутаций

в гене *PLOD1 Arg319X* и дупликации 8, 9, включая экзоны 10–16, ответственных за кифосколиотический тип СЭД, который характеризуется выраженной офтальмологической патологией, подобных мутаций не обнаружено. Для исключения синдрома Кроуэна проведена рентгенография черепа – аномалий строения черепа не выявлено, турецкое седло нормальных размеров, поперечный синус несколько углублен, умеренное повышение пальцевых вдавлений. В области глазниц – уплотнение мягких тканей, выходящих за пределы орбит. Рентгенография костей голени, кистей рук – патологии не выявлено. Костный возраст соответствует 11 годам – паспортному возрасту.

С целью исключения пороков развития внутренних органов проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, почек, щитовидной железы – патологии не выявлено.

Несмотря на результаты проведенных генетических исследований (отсутствие подтверждения при генетическом исследовании двух наиболее часто встречающихся мутаций, ответственных за кифосколиотический тип СЭД), у ребенка были выражены проявления синдрома соединительнотканной дисплазии с яркой клинической симптоматикой.

Для уточнения диагноза было проведено полное экзомное сканирование, а также поиск патогенных мутаций, ассоциированных с патологией соединительной ткани. Выявлены мутации: c.2092G>A (в гетерозиготном состоянии) в гене *COL3A1* с локализацией на хромосоме 2q31 (экзон 30). Мутации в данном гене приводят к возникновению сосудистого типа СЭД (OMIM 130050), тип наследования – аутосомно-домinantный. Ген *COL3A1* кодирует альфа-1-цепь коллагена III типа, который является одним из основных коллагенов внеклеточного матрикса и содержится, в основном, в стенке кровеносных сосудов, полых органов, в легких и коже, а также регулирует расположение и синтез в ткани фибрillлярных структур коллагена I типа.

Проведенное полноэкзомное секвенирование позволило также обнаружить мутацию c.1234G>A (в гетерозиготном состоянии) в гене *TGFB2* хромосомы 3 (экзон 5). Данная мутация расценена как вероятно патогенная. Мутации в данном гене приводят к возникновению СДЛ 2-го типа (OMIM 610168), тип наследования – аутосомно-домinantный. К сожалению, родителей ребенка обследовать не удалось.

## Заключение и выводы

Таким образом, у данного ребенка имеют место:

- синдром ДСТ ткани: наличие сосудистых аневризм;
- снижение насосной функции пещеристого тела;
- снижение окулярной дренажной функции как проявление сочетания сосудистого типа СЭД и СДЛ 2-го типа;
- ювенильная глаукома с тяжелым прогрессирующим течением на фоне сочетания синдромов ДСТ.

В доступной нам отечественной и зарубежной литературе клинического описания представленной нами сочетанной патологии не зарегистрировано. Фенотипическое сходство синдромов наследственных нарушений соединительной ткани и ДСТ, полиорганность проявлений, прогредиентность течения приводят к трудностям в диагностике и своевременной верификации диагноза. В обследовании пациента с патологией СЭД, сосудистый тип, и СДЛ 2-го типа для верификации диагноза решающую роль играет проведение полноэкзомного секвенирования.

Представленный клинический случай позволяет обогатить наши знания демонстрацией нового сочетанного

Таблица 2  
Дифференциальный диагноз заболевания у ребенка [таблица составлена авторами] / Differential diagnosis of the disease in a child [table compiled by the authors]

Патология глаз (глазных яблок, орбиты)	Системные заболевания
<p><b>Врожденная глаукома</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Наследственная</li> <li>• Внутриутробная</li> <li>• Врожденная осложненная, или ювенильная (юношеская), глаукома</li> <li>• Синдром Стерджа – Вебера</li> </ul>	<p><b>Наследственные заболевания и синдромы</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром Эларса – Данлоса VI типа (миопия, глаукома)</li> <li>• Диссегментальная дисплазия Сильвермана – Хандмакера (глаукома)</li> <li>• Синдром Гурлера. Мукополисахаридоз I типа (увеличение размера глазного яблока – мегалокорnea, пастозность, отек век)</li> <li>• Синдром Хантера. Мукополисахаридоз II типа (увеличение размера глазного яблока, новообразование сосудов на радужке)</li> <li>• Синдром Марфана (тяжелая миопия, глаукома)</li> <li>• Аномалии Петерса, Ригера I типа, Аксенфельда (глаукома)</li> <li>• Гомоцистинурия (глаукома, воронкообразная деформация грудной клетки)</li> <li>• Синдром Уайбурна – Мэйсона (аневризмы сосудов головного мозга)</li> <li>• Синдром Кроуэна (аномалии строения черепа с выступающими глазными яблоками)</li> </ul>
<p><b>Первичная глаукома</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Закрытоугольная</li> <li>• Открытоугольная</li> </ul>	<p><b>Системные сосудистые (артоартерииты) и ревматические заболевания</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Узелковый периартериит</li> <li>• Болезнь Такаясу</li> <li>• Болезнь Кавасаки</li> </ul>
<p><b>Вторичная глаукома</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• На фоне экзогенных и эндогенных воспалительных процессов</li> <li>• Травмы глаза</li> <li>• Внутриглазные опухоли</li> </ul>	<p><b>Новообразования, в т. ч. злокачественные, глазных яблок, орбиты, мозга</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ангиоматоз, нейрофиброматоз (увеличение глазных яблок, глаукома)</li> <li>• Ретинобластома</li> </ul>

фенотипа в виде представленных синдромов соединительнотканной патологии, которые имеют аддитивный эффект и меняют фенотипические признаки пациента.

Важное значение для верификации диагноза и понимания механизмов развития патологии у ребенка имеют молекулярно-генетические методы исследования его ближайших родственников (родителей, дедушек и бабушек, сибсов). Таким семьям показано медико-генетическое консультирование и длительное мультидисциплинарное наблюдение. ■

Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам ОСП-НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России, принимавшим участие в наблюдении и лечении пациентки, — Л. И. Данилычевой и П. П. Скрипцу.

Источник финансирования: работа выполнена в рамках Гос. Задания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

#### Литература/References

- Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект российских рекомендаций. 2014; 93 (5): 4-11, 13. [Hereditary and multifactorial disorders of connective tissue in children diagnostic algorithms, management tactics. Draft Russian recommendations 2014; 93 (5): 4-11, 13 [Rus.]]
- Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани // Казанский медицинский журнал. 2007; (5): 2-5. [Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Connective tissue dysplasia // Kazanskiy medicinskiy zhurnal. 2007; (5): 2-5 [Rus.]]
- Козлова С. И., Демикова Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Практика, 2007: 448 с. [Rus.]. [Kozlova S. I., Demikova N. S. Hereditary syndromes and medical and genetic counseling. M.: Praktika, 2007: 448 s. [Rus.].]
- Балева Л. С., Зотова С. А., Семячкина А. Н., Николаева Е. А., Бондаренко Н. А., Сипягина А. Е. Синдром Элерса – Данлоса у ребенка из радиационно загрязненной территории // Альманах клинической медицины. 2006; (10): 3-9. [Balova L. S., Zotova S. A., Semyachkina A. N., Nikolaeva E. A., Bondarenko N. A., Sipyagina A. E. Ehlers – Danlos syndrome in a child from a radiation-contaminated area // Almanac clinicheskoyi medicine. 2006; (10): 3-9 [Rus.].]
- Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

#### Сведения об авторах:

**Сипягина Алла Евгеньевна**, д.м.н., главный научный сотрудник отдела радиационной экопатологии детского возраста Обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2; [asipyagina@pedklin.ru](mailto:asipyagina@pedklin.ru)

**Балева Лариса Степановна**, д.м.н., профессор, заведующая отделом радиационной экопатологии детского возраста Обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2; [lsbaleva@yandex.ru](mailto:lsbaleva@yandex.ru)

**Якушева Елена Николаевна**, научный сотрудник отдела радиационной экопатологии детского возраста Обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2; [yakusheva@pedklin.ru](mailto:yakusheva@pedklin.ru)

**Семячкина Алла Николаевна**, д.м.н., главный научный сотрудник отдела клинической генетики Обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2; [asemyachkina@pedklin.ru](mailto:asemyachkina@pedklin.ru)

**Потрохова Елена Александровна**, д.м.н., профессор, заведующая педиатрическим отделением Обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2; [potrokhova@pedklin.ru](mailto:potrokhova@pedklin.ru)

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

учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2; [potrokhova@pedklin.ru](mailto:potrokhova@pedklin.ru)

#### Information about the authors:

**Alla E. Sipyagina**, Dr. of Sci. (Med.), Chief Scientific Officer of the Radioecological Department for Children at the Separate structural subdivision of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltischev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia; [asipyagina@pedklin.ru](mailto:asipyagina@pedklin.ru)

**Larisa S. Baleva**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Radioecological Department for Children of a Separate structural subdivision of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltischev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia; [lsbaleva@yandex.ru](mailto:lsbaleva@yandex.ru)

**Elena N. Yakusheva**, Scientific Officer of the Radioecological Department for Children at the Separate structural subdivision of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltischev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia; [yakusheva@pedklin.ru](mailto:yakusheva@pedklin.ru)

**Alla N. Semyachkina**, Dr. of Sci. (Med.), Chief Scientific Officer of the Department of Clinical Genetics at the Separate structural subdivision of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltischev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia; [asemyachkina@pedklin.ru](mailto:asemyachkina@pedklin.ru)

**Elena A. Potrokhova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Pediatric Department of a Separate structural subdivision of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltischev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia; [potrokhova@pedklin.ru](mailto:potrokhova@pedklin.ru)

**Поступила/Received 11.07.2022**

**Принята в печать/Accepted 09.09.2022**

# Клинический случай нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа, обусловленного гомозиготной мутацией в гене *TPP1*

А. В. Серёжкина, ORCID: 0000-0002-0283-2498, aleksandra.ykv@gmail.com

А. А. Булка, ORCID: 0000-0001-7946-7698, annvoral@rambler.ru

И. Г. Хмелевская, ORCID: 0000-0003-2621-0180, KhmIG@ya.ru

Н. С. Разинькова, ORCID: 0000-0001-7711-8865, nrazin79@ya.ru

Т. А. Миненкова, ORCID: 0000-0001-5099-4734, minenkovata@mail.ru

М. О. Бабкин, ORCID: 0000-0002-6870-8027, dr.m.babkin@gmail.com

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

**Резюме.** Нейрональные цероидные липофусцинозы – это группа заболеваний, обусловленных накоплением аутофлюоресцирующих липидосодержащих пигментов: цероида и липофусцина. Пигменты образуют внутриклеточные включения, имеющие вид криволинейных слоистых тел (иногда напоминающих отпечатки пальцев) в нейронах, скелетных мышцах, внутренних органах, лейкоцитах. Ген, ответственный за развитие заболевания, локализован на первой хромосоме в сегменте 1p32. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. В зависимости от возраста манифестации нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа подразделяют на три формы: врожденную, позднюю младенческую и юношескую. Классическая форма поздней младенческой нейрональной цероидной формы широко распространена во всем мире, но с наибольшей частотой встречается в Западной Финляндии. Обычно первые симптомы появляются в возрасте от двух до четырех лет. Манифестными симптомами являются генерализованные тонико-клонические приступы, задержка речевого развития, атаксия. По мере развития заболевания присоединяются другие типы эпилептических приступов (миоклонические, парциальные, дигалептические). Вслед за развитием эпилептических приступов возникают интеллектуальные нарушения и происходит утрата ранее приобретенных двигательных навыков. В статье описывается клинический случай нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа, диагностированного у мальчика 2017 года рождения, дебютировавшего в виде эпилептиформного синдрома. Подробно освещена динамика изменений клинических проявлений липофусциноза с момента начала проявлений в 2019 году, отражены исследования, проведенные пациенту в стационаре, с интерпретациями заключений, приведены схемы симптоматического лечения с указаниями дозового режима для каждого препарата. Рассмотрены основные особенности манифестации и прогрессирования заболевания в рамках конкретного индивидуального случая. Исходя из представленных в исследовании данных, прогноз при этом заболевании, в отсутствие заместительной терапии, неблагоприятный. Именно поэтому так важно своевременно уметь установить данный диагноз.

**Ключевые слова:** липофусциноз, нейрональный цероидный липофусциноз, нейродегенеративные заболевания, эпилепсия, клинический случай.

**Для цитирования:** Серёжкина А. В., Булка А. А., Хмелевская И. Г., Разинькова Н. С., Миненкова Т. А., Бабкин М. О. Клинический случай нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа, обусловленного гомозиготной мутацией в гене *TPP1* // Лечашний Врач. 2022; 10 (25): 68-71. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.011

## A clinical case of type 2 neuronal ceroid lipofuscinosis caused by a homozygous mutation in the *TPP1* gene

Aleksandra V. Serezhkina, ORCID: 0000-0002-0283-2498, aleksandra.ykv@gmail.com

Anna A. Bulka, ORCID: 0000-0001-7946-7698, annvoral@rambler.ru

Irina G. Khmelevskaya, ORCID: 0000-0003-2621-0180, KhmIG@ya.ru

Natalya S. Razinkova, ORCID: 0000-0001-7711-8865, nrazin79@ya.ru

Tatyana A. Minenкова, ORCID: 0000-0001-5099-4734, minenkovata@mail.ru

Maksim O. Babkin, ORCID: 0000-0002-6870-8027, dr.m.babkin@gmail.com

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

**Abstract.** Neuronal ceroid lipofuscinosis is a group of diseases caused by the accumulation of autofluorescent lipid-containing pigments: ceroid and lipofuscin. Pigments form intracellular inclusions that look like curvilinear layered bodies (sometimes resembling fingerprints) in neurons, skeletal muscles, internal organs, and leukocytes. The gene responsible for the development of the disease is localized on chromosome 1 in the 1p32 segment. The type of inheritance is autosomal recessive. Depending on the age of manifestation, type 2 NCL is divided into three forms: congenital, late infantile, and juvenile forms. The classic form of the late infantile form of the neuronal ceroid form is widespread throughout the world, but with the greatest frequency in western Finland. The first symptoms usually appear between the ages of two and four. Manifest symptoms are generalized tonic-clonic seizures, delayed speech development, ataxia. As the disease develops, other types of epileptic seizures join (myoclonic, partial, dialeptic). Following the development of epileptic seizures, intellectual disturbances develop, and there is a loss of previously acquired motor skills. The article describes a clinical case of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, diagnosed in a boy born in 2017, who debuted as an epileptiform syndrome. The dynamics of changes in the clinical manifestations of lipofuscinosis since the onset of manifestations in 2019 is highlighted in detail, studies conducted on the patient in the hospital are reflected, with interpretations of the conclusions, symptomatic treatment regimens are given with indications of the dose regimen for each drug. The main features of the manifestation and progression of type 2 neuronal ceroid lipofuscinosis were considered in the framework of a specific individual case. Based on the data presented in the study, the prognosis for this disease, in the absence of replacement therapy, is unfavorable. That is why it is so important to be able to establish this diagnosis in a timely manner.

**Keywords:** lipofuscinosis, neurodegenerative diseases, epilepsy, clinical case.

**For citation:** Serezhkina A. V., Bulko A. A., Khmelevskaya I. G., Razinkova N. S., Minenkova T. A., Babkin M. O. A clinical case of type 2 neuronal ceroid lipofuscinosis caused by a homozygous mutation in the *TPP1* gene // Lechaschi Vrach. 2022; 10 (25): 68-71. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.011

**В** структуре наследственных патологий, клинически манифестирующих в раннем детском возрасте, нейродегенеративные заболевания (НДЗ) занимают одно из лидирующих мест. Среди всех НДЗ во всем мире наиболее часто диагностируется нейрональный цероидный липофусциноз (НЦЛ). На сегодняшний день существует множество форм данной патологии – известно свыше 14 генетических вариаций. Однако чаще всего обнаруживаются 2-й, 5-й, 6-й и 7-й типы липофусциноза [1]. Все они являются относительно генетически гетерогенными.

Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа также называется классической формой и наследуется аутосомно-рецессивным путем. Мажорная мутация может возникать в нескольких генах, но в подавляющем большинстве случаев она происходит в гене *TPP1* (*CLN2*), который кодирует лизосомальную трипептидилпептидазу (ТПП). Мутация резко снижает активность данного фермента [2, 3]. Особенностью заболевания является достаточно выраженная специфическая эпилептиформная клиника, нарушение психоречевых и двигательных функций, ранняя манифестация (примерно на 2-4 году жизни), склонность к перманентному прогрессированию [4, 5]. Вследствие этого клиническая картина постоянно дополняется все более тяжелыми проявлениями, включая утрату когнитивных функций, слепоту через 2-3 года после дебюта. Летальный исход обычно наступает через несколько лет после начала заболевания. Стоит отметить, что существуют вариации с более поздней манифестацией. Этиология таких форм еще до конца не выяснена [6].

НЦЛ 2-го типа при проведении магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной томографии (КТ) характеризуется атрофическими изменениями в гемисферах коры головного мозга, причем патологический процесс в дальнейшем может быть обнаружен и в мозжечке, чаще в области червя. Кроме того, отмечаются патологические изменения перивентрикулярного вещества и базальных ганглиев. По результатам электроэнцефалографии (ЭЭГ) возможны эпилептиформные изменения [7-9].

В данной статье рассматривается клинический случай диагностированного нейронального липофусциноза 2-го типа у мальчика 2017 года рождения, проходившего лечение в Курской областной детской клинической больнице. Также представлены результаты консультационных клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

При поступлении ребенка в стационар предъявились жалобы на ежедневные эпилептические приступы в виде заведения глазных яблок вверх с сочетанием миоклонических (чаще в руках) и генерализованных тонико-клонических приступов, возникающих при пробуждении (до 30 раз в сутки), на утрату ранее приобретенных двигательных и психоречевых навыков, трепет конечностей, поперхивание, слюнотечение.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания. Роды – на 42-й неделе, воды – зеленые, вес при рождении – 3660 г, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов, рожден в асфиксии. Выписан через 10 дней после родов, на вторые сутки диагностирован ателектаз верхней доли легкого справа, получал антибиотикотерапию с положительным эффектом. Раннее развитие – без особенностей. В 3 месяца неврологом был поставлен диагноз: последствия перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС), синдром двигательных нарушений. Получал Актовегин и Пантогам с положительной динамикой.

Аллергологический и наследственный анамнезы не отягощены.

Анамнез болезни: в декабре 2019 года мальчик стал беспокойным, температура повысилась до 38 °С. После приема парацетамола появилось напряжение рук и ног, на следующий день – шаткость походки, частые моргания. Был госпитализирован в инфекционное отделение, где в ходе лечения сохранялись лихорадка, частые моргания с падениями, трепет. В связи с этим ребенок был переведен в неврологическое отделение. По данным количественной электроэнцефалографии (КЭЭГ) выявлена эпилептическая активность, была назначена вальпроевая кислота – по 1500 мг в сутки. При употреблении высокой дозы вальпроевой кислоты у мальчика развилась рвота, вследствие чего дозировку уменьшили до 1000 мг и добавили леветирацетам. На фоне указанной терапии состояние улучшилось: большие приступы стали возникать реже, но малые сохранялись, доза вальпроевой кислоты была снижена еще до 750 мг. Однако окончательной стабилизации достичь не удалось. После консультирования в поликлинике в феврале 2020 г. был назначен этосуксимид, на фоне которого приступы стали происходить значительно реже. При проведении МРТ головного мозга отмечена гипоплазия мозжечка. После выписки ребенок продолжал прием вальпроевой кислоты и леветирацетама, сохранялись трепет и падения.

Впоследствии, в августе 2019 года, вновь госпитализирован по месту жительства с похожими жалобами. Была увеличена доза леветирацетама, на фоне чего развились подергивания ног. После отмены препарата состояние ухудшилось, однако мальчик мог самостоятельно передвигаться и говорить. Была назначена гормональная терапия кортикоステроидами. При инфузионном применении стероидов приступы прекратились, однако после перевода пациента на таблетированную форму преднизолона возобновились снова.

После относительной стабилизации состояния был отменен этосуксимид, добавлен топирамат (70 мг в сутки) – с негативной динамикой, пациент перестал самостоятельно ходить, говорить, утратил контроль над тазовыми функциями. Дозу топирамата повысили до 150 мг в сутки, добавили ламотриджин (75 мг/сутки).

В ноябре 2020 года ребенок потерял сознание, был госпитализирован по месту жительства в отделение реанимации с фебрильной лихорадкой. Ламотриджин постепенно отменили, эпизоды потери сознания были ликвидированы, но появились судороги в виде вытягивания и напряжения ног и рук, тоническое напряжение мышц лица. Через несколько дней была отменена гормональная терапия, что привело к учащению приступов. Попытка введения клоназепама, по словам матери, также была неудачной. Топирамат был отменен, добавлен леветирацетам 500 мг, этосуксимид 500 мг, вальпроевая кислота 500 мг в сутки. По результатам МРТ головного мозга (ГМ) – нарастание атрофических изменений ГМ и мозжечка. Приступы сохранялись в виде морганий. При тандемной масс-спектрометрии (ТМС) патологии не обнаружено.

В январе 2021 года при проведении ТМС другой лабораторией выявлено резкое снижение активности ТПП 1. Нейронспецифическая енолаза (NSE) – 80 мкг/л (при норме – 0-6,6). Также было проведено лабораторно-генетическое обследование с полной секвестврацией генома, которое позволило обнаружить гетерозиготные мутации в гене *TPP1*, на основании чего был выставлен предварительный диагноз НЦЛ 2-го типа с предположительно рецессивным типом наследования.

На момент настоящей госпитализации ребенок принимает леветирацетам (250 мг), этосуксимид (250 мг), вальпроевую кислоту (250 мг) по 2 раза в сутки соответственно.

При объективном осмотре – состояние тяжелое, сознание не изменено, беспокоен, имеется двигательное возбуждение с усилением гиперкинезов в конечностях. Окружность головы – 42,5 см, стигмы дизэмбриогенеза (более пяти): широкая переносица, относительно короткая шея, широкое пупочное кольцо, широко поставленные соски. Со стороны черепных нервов – взор фиксирует кратковременно, за объектами не следит, движения глазных яблок – в полном объеме, зрачки без особенностей, фотопривыкание живые. Слух и зрение ориентировано нарушены по типу корковой агнозии. Рот открыт, отмечается гиперсаливация. При анализе двигательных навыков – удерживает голову, поворачивается с боку на бок, садится с помощью посторонних, на животе руки иногда выводит в опору на предплечья, становится на четвереньки. При вертикальном положении – опора на полную стопу, без перекреста, на широкую базу, преимущественно на внутренний свод стопы и носки, несколько провисает. При проведении пробы тракции за руку – ребенок группируется, подтягивает голову, пытается присесть. Множество мелких гиперкинезов в конечностях при возбуждении. Отмечается диффузная мышечная гипотония без четкой разницы сторон. Мышцы на ощупь тестовые, мышечная сила удовлетворительная. Рефлексы с сухожилий оживлены,  $S \geq D$ . Отмечаются клонусы, положительный патологический рефлекс Бабинского – спонтанный и спровоцированный с двух сторон, рефлекс автоматической походки, рефлекс Моро.

Результаты диагностики с использованием шкалы НЦЛ 2-го типа представлены в таблице.

**Результаты лабораторных исследований.** В общем анализе крови отмечено увеличение среднего объема эритроцитов (88,5 фл) и тромбоцитов (12,9 фл) с преобладанием в крови больших тромбоцитов (48,2%), тромбоцитопения ( $125 \times 10^9/\text{л}$ ), относительная нейтропения (33,1%), моноцитоз ( $14,5\%$ ,  $1,66 \times 10^9/\text{л}$ ), незначительный эозинофилез ( $0,64 \times 10^9/\text{л}$ ). В общем анализе крови через 3 дня, 07.05.2021 года, – нормохромная анемия (гемоглобин – 113 г/л, эритроциты –  $3,72 \times 10^{12}/\text{л}$ ), сниженный гематокрит (31,7%), тромбоцитопения ( $131 \times 10^9/\text{л}$ ), относительный нейтрофилез (51,5%), лимфоцитопения (34,1%), моноцитоз (11,4%,  $1,35 \times 10^9/\text{л}$ ).

При анализе кислотно-щелочного состава крови выявлено снижение парциального давления  $\text{CO}_2$  и кислорода (33,4 и 63,7 мм рт. ст. соответственно), концентрации общего гемоглобина (134 г/л), ионов хлора (112 ммоль/л), повышена фракция карбоксигемоглобина (1,2%), концентрация глутамата (6,4 ммоль/л), лактата (2,4 ммоль/л).

В биохимическом анализе крови повышены концентрации железа (33,7 мкмоль/л), уровень аспартатаминотрансферазы (50 Ед/л), снижена концентрация липазы (13,3 Ед/л).

По результатам МРТ – умеренно выраженная гипоплазия обеих гемисфер и червя мозжечка с компенсаторным расширением субарахноидального пространства заднечерепной ямки. По сравнению с предыдущими данными магнитно-резонансной диагностики – без динамики.

При проведении ЭЭГ выявлены значительные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга с выраженным акцентом на височно-теменные отделы коры. На многих этапах записи практически непрерывная эпилептиформная активность, спайк-волна частотой 3-3,5 Гц и амплитудой до 250 мкВ. Индекс эпилептиформных изменений очень высокий. В сравнении с проведенными ранее исследованиями – значительное ухудшение динамики к моменту госпитализации.

При видеокомпьютерном электроэнцефалографическом мониторинге – альфа- и сенсомоторный ритмы дезорганизованного характера, с дисритмическими явлениями. Функционально-органические изменения с акцентом на центрально-теменно-височные регионы ( $S > D$ ) в виде медленноволнового преобладания. В ходе записи бодрствования – диффузные синхронизированные и мультирегионально-акцентуированные эпилептиформные разряды комплексов пик-, даблпик-, полипик-волн, акцентуированные (чаще слева) в лобно-центрально-височных, центрально-теменно-височных, задневисочно-теменно-затылочных отделах, выраженно склонные ко вторичной билатеральной синхронизации и диффузному распространению. Индекс эпилептиформных разрядов – выше среднего, без акцента в определенном диапазоне. Отмечались миоклонусы век, миоклония век с аблансами, длительностью клинических групп разрядов в фоне от 1-8 до 12 секунд. По ходу сна картина в целом аналогичная, за исключением отсутствия

Таблица  
Шкала тяжести НЦЛ 2-го типа [таблица составлена авторами] / Severity scale for neuronal ceroid lipofuscinosis in type 2 [table compiled by the authors]

Функции	Баллы	Комментарий
Двигательные	1	Нормальная функция – 3 балла
Речь	1	Легкие нарушения – 2 балла
Зрение	2	Тяжелые нарушения – 1 балл
Судороги	1	Утрата всех функций – 0 баллов
Сумма		5

эпиприступов и наличия неэпилептических доброкачественных миоклоний. Возможны парасомнии.

На основании специфической клинической картины, данных молекулярно-генетического исследования, а также проведенных других лабораторных и инструментальных исследований ребенку был установлен диагноз: «Дегенеративное заболевание нервной системы. Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа, обусловленный гомозиготной мутацией в гене *TPP1*».

На фоне лечения была отмечена положительная динамика с резким урежением числа приступов, снижением выраженности трепора. В момент выписки ребенок самостоятельно передвигается, психоречевые функции относительно восстановлены.

## Заключение

НЦЛ в большинстве случаев протекает под маской эпилептиформных расстройств – появляются частые эпиприступы с характерной симптоматикой. Это связано с процессами атрофии на различных уровнях центральной нервной системы и выраженной лабильностью нейрональных связей. Поэтому в представленном случае у пациента при манифестации липофусциноза изначально была заподозрена эпилепсия, в связи с чем и была назначена противосудорожная терапия. Однако резистентное течение, сомнительная динамика изменения клинической картины, малоспецифичные данные МРТ и ЭЭГ не позволяли точно дифференцировать диагноз. Появившиеся в дальнейшем очевидные двигательные и психоречевые нарушения при ухудшении состояния, выраженные пирамидные и мозжечковые синдромы свидетельствовали о том, что эпилепсия может не являться основным заболеванием. После проведения молекулярно-генетического исследования был подтвержден диагноз нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа.

По данным исследований, продолжительность жизни при липофусцинозе 2-го типа обычно не превышает 2-5 лет с момента манифестации заболевания, которое быстро и необратимо прогрессирует. По этой причине крайне актуален вопрос своевременного начала лечения. У вышеописанного пациента на протяжении всего лечения использовалась только симптоматическая терапия, ядром которой были противосудорожные препараты. Симптоматический подход к лечению способен улучшить качество жизни пациентов и нивелировать или снизить тяжесть клинических проявлений, однако он не сможет остановить прогрессирование патологии.

## Выводы

Таким образом, данный клинический случай наглядно демонстрирует важность и актуальность использования молекулярно-генетического исследования при невозможности выявить явные специфические изменения, в том числе в структурах головного мозга. Некорректно поставленный диагноз эпилепсии и попытка проводить лечение резистентного к симптоматической терапии заболевания могут повлечь за собой потерю значительного количества времени и привести к резкому ухудшению прогноза у пациента при отсутствии заместительной терапии.

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

- Батышева Т. Т., Кондакова О. Б., Ахадова Л. Я. и др. Случай нейронального цероидного липофусциноза 7 типа. Вестник физиотерапии и курортологии. 2015; 21 (2): 101-102.  
[Batysheva T. T., Kondakova O. B., Akhادova L. Ya., et al. Case of neuronal ceroid lipofuscinosis type 7. Bulletin of Physiotherapy and kurortology. 2015; 21 (2): 101-102.]

2. Определение судебной коллегии по гражданским делам Верховного Суда Российской Федерации от 12.08.2019 г. по делу №29-КГ19-1 [Электронный ресурс] URL: [https://www.vsrif.ru/stor\\_pdf.php?id=1806678/](https://www.vsrif.ru/stor_pdf.php?id=1806678/).

[Determination of the Judicial Board for civil Cases of the Supreme Court of the Russian Federation dated 12.08.2019 in case No. 29-KG19-1 [Electronic resource] URL: [https://www.vsrif.ru/stor\\_pdf.php?id=1806678/](https://www.vsrif.ru/stor_pdf.php?id=1806678/)].

3. Селивёрстов Ю. А. Неврология сегодня (часть I). Обзор 71-й ежегодной встречи Американской академии неврологии // Система координат. 2019; 1: 3-10.  
[Seliverstov Y. A. Neurology today (Part I). Review of the 71st Annual Meeting of the American Academy of Neurology // The coordinate system. 2019; 1: 3-10.]

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

## Сведения об авторах:

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

**Булка Анна Александровна**, ассистент кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3; annvoral@rambler.ru

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

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

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

**Бабкин Максим Олегович**, студент 5-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3; dr.m.babkin@gmail.com

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

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

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

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

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

Maksim O. Babkin, 5th year student of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; dr.m.babkin@gmail.com

**Поступила/Received** 30.05.2022

**Принята в печать/Accepted** 09.09.2022

# Обобщение клинического опыта использования комбинированного препарата в форме крема для наружного применения в комплексной терапии больных хроническими дерматозами

Н. В. Кунгурев, ORCID: 0000-0002-4134-047X, n.kungurov@gmail.com

М. М. Кохан, ORCID: 0000-0001-6353-6644, mkokhan@yandex.ru

Ю. В. Кениксфест, ORCID: 0000-0001-8431-5664, keniksfest@mail.ru

И. А. Куклин, ORCID: 0000-0002-2340-1945, kuklin71@mail.ru

О. Г. Римар, ORCID: 0000-0001-8597-9630, k27082003@yandex.ru

Я. В. Кащеева, ORCID: 0000-0002-1974-3336, yan-kashheeva@yandex.ru

Е. И. Стукова, ORCID: 0000-0003-4580-7839, evstukova@mail.ru

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

**Резюме.** Обобщены данные терапии и клинико-лабораторного мониторинга 42 больных (22 мужчины, 20 женщин) хроническими дерматозами, сопровождавшимися пиогенной инфекцией и дефектами кожного покрова, в числе которых были 12 пациентов с атопическим дерматитом, 14 – с экземой, 7 – с пузырными дерматозами (акантолитической, вульгарной пузырчаткой, дерматитом Дюринга), а также с язвенной пиодермии. Возраст пациентов – от 18 до 74 лет. Одновременно со стандартной системной терапией в соответствии с тяжестью кожного процесса в качестве основного наружного средства использовали комбинированный препарат в виде крема. По данным бактериологических исследований этиологическими факторами развития вторичной пиодермии у большинства больных был *S. aureus* и грибы рода *Candida* и/или их сочетание. Зафиксирована высокая резистентность штаммов *S. aureus* к бензилпенициллину (20,0%), оксациллину (14,0%), тогда как к гентамицину был резистентен лишь 1 штамм из 30 (3,3%). Мониторированием указанных групп пациентов установлено достижение регресса индексов EASI, индекса тяжести пиогенных проявлений, показателя тяжести буллезных дерматозов более чем на 75,0% от исходного в период с 7-го по 14-й или 21-й день терапии, что соответствовало достижению клинической ремиссии в рамках стационарного этапа лечения. Проведенное исследование подтверждает высокую эффективность инновационного отечественного препарата в виде крема в комплексной терапии больных с хроническими рецидивирующими дерматозами со вторичными инфекционными осложнениями.

**Ключевые слова:** хронические дерматозы, пиогенная инфекция, Тетрадерм.

Для цитирования: Кунгурев Н. В., Кохан М. М., Кениксфест Ю. В., Куклин И. А., Римар О. Г., Кащеева Я. В., Стукова Е. И. Обобщение клинического опыта использования комбинированного препарата в форме крема для наружного применения в комплексной терапии больных хроническими дерматозами // Лечящий Врач. 2022; 10 (25): 72-80. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.012

## Generalization of the clinical experience of use a combined drug in the form of a cream for topical application in the complex therapy of patients with chronic dermatoses

Nikolai V. Kungurov, ORCID: 0000-0002-4134-047X, n.kungurov@gmail.com

Muza M. Kokhan, ORCID: 0000-0001-6353-6644, mkokhan@yandex.ru

Yuliya V. Keniksfest, ORCID: 0000-0001-8431-5664, keniksfest@mail.ru

Igor A. Kuklin, ORCID: 0000-0002-2340-1945, kuklin71@mail.ru

Olga G. Rimar, ORCID: 0000-0001-8597-9630, k27082003@yandex.ru

Yana V. Kashcheeva, ORCID: 0000-0002-1974-3336, yan-kashheeva@yandex.ru

Evgeniya I. Stukova, ORCID: 0000-0003-4580-7839, evstukova@mail.ru

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

**Abstract.** The data of therapy and clinical and laboratory monitoring of 42 patients with chronic dermatoses accompanied by pyogenic infection and skin defects, including: 12 patients with atopic dermatitis, 14 patients with eczema, 7 patients with vesicular dermatoses (acantholytic, vulgar pemphigus, During dermatitis), as well as patients with ulcerative pyoderma, are summarized. The age of the patients was from 18 to 74 years; men – 22, women – 20. Simultaneously with standard systemic therapy the combined drug in the form of a cream was used as the main external remedy. According to bacteriological studies, the etiological factors for the development of secondary pyoderma in most patients were *S. aureus* and fungi of the genus *Candida* and/or their combination. High resistance of *S. aureus* strains to benzylpenicillin (20.0%), oxacillin (14.0%) was recorded; whereas only 1 strain out of 30 (3.3%) was resistant to gentamicin. Monitoring of these groups of patients established regression of EASI indices, the severity index of pyogenic manifestations, the severity index of bullous dermatoses by more than 75.0% from the baseline in the period from 7 to 14 or 21 days of therapy, which corresponded to the clinical remission within the inpatient stage of treatment. The study confirms the high efficiency of the innovative domestic drug cream in the complex therapy of patients with chronic, recurrent dermatoses with secondary infectious complications.

**Keywords:** chronic dermatoses, pyogenic infection, Tetraderm cream.

**For citation:** Kungurov N. V., Kokhan M. M., Keniksfest Yu. V., Kuklin I. A., Rimar O. G., Kascheeva Ya. V., Stukova E. I. Generalization of the clinical experience of use a combined drug in the form of a cream for topical application in the complex therapy of patients with chronic dermatoses // Lechaschi Vrach. 2022; 10 (25): 72-80. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.012

**В** клинической практике дерматовенерологи наиболее часто сталкиваются со стероидчувствительными дерматозами. К данной группе дерматозов относятся заболевания кожи, объединенные рядом общих характеристик: воспалительный генез, первичная неинфекционная природа, частое наличие аутоиммунного компонента, а также высокая терапевтическая эффективность топических глюокортикоидов (ТГКС) [1, 2]. В то же время в процессе хронического рецидивирующего течения дерматозов (атопический дерматит (АтД), экзема, пузырные дерматозы и др.) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания часто формируются вторичные инфекционные осложнения, вторичные пиодермиты, требующие дополнительных терапевтических опций.

Развитию вторичного инфицирования при хронических дерматозах способствуют следующие эндогенные и экзогенные факторы:

- наличие входных ворот инфекции вследствие зуда и эскуриаций;
- наличие полостных элементов;
- нарушение трофики кожи;
- повышение pH поверхности кожи;
- иммунодефицитное состояние;
- медикаментозная иммуносупрессия (ГКС, иммунодепрессанты, цитостатики);
- снижение активности противомикробных факторов защиты кожи;
- нерациональное медикаментозное лечение;
- несоблюдение правил асептики и антисептики при обработке очагов на коже и слизистых.

Присоединение вторичной инфекции, вызванной одним или несколькими возбудителями, может наблюдаться больше чем у половины пациентов с хроническими заболеваниями кожи, а бактерии и грибы также могут быть триггерами, провоцирующими обострение хронических дерматозов [2, 3]. Подходы к терапии таких состояний предусматривают использование комбинированных наружных средств, содержащих ТГКС, antimикробные и противогрибковые компоненты [4, 5].

В течение нескольких лет в клинической практике дерматовенерологами применяется препарат крем Тетрадерм, который является инновационным. Крем Тетрадерм содержит

в своем составе не только ТГКС – мометазона фуроат, эффективный местный ГКС с высоким профилем безопасности (поскольку в его молекуле отсутствует атом фтора), гентамицин, обладающий широким спектром антибактериального действия, эконазол, оказывающий фунгицидное и бактерицидное действие, но и декспантенол, способствующий регенерации кожных покровов.

Появились публикации, характеризующие препарат Тетрадерм в качестве эффективного наружного средства для лечения осложненных форм АтД, при микст-инфекциях, хронических дерматозах, терапии микробной экземы, лечении ирритантных и аллергических дерматитов области вульвы, а также при дисгидрозе и дисгидрозиформных дерматозах [6-9]. Обоснование применения данного препарата содержится в «Проекте рекомендаций по тактике ведения пациентов с дерматозами сочетанной этиологии, пациентов с вторично-инфицированными состояниями в дерматовенерологии и после косметических манипуляций» [10]. Обобщающие современные научные данные об инфекционной и грибковой патологии кожи, фармакологические параметры составляющих препарат Тетрадерм ингредиентов представлены в пособии для врачей А. Ю. Сергеева и В. Ю. Сергеева [11]. Несмотря на позитивный опыт применения препарата Тетрадерм, отмеченный в указанных публикациях, дальнейшее обобщение опыта использования данного средства представляется рациональным.

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 42 больных хроническими дерматозами и другими заболеваниями, сопровождавшимися пиогенной инфекцией и дефектами кожи (табл.).

## Клинические методы мониторинга

1. EASI (Eczema Area and Severity Index) определялся по стандартной методике, в нескольких локализациях процесса с учетом интенсивности симптомов заболевания [12].

2. ОТП – общая тяжесть пузырного дерматоза. При определении тяжести заболевания использовалась бальная оценка выраженности симптомов (от 0 до 10 баллов): гиперемия, отечность, образование пузырей на коже, образование пузырей на слизистой, эрозии на коже, эрозии на слизистой, болезненность в местах высыпаний, нарушение сна. Общая тяжесть

Таблица

Исходные демографические и клинические характеристики больных [таблица составлена авторами] / Initial demographic and clinical characteristics of patients [table compiled by the authors]

Характеристика пациентов	АтД, вторичная пиодермия	Экзема микробная	Пузырные дерматозы	Хроническая язвенная пиодермия	Другие дерматозы и заболевания
Число больных	12	14	7	4	5
Пол (м/ж)	5/7	6/8	4/3	4/0	3/2
Возраст, лет	29,9 ± 4,3 18-44	34,1 ± 3,7 21-47	60,5 ± 6,7 48-74	35,4 ± 4,9 24-37	33,6 ± 6,7
Средний показатель индекса тяжести заболевания до начала лечения, баллы	EASI 32,7 ± 4,8 12,5-65,0	EASI 18,7 ± 6,5; 12,0-52,0	ОТП 30,3 ± 6,8 21-64,0	—	—
Средний индекс определения тяжести пиогенных проявлений, баллы	ИОТПП 13,6 ± 3,8 9,0-19,0	ИОТПП 12,9 ± 2,7 8,0-17,0	ИОТПП 16,1 ± 4,0 9,0-19,0	—	—

пузырного дерматоза (ОТП) определялась как сумма баллов отдельных симптомов.

3. ИОТПП – индекс оценки тяжести пиогенных проявлений. Индекс ИОТПП вычисляли путем балльной оценки выраженности локальных и общих симптомов вторичной пиодермии (ВП), что представлено в Патенте на промышленный образец № 92857 от 16.04.2015 г. [13].

Подсчет индексов EASI и ИОТПП, показателя ОТП проводится до начала лечения и в его процессе (3-й, 5-й, 7-й, 14-й, 21-й дни терапии).

Пациенты получали стандартную системную терапию в соответствии с тяжестью кожного процесса, предусмотренную актуальными нозологическими Стандартами оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» и соответствующими Клиническими рекомендациями, в качестве основного наружного средства использовали крем Тетрадерм.

Для мониторирования клинических данных была использована оригинальная Индивидуальная карта наблюдения пациента (ИКНП), где фиксировались анамнестические, клинико-лабораторные данные, показатели влияния дерматологического заболевания на качество жизни (ДЗЖ) в динамике лечения, возникшие нежелательные явления.

Бактериологические исследования проводились по стандартной методике: посевы производились на питательные среды с последующим инкубированием материала в течение 24 часов при температуре 37 °C; идентификацию выросших суточных культур проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии по технологии MALDI-TOF MS (BioMerieux, VITEK MS, France). Определение чувствительности идентифицированных возбудителей к основным классам антимикробных препаратов проводилось с использованием карт для идентификации антибактериальной резистентности, проводимой на аппарате VITEK 2 Compact (BioMerieux, France).

Первичные фактические данные были сформированы в виде таблиц, проведена статистическая обработка данных с использованием методов описательной статистики.

## Результаты исследования

### Терапия больных АтД

Все пациенты с АтД (n = 12) имели длительный анамнез заболевания от 7 до 19 лет, указывали на частое (несколько раз в год) формирование пиогенных осложнений. Среди всех больных 8 (67,0%) имели среднетяжелые проявления заболевания с индексом EASI от 12 до 20 баллов, а у 4 паци-

ентов процесс носил распространенный тяжелый характер, а индекс EASI составлял от 20 до 65 баллов. Проявления АтД носили смешанный характер, когда фоновая инфильтрация и лихенификация кожи сочетались с гиперемией, отечностью, иногда с мокнущием в отдельных типичных локализациях на коже шеи, груди и предплечий. У части больных с наиболее тяжелыми распространенными высыпаниями отмечалась выраженная застойная гиперемия, инфильтрация кожи, грубая лихенификация, следы скальпированных расчесов. Средний показатель индекса EASI у больных АтД составил 32,7 ± 4,8 балла (от 12,5 до 65,0 баллов). У всех больных АтД на момент начала терапии имелись проявления вторичной пиогенной инфекции, клинически характеризовавшиеся наличием пустулизации, гнойных корочек, болезненностью кожи, у части пациентов наблюдались признаки нарушения общего состояния. Средний показатель ИОТПП до начала лечения составил 13,6 ± 3,8, минимальное/максимальное значение – 9,0/19,0 баллов.

Исследования показали, что наиболее часто выделяемым микроорганизмом был *S. aureus* – у 10 из 11 обследованных пациентов (90,1%). В монокультуре *S. aureus* был выявлен у 5 из 10 больных (50%). *Streptococcus pyogenes* определен у 3 больных, только у 1 пациента в монокультуре и у 2 больных в сочетании со *S. aureus* (27,2%). У 1 пациента *S. aureus* сочетался с *Escherichia coli*. Обильный рост возбудителя *S. aureus* зарегистрирован у 4 пациентов (44,4%) из числа обследованных. При бактериологическом обследовании на грибковую флору у 2 больных АтД установлено наличие грибов *Candida* (*Candida glabrata* и *Candida kruzei*), в обоих случаях в сочетании со *S. aureus*. Таким образом, исследования установили, что у 50% обследованных взрослых больных АтД микрофлора очагов носит смешанный микробный характер, у 2 пациентов (18,2%) имеет микробногрибковую природу.

До начала лечения средний показатель индекса EASI составил в целом по группе больных АтД 32,7 ± 4,8 балла, а разброс показателя EASI – от 12,5 до 65 баллов. Средний индекс ИОТПП у больных АтД был 13,6 ± 3,8 с разбросом от 9,0 до 19,0 баллов. Клинические наблюдения и показатели объективизированных индексов тяжести свидетельствуют о том, что все пациенты с АтД и ВП, участвовавшие в исследовании, были в состоянии обострения среднетяжелого и тяжелого течения процесса.

На рис. 1 показана динамика изменения средних значений индексов EASI и ИОТПП (баллы) у больных АтД и ВП в процессе проведения терапии.

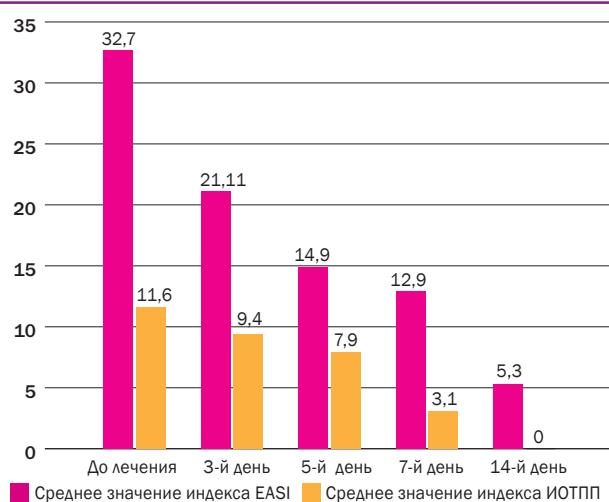


Рис. 1. Динамика регресса индексов EASI и ИОТПП в процессе проведения терапии у больных АтД и ВП [данные получены авторами] / Dynamics of regression of EASI and IOTPP during the therapy in patients with AtD and secondary pyoderma [data obtained by the authors]

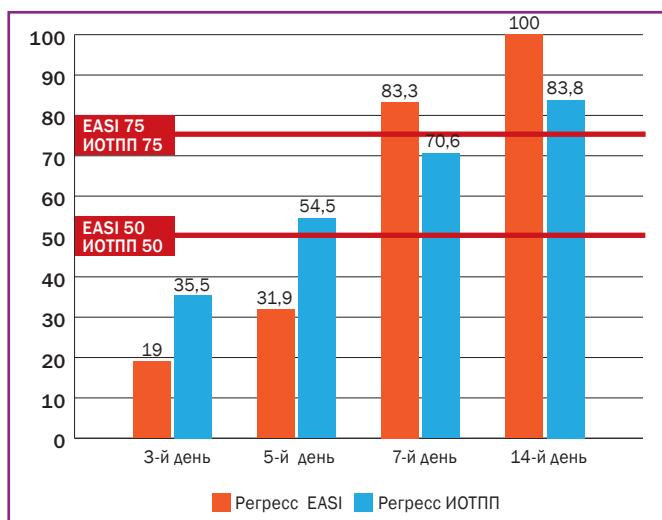


Рис. 2. Регресс показателей EASI и ИОТПП (%) в динамике лечения с использованием препарата Тетрадерм в сравнении с уровнем достижения 50% и 75% регресса относительно исходного [данные получены авторами] / Regression of EASI and IOTPP indicators (%) in the dynamics of treatment using Tetraderm in comparison with 50% and 75% of the regression level compared to the baseline [data obtained by the authors]

Наблюдения показали, что у больных АтД после трехдневной терапии среднее значение индекса EASI уменьшалось с 32,7 до 21,1 балла, продолжало снижаться в течение первой недели лечения и на 7-й день терапии фиксировалось на среднем значении 12,9 балла, а через 14 дней терапии индекс EASI был 5,3 балла.

Динамика ИОТПП также продемонстрировала выраженное снижение с 11,6 балла до начала лечения до 7,9 балла на 7-й день терапии. ИОТПП полностью регрессировал к 14-му дню лечения у всех пациентов. В ходе лечения уже на 2-3 день отмечалось объективное уменьшение гиперемии и отечности

кожи в очагах АтД и ВП, снижалось количество пиогенных элементов, чувство зуда и болезненности кожи.

На рис. 2 представлены данные по динамике изменения изученных показателей с достижением регресса (в процентах от исходных значений).

Исследования показали, что снижение индекса EASI более чем на 50% от исходного значения происходило на 5-й день лечения, а EASI 75, соответствовавший наступлению клинической ремиссии, достигался между 7-м и 14-м днями лечения, когда регресс EASI достигал 83,8% от начального показателя. Индекс ИОТПП значительно снижался на 83,3% от исходного к 7-му дню терапии, а на 14-й день полностью регрессировал у всех пациентов (100%).

Учитывая, что все больные АтД имели среднетяжелое и тяжелое течение процесса, получали комплексное лечение в стационаре, достижение высокой эффективности терапии с наружным применением препарата Тетрадерм в короткие сроки (до 14 дней) свидетельствует о рациональности применения данного средства в госпитальном режиме лечения, ограниченном, как правило, стандартным пребыванием на койке в пределах 14–16 дней.

Клинический пример представлен на рис. 3

#### Терапия больных микробной экземой

Под наблюдением находились 14 больных с микробной экземой (МЭ). У всех пациентов процесс носил среднетяжелый и тяжелый характер с показателями EASI до начала лечения от 12 до 52 баллов, в среднем по группе индекс составил  $18,7 \pm 6,5$  балла.

Все пациенты с МЭ имели длительный анамнез заболевания от 3 до 17, указывали на возникновение обострений от 1 до 3 раз в год. Все больные МЭ демонстрировали среднетяжелые и тяжелые проявления, процесс носил многоочаговый характер.



Рис. 3. Больной А., 20 лет. Диагноз: АтД, взрослая фаза, диффузный, эритематозно-сквамозная с лихенификацией форма, непрерывно рецидивирующее течение, стадия обострения. ВП. А – до лечения. Б – тот же больной после 14-дневного курса терапии с использованием крема Тетрадерм [данные получены авторами] / Patient A., 20 years old. Diagnosis: AtD, adult phase, diffuse, erythematous-squamous form with lichenification, continuously relapsing course, exacerbation stage. Secondary pyoderma. A – before treatment. B – the same patient after a 14-day course of therapy with Tetraderm cream [data obtained by the authors]

## Актуальная тема

Кожные манифестации в очагах имели полиморфный характер, сочетавший наличие отечности, гиперемии кожи, явлений мокнущия, пустулизации и импетигинизации в очагах; гнойных и серозно-гнойных корок.

При бактериологическом исследовании у большинства пациентов (64,3%) с МЭ был выявлен *S. aureus*, в монокультуре он определялся у 7 из 9 больных (50%) из числа обследованных, при этом обширный рост был зафиксирован в 5 случаях (55,6%). У 2 больных *S. aureus* сочетался с другими возбудителями: в одном случае с *E. faecalis*, у другого пациента было выявлено сочетание *S. aureus* со *Str. pyogenes* и со *S. capitis*.

При исследовании на наличие грибковой флоры обнаружена монокультура *C. albicans*, а также сочетание *C. parapsilosis* и *Str. pyogenes*, то есть микробно-грибковая ассоциация была определена у 2 больных (14,3%).

Всем больным проводилась системная терапия в соответствии с Клиническими рекомендациями, в качестве наружного средства использовали крем Тетрадерм, при выраженных гнойных поражениях пациентам проводились процедуры очищения очагов от гнойных корок, обработка гнойных эрозий антисептическими растворами.

В динамике терапии у больных МЭ исчисляли индексы EASI и ИОТПП на 3-й, 5-й, 7-й и 14-й день от начала терапии (рис. 4).

Наблюдения показали, что у больных МЭ после трехдневной терапии среднее значение индекса EASI уменьшалось с 18,7 до 11,5 балла, продолжало снижаться в течение первой недели лечения и на 7-й день терапии фиксировалось на среднем значении 2,3 балла, а через 14 дней терапии индекс EASI был 1,2 балла.

ИОТПП также имел выраженную динамику с 12,9 балла до начала лечения до 3,7 балла на 7-й день терапии. ИОТПП полностью регрессировал к 14-му дню лечения у всех пациентов.

В ходе лечения уже на 2-3 день отмечалось объективное уменьшение гиперемии и отечности кожи в очагах МЭ, снижалось количество пиогенных элементов, гнойных корок, чувство зуда и болезненности кожи. На рис. 5 представлены данные о динамике изменения изученных показателей с достижением регресса в % от исходных значений.

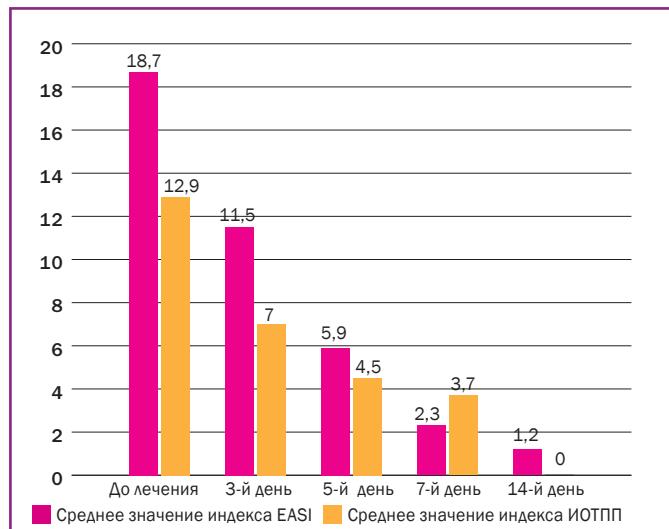


Рис. 4. Динамика регресса индексов EASI и ИОТПП в процессе проведения терапии у больных МЭ [данные получены авторами] / Dynamics of regression of EASI and IOTPP indices during the therapy in patients with MEb [data obtained by the authors]

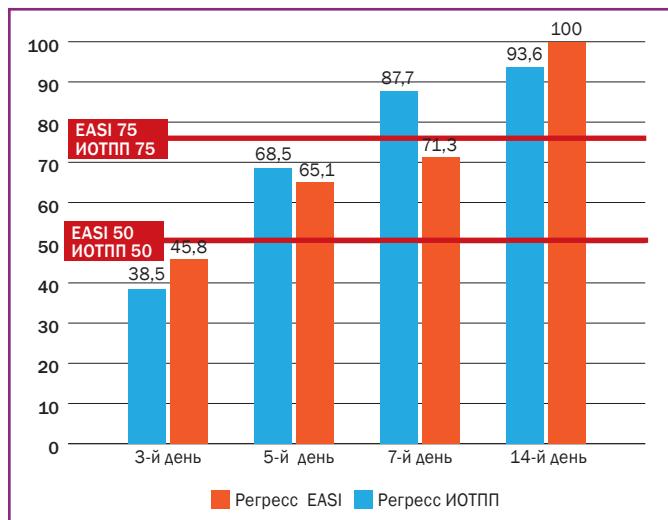


Рис. 5. Регресс показателей EASI и ИОТПП (%) в динамике лечения с использованием препарата Тетрадерм в сравнении с уровнем достижения 50% и 75% уровня регресса по сравнению с исходным [данные получены авторами] / Regression of EASI and IOTPP indicators (%) in the dynamics of treatment using Tetraderm in comparison with the 50% and 75% of the regression level compared to the baseline [data obtained by the authors]

Исследования показали, что на 5-й день лечения снижение индекса EASI зафиксировано на 68,5% от исходного. На 7-й день терапии индекс EASI уменьшился на 87,7%. К 14-му дню терапии регресс EASI достигал 93,6% от исходного, что соответствовало практически чистой коже.

Значимое снижение ИОТПП отмечалось уже на 3-й день лечения – 45,8% от такового до начала терапии, на 65,1% – на 5-й день и на 71,3% – на 7-й день терапии. На 14-й день лечения пиогенные проявления практически полностью проходили с регрессом индекса на 100%.



Рис. 6. Больная Л., 52 года. Диагноз: МЭ кожи голеней. А – до начала лечения. Б – та же больная после 10 дней терапии с использованием крема Тетрадерм [данные получены авторами] / Patient L., 52 years old. Diagnosis: EM of the skin of the legs. A – before treatment. B – the same patient after 10 days of therapy with Tetraderm cream [data obtained by the authors]

Пациенты с МЭ, получавшие комплексную терапию с наружным применением крема Тетрадерм, демонстрировали полное разрешение кожного процесса с 7-го по 14-й день лечения, что также укладывалось в сроки госпитального режима терапии.

Клинический пример представлен на рис. 6.

#### Терапия больных пузырными дерматозами

Из числа больных с пузырными дерматозами (ПД) у 5 пациентов диагностирована вульгарная пузырчатка, у 1 больного – герпетiformный дерматит Дюринга, осложненный ВП, у 1 пациента – буллезный пемфигоид.

Все пациенты с ПД имели длительный анамнез заболевания от 3 до 10 лет, указывали на значимое (от 2 до 5) число обострений процесса, у всех в анамнезе были указания на возникновение пиогенных осложнений. Среди всех больных у троих процесс носил среднетяжелый характер с наличием высыпаний на коже и слизистой оболочке ротовой полости, показатель ОТП составлял от 20 до 40 баллов; у 4 больных процесс был более распространенный, с обширными эрозиями, нарушением общего состояния, ОТП достигала более 40 баллов.

У всех пациентов с ПД имелись признаки вторичного инфицирования кожных манифестаций. Проведенное бактериологическое исследование показало, что у всех больных определялся в очагах *S. aureus* – в 100% случаев, однако в монокультуре этот возбудитель идентифицирован лишь у 2 пациентов (28,4%). У 5 больных *S. aureus* обнаруживался в сочетании с другими возбудителями: *Str. pyogenes* (14,2%), грибами – *C. albicans* (14,2%), *C. guilliermondii* (14,2%), а у 2 больных одновременно в посевах присутствовали как *S. aureus*, *K. pneumonia* и *C. albicans*, так и *S. aureus*, *K. pneumonia* и *C. guilliermondii*. Таким образом, у больных ПД видовой состав был разнообразным и у большинства пациентов состоял из 2 или 3 возбудителей.

Учитывая распространенность и тяжесть клинических проявлений ПД, всем больным проводилась системная терапия по показаниям в соответствии со стандартами.

Помимо крема Тетрадерм пациентам проводились процедуры вскрытия пузырей, очищения эрозий и язв от гнойного

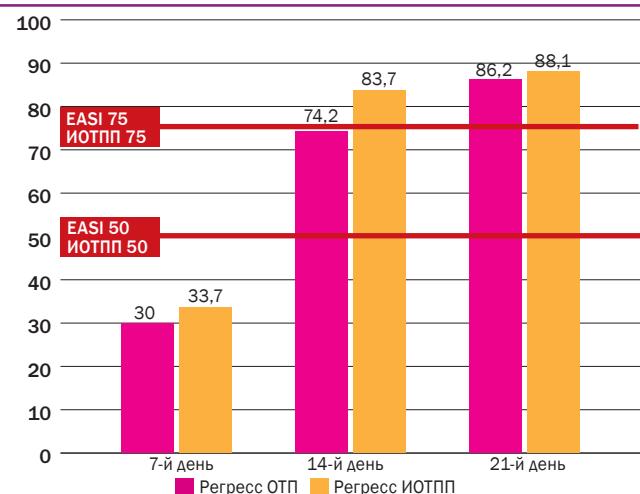


Рис. 8. Регресс показателей ОТП и ИОТП (%) в динамике лечения с использованием препарата Тетрадерм в сравнении с достижением 50% и 75% уровня регресса относительно исходного [данные получены авторами] / Regression of OTP and IOTPP indicators (%) in the dynamics of treatment using Tetraderm in comparison with the 50% and 75% of the regression level compared to the baseline [data obtained by the authors]

отделяемого и корок, обработка гнойных эрозий антисептическими растворами.

В динамике терапии у больных ПД рассчитывали индексы ОТП и ИОТП на 7-й, 14-й и 21-й дни терапии (рис. 7).

После 7-дневного лечения симптомы ПД значимо уменьшались: ОТП – до 21,3 балла, а ИОТП – до 12,6 балла. После 14 дней терапии средний показатель ОТП снижался с 30,3 до 7,9 балла (на 74% от исходного), ИОТП уменьшался с 19 до 3,1 балла.

Динамика стабилизации и разрешения кожного процесса носила стойкий позитивный характер.

Исследования показали, что до 7-го дня комплексной терапии наблюдался регресс индексов ОТП и ИОТП (на 30,0 и 33,7%) при клинической стабилизации процесса, его улучшении и снижении симптомов ВП (рис. 8). Показатели регресса симптомов к 14-му дню лечения (ОТП – на 74,2% и ИОТП – на 83,7%) свидетельствовали о достижении клинической ремиссии, которая далее консолидировалась

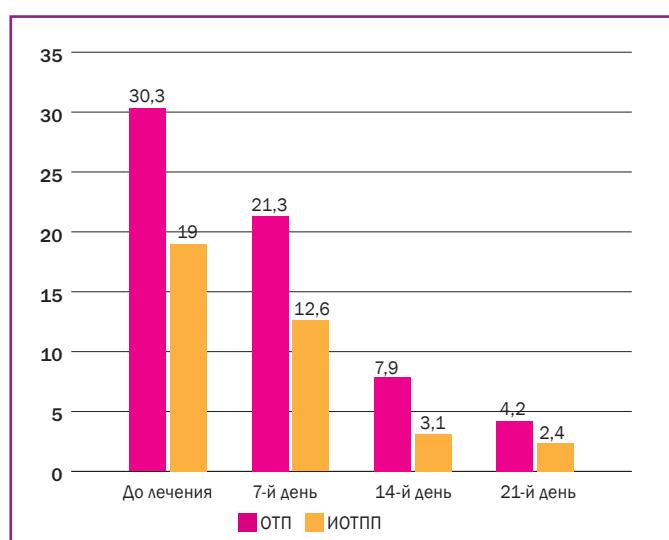


Рис. 7. Динамика регресса симптомов ОТП и ИОТП в процессе лечения [данные получены авторами] / Dynamics of regression of symptoms of OTP and IOTPP during the course of treatment [data obtained by the authors]



Рис. 9. Больная З., 63 года. Диагноз: истинная акантолитическая (вульгарная) пузырчатка до (А) и после 14 дней комплексной терапии (Б) [данные получены авторами] / Patient Z., 63 years old. Diagnosis: True acantholytic (vulgar) pemphigus before (A) and after 14 days of complex therapy (B) [data obtained by the authors]



Рис. 10. Больной А., 26 лет. Диагноз: ВП, тяжелое течение. До лечения (А) и после 21 дня комплексной терапии с использованием крема Тетрадерм (Б) [данные получены авторами] / Patient A., 26 years old. Diagnosis: CAP, severe course, secondary pyoderma. Before treatment (A) and after 21 days of complex therapy using Tetraderm cream (Б) [data obtained by the authors]



Рис. 11. Больной К., 69 лет. Диагноз: хроническая язвенная пиодермия. А – до лечения, Б – тот же больной, после комплексной терапии с применением препарата Тетрадерм в течение 21 дня [данные получены авторами] / Patient K., 69 years old. Diagnosis: Chronic ulcerative pyoderma. A – before treatment, Б – the same patient, after complex therapy with Tetraderm for 21 days [data obtained by the authors]



Рис. 12. Больной Р., 71 г. Диагноз: герпетiformный дерматит Дюринга, дебют, торpidное течение, осложненный вторичной инфекцией. А – до лечения; Б – после комплексной терапии с применением препарата Тетрадерм в течение 15 дней [данные получены авторами] / Patient R., aged 71. Diagnosis: Düring's dermatitis herpetiformis, onset, torpid course, complicated by a secondary infection. А – before treatment; Б – after complex therapy with Tetraderm for 15 days [data obtained by the authors]



Рис. 13. Больной Т., 32 лет. Диагноз: острая кожная красная волчанка распространенная. А – до лечения, Б – после комплексной терапии с наружным использованием крема Тетрадерм в течение 21 дня [данные получены авторами] / Patient T., 32 years old. Diagnosis: Acute cutaneous lupus erythematosus widespread. А – before treatment, Б – after complex therapy with external use of Tetraderm cream for 21 days [data obtained by the authors]

к 21-му дню терапии (ОТП – регресс на 86,2%, а ИОТПП – на 88,1% от исходного).

Клинические примеры представлены на рис. 9-13.

Под нашим наблюдением находились 4 пациента с язвенной пиодермии, которая развилась в двух случаях после травм; еще в одном – на фоне варикозной болезни; у одной больной – на фоне инфекции В-20. Бактериологические исследования выявили у всех пациентов из очага поражения обильный рост *S. aureus*. Длительность комплексной терапии с наружным использованием крема Тетрадерм у всех пациентов с язвенной пиодермии составляла от 7 до 21 дня.

### Изучение чувствительности к антибиотикам пневмококков, выделенных с кожи у больных дерматозами и ВП

Обобщение спектра штаммов микроорганизмов показало, что в подавляющем большинстве таковым являлся *S. aureus* во всех подгруппах пациентов.

Исследования зафиксировали высокую, максимальную резистентность штаммов *S. aureus* к бензилпенициллину (у 6 из 30 штаммов), оксациллину (у 4 из 30 штаммов), число резистентных штаммов к остальным антибиотикам было небольшим. Интересно, что к гентамицину был резистентен лишь 1 штамм из 30 (3,3%). Все штаммы, резистентные к окса-

циллину, демонстрировали резистентность к бензилпенициллину, только 1 из штаммов был резистентен одновременно к бензилпенициллину, оксациллину и антибиотикам из других групп: эритромицину (макролиды), клиндамицину (линкозамиды). Соотношение чувствительных штаммов *S. aureus* (S) и резистентных (R) к широко применяемым в клинической практике антибиотикам показано на рис. 14.

Индивидуальный анализ данных не выявил достоверных различий в параметрах «чувствительность/резистентность» протестированных штаммов *S. aureus*. Проведенные исследования подтверждают высокую активность гентамицина в отношении основного возбудителя ВП.

### Переносимость терапии и нежелательные явления

Клиническое мониторирование больных в процессе лечения предусматривало фиксацию нежелательных явлений (НЯ), связанных с наружным лечением: усиление зуда, гиперемии в процессе лечения, развитие вирусной инфекции кожи, формирование атрофии кожи, гипертрихоза. Перечисленных и других НЯ в процессе использования крема Тетрадерм зафиксировано не было.

При опросе пациентов установлено, что все они отмечали «отличную» (66,7%) и «хорошую» (33,3%) переносимость

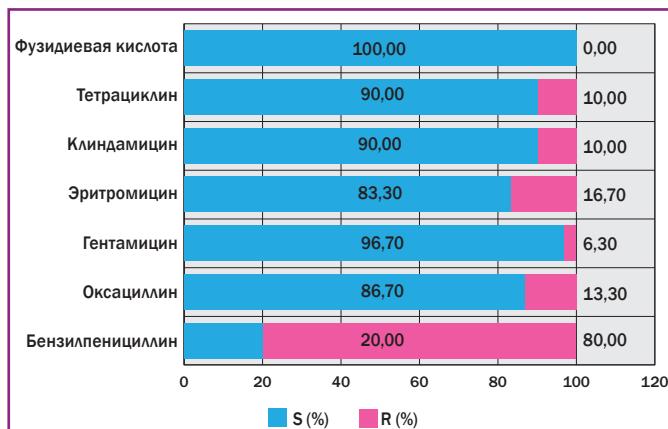


Рис. 14. Соотношение изученных штаммов *S. aureus*, резистентных и чувствительных к антибиотикам, широко применяемым в клинической практике [данные получены авторами] / The ratio of the studied *S. aureus* strains resistant and sensitive to antibiotics widely used in clinical practice [data obtained by the authors]

наружного применения крема Тетрадерм вне зависимости от сроков использования препарата.

## Заключение

У больных АтД снижение индекса EASI более чем на 50% от исходного происходило на 5-й день лечения, а EASI 75 наблюдалось между 7-м и 14-м днем лечения, когда регресс EASI достигал 83,8% от начального показателя. Индекс ИОТПП снижался на 83,3% от исходного к 7-му дню терапии, а на 14-й день – на 100%.

Учитывая, что все больные АтД имели среднетяжелое и тяжелое течение процесса, получали комплексное лечение в стационаре, достижение высокой эффективности терапии с наружным применением препарата Тетрадерм в короткие сроки (до 14 дней) свидетельствует о рациональности применения данного средства на госпитальном этапе лечения, ограниченном, как правило, стандартным пребыванием на койке в пределах 14–16 дней.

У больных МЭ среднее значение индекса EASI уменьшалось с 18,7 до 11,1 балла в первую неделю лечения и до 1,2 балла – через 14 дней терапии. Индекс ИОТПП опускался с 12,9 балла до полного регресса к 14-му дню лечения. Уже на 7-й день терапии индекс EASI уменьшился на 87,7%, а на 14-й день ВП практически полностью проходили с регрессом индекса на 100%.

Пациенты с МЭ, получавшие комплексную терапию с наружным применением крема Тетрадерм, демонстрировали полное разрешение кожного процесса с 7-го по 14-й день лечения, что также укладывалось в сроки госпитального режима терапии.

У больных ПД после 14 дней терапии отмечался регресс симптомов ОТП на 74,2% и индекса ИОТПП на 83,7%, что свидетельствовало о достижении клинической ремиссии, которая далее консолидировалась к 21-му дню терапии. У всех пациентов с хронической язвенной пиодермии при проведении комплексного лечения и наружном применении крема Тетрадерм в течение 7–21 дня достигнуто значительное клиническое улучшение.

Бактериологические исследования зафиксировали максимальную резистентность штаммов *S. aureus* к бензил-

пенициллину (у 6 из 30 штаммов), оксациллину (у 4 из 30 штаммов), к остальным антибиотикам число резистентных штаммов было небольшим. Интересно, что к гентамицину был резистентен лишь 1 штамм из 30 (3,3%). Проведенные исследования подтверждают высокую активность гентамицина в отношении основного возбудителя ВП, что было продемонстрировано в клинической практике в ходе нашего мониторинга.

## Переносимость терапии и нежелательные явления

Клиническое мониторирование больных в процессе лечения не выявило НЯ, связанных с наружным лечением кремом Тетрадерм.

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Кочергин Н. Г., Кочергин С. Н. Алгоритмы наружной глюкокортикоидной терапии воспалительных дерматозов // Клиническая дерматология и венерология. 2009; 4: 64–68.  
[Kochergin N. G., Kochergin S. N. Algorithms of external glucocorticoid therapy of inflammatory dermatoses // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2009; 4: 64–68.]
2. Комрехова Л. П. Диагностика и рациональная терапия дерматозов сочетанной этиологии // Consilium medicum. Дерматология. 2010; 4: 6–11.  
[Kotrekhova L. P. Diagnostics and rational therapy of dermatoses of combined etiology // Consilium medicum. Dermatologiya. 2010; 4: 6–11.]
3. Кеникесфест Ю. В., Кохан М. М., Стукова Е. И. Анализ ретроспективных данных результатов микробиологического обследования больных атопическим дерматитом // Consilium Medicum. Дерматология. 2016; 1: 14–19.  
[Kenikesfest Y. V., Kokhan M. M., Stukova E. I. An analysis of historical data, the results of microbiological studies of patients with atopic dermatitis // Consilium medicum. Dermatologiya. 2016; 1: 14–19.]
4. Yamany T., Schwartz R. A. Infectious eczematoid dermatitis: a comprehensive review // JEADV 2015; 29: 203–208.
5. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015; Болезни кожи. Инфекции передаваемые половым путем / (под ред. Кубановой А. А.). 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.  
[Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015; Skin diseases. Sexually transmitted infections / (ed. Kubanova A. A.). 5th ed., reprint. and additional M.: Business Express, 2016. 768 p.]
6. Перламутров Ю. Н., Ольховская К. Б., Ляпон А. О. и др. Новый шаг к лекарственному контролю атопического дерматита // Клиническая дерматология и венерология. 2019; 18(3):302–308.  
[Perlmutrov Yu. N., Olkhovskaya K. B., Lyapon A. O., et al. A new step towards drug control of atopic dermatitis // Clinical dermatology and venereology. 2019; 18 (3): 302–308.]
7. Невозинская З. А., Мильдзихова Д. Р., Корсунская И. М. Микстинфекция при хронических дерматозах: проблема и пути решения // Клиническая дерматология и венерология. 2019; 18 (2): 158–161.  
[Nevozinskaya Z. A., Mil'dzikhova D. R., Korsunskaya I. M. Mixed infection in chronic dermatoses: a problem and solutions // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2019; 18 (2): 158–161.]
8. Тлиш М. М., Кузнецова Т. Г., Наатыж Ж. Ю. и др. Микробная экзема: возможности коррекции на современном этапе // Вестник дерматологии и венерологии. 2018; 94 (4): 60–67.  
[Tlish M. M., Kuznetsova T. G., Naatyzh Zh. Yu., et al. Microbial eczema: possibilities of correction at the present stage // Vestnik of Dermatology and Venereology. 2018; 94 (4): 60–67.]

## Актуальная тема

9. Дворянкова Е. В., Невозинская З. А., Корсунская И. М. Дерматологические аспекты зуда вульвы в постменопаузе // Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 50-52.  
[Dvoryankova E. V., Nevozinskaya Z. A., Korsunskaya I. M. Dermatological aspects of itching of the vulva in postmenopause // Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 50-52.]
10. Круглова Л. С., Львов А. Н., Разнатовский К. И. и др. Экспертный совет. Проект рекомендаций по тактике ведения пациентов с дерматозами сочетанной этиологии, пациентов с вторично-инфицированными состояниями в дерматовенерологии и после косметологических манипуляций // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 110-120.  
[Kruglova L. S., Lvov A. N., Raznatovsky K. I., et al. Expert advice. Draft recommendations on the tactics of management of patients with dermatoses of combined etiology, patients with secondary-infected conditions in dermatovenerology and after cosmetic manipulations // Kremlin medicine. Clinical Bulletin. 2020; 2: 110-120.]
11. Сергеев А. Ю., Сергеев В. Ю. Молекулярные основы и доказательный опыт комбинированной терапии инфекционно-воспалительных дерматозов. Пособие для врачей. М.: Национальная академия микологии, 2018. 112 с. ISBN 978-5-901578-29-2.  
<https://www.twirpx.club/file/3048744/>  
[Sergeev A. Yu., Sergeev V. Yu. Molecular foundations and evidence-based experience of combined therapy of infectious and inflammatory dermatoses. Manual for doctors. M.: National Academy of Mycology, 2018. 112 p.]
12. Hanifin J. M., Thurston M., Omoto M., Cherill R., Tofte S. J., Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis // EASI Evaluator Group. Exp Dermatol. 2001; 10 (1): 11-18.
13. Схема вычисления индекса тяжести пиогенных проявлений у больных дерматозами: патент на промышленный образец № 92857. Российская Федерация: МПКО 19-07 / Стукова Е.И., Кениксфест Ю.В., Кохан М.М.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «УрНИИДВиИ» Минздрава России № 2014502295; заявл. 11.06.14; опубл. 16.04.15, Бюл. №4. 2 с.  
[Scheme for calculating the severity index of pyogenic manifestations in patients with dermatoses: patent for industrial design № 92857. Russian Federation: MPKO 19-07 / Stukova E. I., Keniksfest Yu. V., Kokhan M. M.; applicant and patent holder FGBU «UrNIIDViI» of the Ministry of Health of Russia № 2014502295; application 11.06.14; publ. 16.04.15, Bul. №4. 2 p.]

### Сведения об авторах:

**Кунгуров Николай Васильевич**, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, директор Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; n.kungurov@gmail.com

**Кохан Муза Михайловна**, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая научным клиническим отделом дерматологии Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; mkokhan@yandex.ru

**Кениксфест Юлия Владимировна**, д.м.н., доцент, заведующий отделением хронических дерматозов для взрослых Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; keniksfest@mail.ru

**Куклин Игорь Александрович**, д.м.н., доцент, старший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; kuklin71@mail.ru

**Римар Ольга Генриховна**, младший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; k27082003@yandex.ru

**Кашеева Яна Викторовна**, к.м.н., заведующая отделением дерматовенерологии Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; yan-kashheeva@yandex.ru

**Стукова Евгения Игоревна**, к.м.н., дерматовенеролог отделения хронических дерматозов для взрослых Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; evstukova@mail.ru

### Information about the authors:

**Nikolai V. Kungurov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russia, Director of the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; n.kungurov@gmail.com

**Muza M. Kokhan**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russia, Head of Scientific Clinical Department of Dermatology at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; mkokhan@yandex.ru

**Yuliya V. Keniksfest**, Dr. of Sci. (Med.), Associate professor, Head of the Department of Chronic Dermatoses for Adults at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; keniksfest@mail.ru

**Igor A. Kuklin**, Dr. of Sci. (Med.), Associate professor, Senior Researcher of the Scientific Clinical Department of Dermatology at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; kuklin71@mail.ru

**Olga G. Rimar**, Junior Researcher of the Scientific Experimental Laboratory Department at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; k27082003@yandex.ru

**Yana V. Kashcheeva**, MD, Head of the Department of Dermatovenereology at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; yan-kashheeva@yandex.ru

**Evgeniya I. Stukova**, MD, Dermatovenerologist, Department of Chronic Dermatoses for Adults at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; evstukova@mail.ru

Поступила/Received 04.10.2022

Принята в печать/Accepted 06.10.2022

# Исследование отношения и участия населения в диспансеризации и выполнение программы диспансеризации в системе здравоохранения

В. Ф. Левшин, ORCID: 0000-0001-6400-3591, lev@ronc.ru

Н. И. Слепченко, ORCID: 0000-0003-4167-5189, ninarussa@rambler.ru

Н. И. Рыжова, ORCID: 0000-0002-4224-6303, 1124415@mail.ru

Л. А. Савлучинская, blood-research@yandex.ru

Л. Г. Соленова, ORCID: 0000-0002-4443-8376, lsolenova@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24

**Резюме.** Цель настоящего медико-социального исследования состояла в изучении информированности, отношения и участия населения в профосмотрах и диспансеризации, анализе реальной практики и результатов проведения диспансеризации. С мая 2020 по январь 2022 года проведен целевой опрос 461 взрослого москвича 18-79 лет (средний возраст выборки – 45 лет), из них 284 (61,6%) женщины и 177 (38,4%) мужчин. Анкетирование с применением унифицированного и структурированного опросника происходило путем индивидуального и анонимного интервьюирования. Обрабатывали данные методами дескриптивной статистики и однофакторного дисперсионного анализа. О целях диспансеризации и профосмотров в исследуемой выборке ничего не знали или имели неверные представления 33,2% (95% ДИ 28,8-37,6) респондентов. Большинство, а именно 65,5% (95% ДИ 61,07-69,9), имели ограниченные или недостаточные знания, относительно достаточные знания были только у 1,3% (95% ДИ 0,25-2,35) респондентов. О мерах и методах профилактики злокачественных опухолей с научно доказанной эффективностью 40,6% (95% ДИ 36,03-45,07) опрошенных не знали ничего, и только 19,1% (95% ДИ 15,44-22,76) имели относительно достаточные знания. Достаточную мотивацию и готовность к прохождению диспансеризации продемонстрировали менее половины респондентов – 43,8% (95% ДИ 39,18-48,42). Большинство проходивших диспансеризацию получили в той или иной степени неполный комплекс исследований и мероприятий, показанных для такого осмотра. Чаще всего не выполняются анкетирование, антропометрия с измерением индекса массы тела, анализ кала на скрытую кровь, осмотр на выявление визуальных и иных локализаций онкологических заболеваний и индивидуальное профилактическое консультирование. Большинство респондентов никогда не проходили диспансеризацию или получили в той или иной степени неполный комплекс исследований и мероприятий, показанных для нее. Такая неполноценная диспансеризация дает малый эффект, а то и не имеет его. Названы основные причины неэффективного внедрения диспансеризации и предложены подходы к развитию и совершенствованию ее программы в системе здравоохранения.

**Ключевые слова:** профилактика, скрининг, диспансеризация, медико-санитарная грамотность населения, проведение и эффективность диспансеризации.

Для цитирования: Левшин В. Ф., Слепченко Н. И., Рыжова Н. И., Савлучинская Л. А., Соленова Л. Г. Исследование отношения и участия населения в диспансеризации и выполнение программы диспансеризации в системе здравоохранения // Лечебный Врач. 2022; 10 (25): 81-87. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.013

## Study of the attitude and participation of the population in the preventive and screening examinations and implementation of these examinations in the health care system

Vladimir F. Levshin, ORCID: 0000-0001-6400-3591, lev@ronc.ru

Nina I. Slepchenko, ORCID: 0000-0003-4167-5189, ninarussa@rambler.ru

Natalya I. Ryzhova, ORCID: 0000-0002-4224-6303, 1124415@mail.ru

Lyudmila A. Savluchinskaya, blood-research@yandex.ru

Lidiya G. Solenova, ORCID: 0000-0002-4443-8376, lsolenova@mail.ru

Federal State Budgetary Institution N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

**Abstract.** The purpose of this medical and social research is to study the knowledge, attitude and participation of the population in the preventive and screening examinations and to analyze the real practice and results of the programme of preventive examinations. For the period from May 2020 to January 2022, the special survey of 461 adults of Moscow residents aged 18-79 years was conducted. The median sample age was 45 years. The number of women in the study sample was 284 (61.6%), men – 177 (38.4%). The survey using a unified and structured questionnaire was conducted through individual and anonymous interviews. Statistical processing of data was carried out by methods of descriptive statistics and one-factor analysis of variance. 33.2% (95% CI 28.8-37.6) of respondents in the study sample did not know or had misconceptions about the purposes of preventive and screening examinations. The majority, 65.5% (95% CI 61.07-69.9), had limited or insufficient knowledge, with only 1.3% (95% CI 0.25-2.35) of respondents having relatively sufficient knowledge. 40.6% (95% CI 36.03-45.07) of the respondents knew nothing about the scientifically proven measures and methods for cancer prevention and only 19.1% (95% CI 15.44-22.76) had relatively sufficient knowledge. Less than half of the respondents, 43.8% (95% CI 39.18-48.42). Had sufficient motivation and readiness to undergo preventive examinations. Most of the persons who underwent medical examinations received an incomplete set of studies and measures indicated for preventive examination. Most often, questionnaires, measurement of body mass index, analysis of feces for occult blood, examination for the detection of visual and other localizations of oncological diseases and individual preventive counseling are not performed. The majority of respondents either never underwent the preventive examination or received an incomplete set of studies and measures indicated for preventive medical examination. Such inadequate implementation of the preventive survey program for population has a small effect, or even the absence of it. The main reasons for the ineffective introduction of preventive examination are named and approaches to the development and improvement of the preventive examination program. in the health care system are proposed.

**Keywords:** prevention, medical examination, screening, health literacy of the population, primary health care.

**For citation:** Levshin V. F., Slepchenko N. I., Ryzhova N. I., Savluchinskaya L. A., Solenova L. G. Study of the attitude and participation of the population in the preventive and screening examinations and implementation of these examinations in the health care system // Lechasi Vrach. 2022; 10 (25): 81-87. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.013

**В** отечественной системе здравоохранения основной технологией профилактической медицины являются регулярные профосмотры и диспансеризация, позволяющие наиболее эффективно внедрять современные, научно обоснованные меры и методы профилактики хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Диспансеризация всего населения страны в рамках медицинского страхования была внедрена в систему здравоохранения в 2013 г. На основании опыта первых лет внедрения диспансеризации в 2019 г. Минздравом России был утвержден усовершенствованный порядок проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения [1].

По данным Минздрава, в 2021 г. диспансеризацию прошли 50 миллионов человек. Однако внедрение методов профилактики, активная и своевременная выявляемость основных ХНИЗ, сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований (ЗНО) остаются низкими и значительно различаются между субъектами РФ [2].

Внедрение и эффективное применение методов профилактики и ранней диагностики ХНИЗ зависят от разных факторов (социальных, медицинских, образовательных и других), определяющих отношение к диспансеризации и профилактическим осмотрам как населения, так и медицинских работников и их готовность к выполнению соответствующих правил и обследований. Исследование и учет этих факторов позволяют разработать меры, повышающие готовность населения и врачей к прохождению диспансеризации и увеличению ее эффективности.

Цель настоящего медико-социального исследования состоит в изучении информированности, отношения и участия населения в профосмотрах и диспансеризации, анализе реальной практики и результатов проведения диспансеризации и выделении причин недостаточной эффективности работы программ диспансеризации.

### Материал и методы исследования

Проведено обсервационное медико-социальное исследование с целевым опросом выборки взрослого населения Москвы. Набор респондентов проводился в основном среди родственников, друзей, знакомых и соседей пяти исполнителей исследования. К участию в нем приглашались взрослые 18-79 лет, постоянно проживающие в Москве, находящиеся на обязательном или добровольном медицинском страховании и не являющиеся медицинскими работниками. Всем им предварительно объяснили цель исследования, характер и анонимность опроса и при согласии назначали удобное время и место опроса. Всего опрос был предложен 480 респондентам, по разным причинам отказались или не смогли участвовать в исследовании 19 (4%) человек.

Основной метод исследования – персональное формализованное интервьюирование с применением унифицированного и структурированного опросника, который включал вопросы относительно следующих персональных характеристик: пол, возраст, образование, занятость, медицинский анамнез, знание о целях и методах профилактических осмотров и диспансеризации, отношение к ним и участие в них, знания в отношении возможности и мерах профилактики, в частности ЗНО.

Опросник включал 21 вопрос. Большинство вопросов имели от 3 до 5 вариантов ответов, предлагаемых на выбор. К некоторым вопросам и ответам были предусмотрены дополнительные уточняющие вопросы. Опрос велся путем индивидуального интервьюирования как при личной встрече, так и по телефону, с предварительной договоренностью с респондентом об удобной для него форме опроса, месте встречи, дне и времени проведения интервью. Интервьюирование проводилось по единому опроснику пятью исполнителями исследования, предварительно обученными и подготовленными касательно методики и правил интервьюирования. Оценка ответов на вопросы

относительно тех или иных знаний проводилась по 4 уровням информированности:

- 1) не знает;
- 2) неверные знания;
- 3) ограниченные знания;
- 4) относительно достаточный уровень знаний.

Статистическая обработка данных проводилась методами дескриптивной статистики и однофакторного дисперсионного анализа. При статистическом анализе возрастные группы были укрупнены до трех: менее 30 лет, 30-49 лет, 50 и более лет. Категориальные переменные описаны в виде относительных частот (%) с доверительным интервалом (ДИ) 95%. Оценка достоверности разницы определенных статистических показателей проводилась путем расчета показателей относительного риска (ОР) и отношения шансов (ОШ), t-критерия Стьюдента для независимых выборок и вероятности ошибки (p).

С мая 2020 по январь 2022 года проведен целевой опрос 461 взрослого москвича. В табл. 1 представлен возрастно-половой состав обследованной выборки со средним возрастом 45 лет. Число женщин в исследуемой выборке составило 284 (61,6%), мужчин было 177 (38,4%). Статистический анализ различных характеристик обследуемых лиц и расчет большинства показателей проводились по укрупненным возрастным подгруппам, представленным в табл. 2. В табл. 3 и 4 представлены данные о составе исследуемой выборки по образовательному уровню и характеру занятости.

## Результаты

При анализе результатов опроса рассчитывались число и процент респондентов, выбравших различные ответы на конкретные вопросы. Ниже представлены данные анализа результатов опроса по отдельным вопросам.

*Что вы знаете о профилактических осмотрах и диспансеризации?*

- Ничего не знаю: 56 чел. (12,1%).
- Знаю, для чего их проводят: 363 (78,7%).
- Знаю, как их проводят: 312 (67,7%).

Из 363 ответивших, что знают «для чего проводят диспансеризацию», на уточняющий вопрос: «Что вы знаете о том, для чего проводят диспансеризацию?» – 55 (15,1%) дали неверные ответы, 302 (83,2%) имели ограниченные знания (назвали только 1-2 цели диспансеризации) и 6 (1,7%) имели относительно достаточную осведомленность (назвали 3 и более целей диспансеризации). Таким образом, из всех

Таблица 1  
Возрастно-половой состав исследуемой выборки [таблица составлена авторами] / Age-sex composition of the studied sample [table compiled by the authors]

Возраст, лет	Число респондентов: n (%)	Разделение по полу	
		Мужчины	Женщины
18-29	80 (17,4%)	37 (20,9%)	43 (15,1%)
30-39	88 (19,1%)	42 (23,7%)	46 (16,2%)
40-49	100 (21,7%)	43 (24,3%)	57 (20,1%)
50-59	80 (17,4%)	28 (15,8%)	52 (18,3%)
60-69	54 (11,7%)	10 (5,6%)	44 (15,5%)
70-79	59 (12,8%)	17 (9,6%)	42 (14,8%)
<b>Все</b>	<b>461 (100%)</b>	<b>177 (100%)</b>	<b>284 (100%)</b>

Таблица 2  
Возрастно-половой состав исследуемой выборки [таблица составлена авторами] / Age-sex composition of the study sample [table compiled by the authors]

Пол	Возраст, лет			Все
	< 30	30-49	≥ 50 лет	
Мужчины	37 (20,9%)	85 (48,0%)	55 (31,1%)	177 (100%)
Женщины	43 (15,1%)	103 (36,3%)	138 (48,6%)	284 (100%)
<b>Оба пола</b>	<b>80 (17,4%)</b>	<b>188 (40,8%)</b>	<b>193 (41,9%)</b>	<b>461 (100%)</b>

Таблица 3  
Образование респондентов исследуемой выборки [таблица составлена авторами] / Composition of the sample by educational level [table compiled by the authors]

Образование	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Оба пола, n (%)
Высшее	107 (60,5%)	183 (66,5%)	290 (64,2%)
Неоконченное высшее	18 (10,2%)	26 (9,5%)	44 (9,7%)
Среднее	21 (11,9%)	30 (10,9%)	51 (11,3%)
Среднее специальное	31 (17,5%)	36 (13,1%)	67 (14,8%)
<b>Все</b>	<b>177 (100%)</b>	<b>275 (100%)</b>	<b>452 (100%)</b>

Таблица 4  
Занятость респондентов исследуемой выборки [таблица составлена авторами] / Employment of persons of the study sample [table compiled by the authors]

Занятость	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Оба пола, n (%)
Работающий	131 (74,0%)	178 (62,7%)	309 (67,0%)
Неработающий	33 (18,6%)	91 (32,0%)	124 (26,9%)
Обучающийся	13 (7,3%)	15 (5,3%)	28 (6,1%)
<b>Все</b>	<b>177 (100%)</b>	<b>284 (100%)</b>	<b>461 (100%)</b>

респондентов исследуемой выборки (461) о целях диспансеризации (для чего она проводится) не смогли ответить или дали неправильные ответы (то есть не знали) 153 человека, или 33,2% (95% ДИ 28,8-37,6). Большинство респондентов – 302 человека, или 65,5% (95% ДИ 61,07-69,9), имели ограниченные или недостаточные знания. Относительно достаточные знания показали только 6 человек, или 1,3% (95% ДИ 0,25-2,35). Процент не знавших, для чего проводят диспансеризацию, был статистически значимо выше среди респондентов со средним и средним специальным образованием (118), чем с высшим и неоконченным высшим образованием (334), соответственно 36,4% и 24,3%, ОШ – 1,8 (95% ДИ 1,14-2,81).

Из 312 ответивших, что они знают, как проводят диспансеризацию, на уточняющий вопрос: «Что вы конкретно знаете о том, как ее проводят?» – 40 (12,8%) дали неверные ответы, 267 (85,6%) имели ограниченные знания и только 5 (1,6%) знали относительно достаточно. Таким образом, из всех респондентов исследуемой выборки (461) о том, как проводят диспансеризацию, не смогли ответить или дали неправильные ответы 199, или 43,2% (95% ДИ 38,6-47,8) опрошенных. Большинство – 257, или 55,7% (95% ДИ 51,07-60,33), имели ограниченные или недостаточные знания, а относительно

но достаточные знания показали только 5, или 1,1% (95% ДИ 0,13-2,07) респондентов.

Процент респондентов, не знавших, как проводят диспансеризацию, существенно не отличался среди всех опрошенных с высшим и неоконченным высшим образованием (334) и респондентов со средним и средним специальным образованием (117), составив соответственно 40,4% и 39,3%,  $p > 0,05$ . По возрастным группам < 30 лет, 30-49 лет и  $\geq 50$  лет доля не знавших о том, как проводится диспансеризация, составила соответственно 50% (40 из 80), 44,1% (83 из 188) и 34,2% (66 из 193). Следовательно, вероятность наличия соответствующих знаний значимо возрастала с увеличением возраста. Если принять ее за единицу в возрастной группе < 30 лет, то у 30-49-летних она увеличивалась в полтора раза, ОШ – 1,52 (95% ДИ 0,99-2,33), а в возрастной группе  $\geq 50$  – почти в два раза, ОШ – 1,92 (95% ДИ 1,13-3,27).

К вопросу «Ваше отношение к профосмотрам и диспансеризации?» прилагалось три варианта ответа на выбор. Ниже перечислены варианты ответов и число выбравших соответствующий ответ:

- Они мне не нужны: 36 респондентов, или 7,8% опрошенных (95% ДИ: 5,31-10,29).
- Возможно, они полезны, и при удобных условиях я их готов(а) пройти: 223, или 48,4% (95% ДИ 43,74-53,05).
- Это нужные мероприятия, и я обязательно их прохожу: 202, или 43,8% (95% ДИ 39,18-48,42).

Доля продемонстрировавших полную готовность к прохождению профосмотров и диспансеризации (третий ответ) отличалась в зависимости от возраста. В возрастных группах: < 30 лет, 30-49 лет и  $\geq 50$  она составила соответственно 42,5% (34 из 80), 34,0% (64 из 188) и 53,9% (104 из 193). Респонденты в возрасте 50 лет и старше в два раза чаще демонстрировали полную готовность к участию в профосмотрах и диспансеризации по сравнению с опрошенными младше 50 лет, ОР – 2,03 (95% ДИ 1,40-2,93). Доля готовых участвовать в профосмотрах существенно не отличалась среди респондентов с высшим и неоконченным высшим образованием и опрошенных со средним и средним специальным образованием, соответственно 44,9% и 41,5%,  $p > 0,05$ .

На вопрос «Вы проходили за последние 5-10 лет профосмотры или диспансеризацию?» ответили «нет» 136 человек (29,5%); «да» – 324 (69,4%), «не помню» – 1 (0,2%). Из числа проходивших диспансеризацию 34,4% делали это только 1 раз, 29,2% – 2-3 раза и 36,4% – более 3 раз.

С увеличением возраста доля прошедших 3 диспансеризации и больше закономерно увеличивалась. Так, процент прошедших 3 и более диспансеризаций составил в трех вышеперечисленных возрастных группах 20,4%, 38,5% и 40,7% соответственно. Вероятность прохождения диспансеризации 3 и более раз была в 2,5 раз больше у опрошенных 30-49 лет и  $\geq 50$  по сравнению с группой < 30 лет, соответственно ОШ – 2,55 (95% ДИ 1,09-5,96) и ОШ – 2,67 (95% ДИ 1,20-5,93). В ответ на вопрос «Какие обследования и анализы проводились вам при диспансеризации?» перечислялись наиболее доступные и значимые исследования, предусмотренные программой диспансеризации на первом этапе.

В табл. 5 показано, сколько проходивших диспансеризацию получили отдельные обследования по программе диспансеризации. Соответствующие данные приведены как в отношении общего числа участников исследования (324), проходивших диспансеризацию, так и по трем возрастным подгруппам.

Анкетирование с целью выявления жалоб, симптомов, отягощенной наследственности и ряда факторов риска ХНИЗ в образе жизни было проведено у 142 респондентов, что соста-

Таблица 5  
Частота проведения отдельных обследований по программе диспансеризации среди тех, кто проходил ее [таблица составлена авторами] / Frequency of conducting different preventive examinations under the medical examination program among persons who have undergone medical examination [table compiled by the authors]

Возраст, лет	Анкетирование	Антропометрия	Измерение артериального давления	Уровень общего холестерина	Внутриглазное давление
< 30 58 чел.	28 (48,0%)	37 (63,8%)	52 (89,6%)	35 (60,0%)	26 (44,8%)
30-49 112 чел.	41 (36,6%)	54 (48,0%)	106 (94,6%)	89 (79,4%)	58 (51,8%)
$\geq 50$ 154 чел.	73 (47,4%)	78 (50,6%)	144 (93,5%)	144 (93,5%)	109 (70,8%)
Все 324 чел.	142 (43,8%)	169 (52,2%)	302 (93,2%)	268 (82,7%)	193 (59,6%)

вило 43,8% (95% ДИ: 38,29-49,31%) из числа проходивших диспансеризацию (324), антропометрия с определением индекса массы тела проводилась у 169, или 52,2% (95% ДИ 46,65-57,75), измерение артериального давления – у 302, или 93,2% (95% ДИ 90,4-95,97), исследование уровня общего холестерина в крови – у 268, или 82,7% (95% ДИ 78,5-86,9), измерение внутриглазного давления – у 193, или 59,6% (95% ДИ 54,15-65,05).

Заметные различия в частоте проведения отдельных обследований между возрастными группами отмечаются в отношении следующих исследований:

- антропометрию проводили в возрастных группах < 30 лет у 64%, в 30-49 лет – у 48% и в группе 50 и старше – у 50,6%;
- анализ крови на общий холестерин – в возрастных группах < 30 лет, 30-49 лет и 50 лет и старше был проведен соответственно у 60%, 79,4% и 93,5% участников;
- внутриглазное давление измерено соответственно у 44,8%, 51,8% и 70,8% опрошенных.

Таким образом, вероятность проведения анализа на холестерин была в 2,5 раза выше в 30-49 лет, ОШ – 2,54 (95% ДИ 1,39-4,65) и в 9,5 раз – в возрасте 50 лет и старше, ОШ – 9,46 (95% ДИ 5,33-16,80) по сравнению с частотой проведения этого анализа у тех, кто младше 30 лет. Аналогичная закономерность отмечена и в отношении частоты измерения внутриглазного давления в разных возрастных подгруппах. Оно проводилось в 1,3 раза чаще в возрасте 30-49 лет, ОШ – 1,32 (95% ДИ 0,70-2,49), и в 3 раза чаще в возрасте 50 лет и более, ОШ – 2,98 (95% ДИ 1,67-5,33), по сравнению с частотой проведения этого анализа у тех, кто младше 30 лет. В то же время антропометрию с оценкой индекса массы тела несколько чаще проводили у респондентов моложе 30 лет. Четыре исследования, предусмотренные программой диспансеризации, относятся к скринингу на активное и раннее выявление ЗНО.

**Осмотр на выявление визуальных и иных локализаций ЗНО** был проведен у 179 опрошенных – 55,2% (95% ДИ 49,67-60,7) из всех проходивших диспансеризацию (324). В полном объеме он включает осмотр кожных покровов, слизистых губ и ротовой полости, пальпацию щитовидной железы и доступных для пальпации лимфатических узлов. В таком виде этот осмотр был проведен только у 14, или 7,8% респондентов (95% ДИ 3,79-11,8), из 179 человек, которых обследовали на ЗНО. У подавляющего большинства остальных осмотр имел

частичный характер, осматривались только отдельные участки кожи или слизистой полости рта.

**Анализ кала на скрытую кровь** показан людям 40-70 лет. В исследуемую выборку были включены 203 респондента этого возраста, проходивших диспансеризацию. Соответствующий анализ был проведен у 63, или 31% (95% ДИ 24,5-37,49) тех, кому показано данное исследование.

**Осмотр шейки матки с цитологическим исследованием мазков** показан женщинам в возрасте 18-64 лет. В исследуемой выборке этого возраста было 167 женщин, проходивших диспансеризацию. Соответствующий осмотр с цитологией был проведен у 139, или 83,2% (95% ДИ 77,41-88,99) женщин, которым показано данное исследование.

**Маммография обеих молочных желез** назначается женщинам 40-70 лет. В исследуемой выборке было 148 женщин этого возраста, проходивших диспансеризацию. Маммография была проведена у 115, или 77,7% (95% ДИ 70,86-84,54) женщин, которым показано данное исследование. Программа диспансеризации предусматривает по завершении первого этапа обследования проведение индивидуального профилактического консультирования в отношении наличия факторов риска или симптомов болезней и определения профилактических рекомендаций. Из 324 прошедших диспансеризацию только 25, или 7,7% (95% ДИ 4,74-10,7), получили профилактическую консультацию и рекомендации. Еще 76 человек, или 23,5% (95% ДИ 18,79-28,21), получали направления на дообследование. Большинство респондентов – 223, или 68,8% (95% ДИ 63,65-73,95), не получали ничего, что имело бы отношение к профилактическому консультированию.

Для оценки медико-санитарной грамотности (МСГ) населения, в частности в отношении ЗНО, в опросник был включен вопрос: «Что вы знаете о возможностях и мерах профилактики опухолевых заболеваний?» Анализ ответов показал, что в исследуемой выборке населения из 461 респондентов 187, или 40,6% (95% ДИ 36,03-45,07), ничего не знали или дали неправильные ответы. Смогли назвать только одну правильную меру профилактики ЗНО 186, или 40,3% репондентов (95% ДИ 35,73-44,87), 2-3 и более мер и правил профилактики ЗНО назвали только 88, или 19,1% (95% ДИ 15,44-22,76). Доля ничего не знавших о мерах профилактики ЗНО или их наличии значимо не отличалась в разных возрастных группах, а в группах с разным образованием выявлено лишь одно значимое различие: процент ничего не знавших о мерах профилактики ЗНО был существенно выше среди людей со средне-специальным образованием по сравнению с выпускниками с высшим образованием, соответственно 50,7% и 37,6%,  $p = 0,05$ .

«Были ли препятствия, замечания к прохождению диспансеризации?»

Из 324 респондентов, проходивших диспансеризацию, высказали те или иные замечания о ней 64 (19,8%) человека. Наиболее частые из них: «формальное, в спешке, невнимательное, иногда даже недоброжелательное» поведение медработников при проведении обследований. Это замечание высказали 22 респондента, или 34% из всех отметивших замечания к прохождению диспансеризации. 17-27% жаловались на «очереди и долгое ожидание» при прохождении обследований, 14-22% – на «трудности в получении дополнительных обследований и записи к специалистам». Другие замечания высказали не более 1-2 респондентов.

## Обсуждение

По результатам целевого опроса выборки взрослых москвичей их информированность о целях и методах

диспансеризации и профосмотров была явно недостаточной. Так, о целях диспансеризации и профосмотров в исследуемой выборке ничего не знали или имели неверные представления 33,2% (95% ДИ 28,8-37,6) респондентов. Большинство, или 65,5% (95% ДИ 61,07-69,9), имели ограниченные или недостаточные знания, а относительно достаточные знания были только у 1,3% (95% ДИ 0,25-2,35) респондентов. О том, как проводится диспансеризация, и о ее методах ничего не знали или имели неверные представления 43,2% опрошенных (95% ДИ 38,6-47,8). Имели ограниченные или недостаточные знания 55,7% (95% ДИ 51,07-60,33), а относительно достаточные знания показали только 5, или 1,1% респондентов (95% ДИ 0,13-2,07). Процент не знавших о диспансеризации или давших неправильные ответы был достоверно выше в возрастных группах до 50 лет по сравнению с группой  $\geq 50$  лет, а также среди респондентов со средним и средним специальным образованием по сравнению с респондентами с высшим и неоконченным высшим образованием, соответственно. Достаточную мотивацию и готовность к прохождению диспансеризации высказали менее половины (43,8%) респондентов в исследуемой выборке. При этом в старшей возрастной группе  $\geq 50$  лет этот процент был выше (53,9%), чем в более молодых возрастных группах – (36,6%,  $p < 0,001$ ). Таким образом, большинство респондентов продемонстрировали отсутствие или ограниченные знания о диспансеризации и, как следствие, также большинство не имели достаточной мотивации для прохождения диспансеризации. Показательные данные, полученные относительно знаний населения о возможностях и мерах профилактики опухолевых заболеваний. Результаты соответствующего опроса показали, что в исследуемой выборке 40,6% (95% ДИ 36,03-45,07) опрошенных ничего не знали о научно доказанной эффективности мер и методов профилактики ЗНО и только 19,1% (95% ДИ 15,44-22,76) имели относительно достаточные знания, которые могут мотивировать на участие в диспансеризации и выполнение рекомендаций по результатам ее обследований. По результатам похожего по целям и методам исследования, проведенного путем опроса презентативной выборки населения Волгограда, не знали о мерах профилактики онкологических заболеваний 28% опрошенных. Однако уровень знаний у остальных 72% определялся по субъективной оценке самих респондентов [3]. Достаточная МСГ населения в отношении современных научно-обоснованных возможностей и мер профилактики различных заболеваний является ключевым условием успешного внедрения в практику здравоохранения профосмотров и диспансеризации. Только ясная, доступная для понимания всех социальных групп взрослого населения, научно-обоснованная информация обеспечивает мотивацию и готовность людей к участию в диспансеризации и, соответственно, ее эффективность. Для информирования и просвещения населения в отношении профилактики заболеваний, ее методов и возможностей следует использовать различные устные и печатные формы информации. В одном из исследований, проведенных в России, из опроса выборки взрослого городского населения (2190 респондентов) следовало, что основными источниками информации по вопросам профилактики 22% респондентов считают личную беседу с медицинским работником, 18% – печатные формы информации, памятки, буклеты, плакаты, газеты и журналы, 14% – радио- и телевизионные передачи,

13% – интернет, мобильные приложения и 4% – СМС-рассылки. При этом большинство респондентов предпочитают всем остальным источникам информации личную встречу с медицинским специалистом [3]. При опросе проходивших диспансеризацию хотя бы раз установлено, что большинство не прошли все виды обследования первого ее этапа. Установлены заметные различия в частоте проведения отдельных обследований. Так, анкетирование с целью выявления жалоб, симптомов, отягощенной наследственности и ряда факторов риска ХНИЗ в образе жизни было проведено только у 43,8% (95% ДИ 38,29-49,31) из всех проходивших диспансеризацию, индекс массы тела рассчитывали лишь 52,2% (95% ДИ 46,65-57,75), измеряли артериальное давление 93,2% (95% ДИ 90,4%-95,97), внутриглазное давление – 59,6% (95% ДИ 54,15-65,05), исследовали уровень общего холестерина в крови 82,7% (95% ДИ 78,5-86,9) респондентов. Из четырех скрининговых тестов на раннюю диагностику определенных наиболее распространенных форм ЗНО только два теста были проведены у большинства лиц, которым они показаны:

- осмотр акушеркой или гинекологом с цитологическим исследованием мазков шейки матки у 83,2% (95% ДИ 77,41-88,99) женщин, которым показано данное исследование;
- маммография была проведена у 77,7% (95% ДИ 70,86-84,54) женщин в возрасте 40-70 лет;
- анализ кала на скрытую кровь выполнен только 31% (95% ДИ 24,5-37,49) респондентов в возрасте 40-70, которым показано данное исследование;
- полноценный осмотр на выявление визуальных и иных признаков ЗНО проведен только у 7,8% (95% ДИ 3,79-11,8) опрошенных, которым делали этот вид обследования. У подавляющего большинства остальных респондентов осмотр имел частичный характер, осматривались только отдельные участки кожных покровов или слизистой полости рта.

По данным опроса, проведенного Всероссийским центром изучения общественного мнения (ВЦИОМ), 85% россиян ни разу не проходили онкоскрининг в рамках диспансеризации. Опрос проводился в 2021 году, участниками опроса были 1600 россиян из 80 регионов страны. Эффективность диспансеризации населения определяется как количеством людей, охваченных диспансеризацией, так и ее качеством, то есть проведением на должном профессиональном уровне и в полном объеме всех включенных в программу профилактических обследований и процедур. Результаты настоящего исследования показывают, что большинство проходивших диспансеризацию получили в той или иной степени неполный комплекс исследований и мероприятий, показанных для диспансеризации. Такая неполноценная и ущербная диспансеризация, безусловно, имеет малый эффект, а то и не дает его. Чаще всего не выполняются анкетирование, измерение индекса массы тела, анализ кала на скрытую кровь, осмотр на выявление визуальных и иных локализаций онкологических заболеваний и индивидуальное профилактическое консультирование по результатам обследований первого этапа диспансеризации. Каждое из этих исследований имеет большое значение для своевременной профилактики определенных заболеваний. В частности, анкетирование на первом этапе диспансеризации не только способствует активному выявлению модифицируемых факторов риска и ранних стадий ХНИЗ, но и повышает МСГ и мотивацию на выполнение профилактических мер и участие в профосмотрах и диспансеризации [4]. По данным настоящего исследования

большинство респондентов, проходивших диспансеризацию, а именно 68,8% (95% ДИ 63,65-73,95) не получали никакого профилактического консультирования, будь то беседа с врачом, рекомендации или выдача направлений по результатам диспансеризации. А ведь консультирование с выдачей персонализированных рекомендаций является ключевым мероприятием в диспансеризации. Без него во многом теряются значение и даже смысл всех обследований и анализов. В Приказе Минздрава «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» обозначено, что «...профилактический медицинский осмотр и первый этап диспансеризации считаются завершенными в случае выполнения в течение календарного года не менее 85% от объема профосмотра и первого этапа диспансеризации» [1]. Результаты настоящего исследования показывают, что диспансеризацией охвачено меньшинство населения, причем у проходящих диспансеризацию она редко выполняется в полном объеме. Анализ замечаний респондентов в отношении диспансеризации позволяет оценить качество ее проведения с позиции населения и пациентов и определить причины, по которым большинство населения бойкотирует это мероприятие. Хотя высказали те или иные замечания лишь 20% прошедших диспансеризацию, это не означает, что 80% были полностью удовлетворены ею и не имели никаких замечаний. Скорее, большинство из этих 80% не были мотивированы на прохождение диспансеризации, их к ней в той или иной степени принуждали. Из высказанных при опросе наиболее частыми были следующие замечания: «формальное, в спешке, невнимательное», иногда даже «недоброжелательное» отношение со стороны медработников при проведении обследований, очереди и долгое ожидание, трудности в получении дополнительных обследований и записи к специалистам.

### Заключение

Основными индикаторами оценки организации и эффективности проводимых профилактических осмотров и диспансеризации являются: показатели информированности населения о целях и методах диспансеризации и отношение к ней среди населения, а также количественные показатели охвата населения диспансеризацией и качественные показатели объема и качества проводимых исследований по этой программе.

Существуют две основные причины неполноценной и неэффективной работы программы диспансеризации:

- плохая ее организация или просто невыполнение определенных позиций этого мероприятия в системе здравоохранения;
- низкая МСГ населения, в частности в отношении программы диспансеризации, ее целей и возможностей для профилактики ХНИЗ.

В отечественной системе здравоохранения всю работу по профосмотрам и обследованиям по программе диспансеризации (по крайней мере городского населения) следует возложить на отделения медицинской профилактики, центры здоровья и центры общественного здоровья. Только в этих подразделениях системы здравоохранения при их укомплектованности можно организовать и обеспечить полноценное и эффективное выполнение программы диспансеризации населения с регулярным контролем и мониторингом соответствующей работы [5]. Правильно организованная дис-

пансеризация способна обеспечить существенное, до 30%, снижение общей смертности населения, в том числе и смертности от ЗНО [6].

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

#### Литература/References

- Приказ Министерства здравоохранения РФ «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» от 13 марта 2019 г. № 124н.  
[Order of the Ministry of Health of the Russian Federation «On approval of the procedure for conducting a preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population» dated March 13, 2019 No. 124n.]
- Калинина А. М., Кушунина Д. В., Горный Б. Э. Повышение качества диспансеризации взрослого населения как важный инструмент профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения // Профилактическая медицина. 2018; 21 (5): 22-27. DOI: 10.17116/profmed20182105122.  
[Kalinina A. M., Kushunina D. V., Gornyy B. E. Improving the quality of clinical examination of the adult population as an important tool for the prevention of cardiovascular diseases in primary health care // Profilakticheskaya meditsina. 2018; 21 (5): 22-27. DOI: 10.17116/profmed20182105122.]
- Покатилов А. Б., Кривко М. А. Это нам под силу! Отношение взрослого населения Волгоградской области к мерам по профилактике онкологических заболеваний // Главный врач Юга России. 2016; 2 (49): 58-62.  
[Pokatilov A. B., Krivko M. A. We can do it! The attitude of the adult population of the Volgograd region to measures for the prevention of cancer // Glavnnyy vrach Yuga Rossii. 2016; 2 (49): 58-62.]
- Семенова Е. В., Лебедкина П. В., Медвинская Д. И. Формирующий опрос как способ повышения санитарной грамотности населения // Устойчивое развитие науки и образования. 2021; 5 (56): 59-62.  
[Semenova Ye. V., Lebedkina P. V., Medvinskaya D. I. Formative survey as a way to improve the health literacy of the population // Ustoychivoye razvitiye nauki i obrazovaniya. 2021; 5 (56): 59-62.]
- Боенко Е. А., Рогинко Н. И., Дзеранова Н. Г., Абрамов А. Ю., Шарапова О. В. Всероссийская диспансеризация взрослого населения в рамках национального проекта «Здравоохранение» // Вестник Росздравнадзора. 2021; (1): 21-29.  
[Boyenko Ye. A., Roginko N. I., Dzeranova N. G., Abramov A. Yu., Sharapova O. V. All-Russian medical examination of the adult population within the framework of the national project «Healthcare» // Vestnik Roszdravnadzora. 2021; (1): 21-29.]
- Александрова Л. М., Старинский В. В., Каприн А. Д., Самсонов Ю. В. Профилактика онкологических заболеваний как основа взаимодействия онкологической службы с первичным звеном здравоохранения // Исследования и практика в медицине. 2017; 4 (1): 74-80.  
[Aleksandrova L. M., Starinskiy V. V., Kaprin A. D., Samsonov Yu. V. Prevention of oncological diseases as the basis for interaction between the oncological service and primary health care // Issledovaniya i praktika v meditsine. 2017; 4 (1): 74-80.]

#### Сведения об авторах:

**Левшин Владимир Филиппович**, доктор медицинских наук, главный научный консультант Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24; lev@ronc.ru

**Слепченко Нина Ивановна**, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24; ninarussa@rambler.ru

**Рыжова Наталья Ильинична**, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24; 1124415@mail.ru

**Савлучинская Людмила Александровна**, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24; blood-research@yandex.ru

**Соленова Лидия Геннадиевна**, доктор медицинских наук, научный консультант Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24; lsolenova@mail.ru

#### Information about the authors:

**Vladimir F. Levshin**, Dr. of Sci. (Med.), chief scientific advisor of the Federal State Budgetary Institution N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; lev@ronc.ru

**Nina I. Slepchenko**, researcher of the Federal State Budgetary Institution N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ninarussa@rambler.ru

**Natalya I. Ryzhova**, researcher of the Federal State Budgetary Institution N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; 1124415@mail.ru

**Lyudmila A. Savluchinskaya**, researcher of the Federal State Budgetary Institution N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; blood-research@yandex.ru

**Lidiya G. Solenova**, Dr. of Sci. (Med.), scientific advisor of the Federal State Budgetary Institution N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; lsolenova@mail.ru

Поступила/Received 01.09.2022

Принята в печать/Accepted 09.09.2022

## Особенности ведения и лечения пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Л. Ю. Моргунов, ORCID: 0000-0002-6608-2825, morgunov.l.y@mail.ru

Е. В. Земскова, elenavasiljeva79@mail.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российской университет дружбы народов, Медицинский институт; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

**Резюме.** Сахарный диабет 2 типа представляет собой серьезное бремя для здоровья пожилых, поражая примерно 25% людей старше 65 лет. Ожидается, что этот процент резко возрастет в следующие десятилетия в связи с увеличением продолжительности жизни населения. Диагностические критерии сахарного диабета у пожилых пациентов не отличаются от таковых для всей популяции в целом, однако существует ряд особенностей ведения таких больных. Пожилое население сильно отличается по функциональным и когнитивным способностям. Эти факторы, наряду с повышенным риском гипогликемии, падений и сопутствующих заболеваний, усложняют разработку схем лечения, поэтому необходимо использовать личностно-ориентированный подход, сводя к минимуму риск чрезмерной или недостаточной терапии сахарного диабета, так как использование противодиабетических препаратов у пожилых сопряжено со значительным риском. Распространенность сахарного диабета значительно возрастает после 80 лет при недостаточной физической активности, употреблении алкоголя, сердечно-сосудистых заболеваниях в анамнезе, висцеральном ожирении и артериальной гипертензии. Когнитивные нарушения в 2 раза чаще встречаются у лиц пожилого возраста с диабетом. Помимо микро- и макрососудистых поражений, осложнением диабета у пожилых также является саркопения, оказывающая негативное влияние на физическое и психосоциальное здоровье пациентов с сахарным диабетом и ухудшающая качество их жизни. Возрастные метаболические изменения и формирующаяся патология почек предрасполагают пожилых к повышенному риску развития сахарного диабета и диабетической нефропатии соответственно. Несмотря на доступную терапию, у значительного числа пожилых пациентов с диабетической нефропатией прогрессирует почечная недостаточность и возникают неблагоприятные кардиальные исходы, поэтому необходимы исследования для изучения методов раннего выявления диабетической нефропатии и новых терапевтических вмешательств. Среди пожилых с сахарным диабетом больные с плохим гликемическим контролем подвержены более высокому риску сердечно-сосудистых событий. Пожилые пациенты имеют большую вариабельность гликемии и более склонны к аритмиям, но активный контроль уровня глюкозы может снизить риск развития тяжелой аритмии. Лечение диабета у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью может быть сложной задачей, с учетом многочисленных сопутствующих заболеваний, прежде всего хронической болезни почек. Сложность схем лечения, клинические характеристики пациентов и способность терапии сердечной недостаточности влиять на метаболизм глюкозы и, наоборот, потенциал некоторых противодиабетических средств модулировать ее исходы – проблемы, которые необходимо решать в рамках индивидуального подхода. Пожилым мужчинам, страдающим диабетом, для профилактики и лечения остеопороза необходимы отказ от курения, контроль уровня гликемии, регулярные физические упражнения, активная профилактика и лечение осложнений остеопороза, а также заместительная терапия препаратами тестостерона. У пожилых людей необходимо применять индивидуальную фармакотерапию сахароснижающими препаратами с низким риском гипогликемии и доказанной безопасностью для сердечно-сосудистой системы, избегая чрезмерного лечения и упрощая схемы терапии. Гликемические цели у пожилых людей в рамках индивидуального лечения могут быть пересмотрены. Интенсивное лечение пожилых с диабетом является распространенным явлением и создает повышенный риск неблагоприятных событий, таких как гипогликемия и госпитализация из-за ошибок при приеме лекарств. Получающие множество препаратов относятся к старшей возрастной группе, имеют многочисленные заболевания, включая почечную недостаточность и деменцию. У таких пациентов допустима деинтенсификация терапии или даже полная отмена гипогликемических препаратов без существенного ухудшения у них гликемического контроля.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, пожилые пациенты, осложнения, гипогликемия, деинтенсификация лечения.

**Для цитирования:** Моргунов Л. Ю., Земскова Е. В. Особенности ведения и лечения пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Лечебный Врач. 2022; 10 (25): 88-95. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.014

## Features of management and treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus

Leonid Yu. Morgunov, ORCID: 0000-0002-6608-2825, morgunov.l.y@mail.ru

Elena V. Zemskova, elenavasiljeva79@mail.ru

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

**Abstract.** Type 2 diabetes is a serious burden on the health of the elderly, affecting approximately 25% of people over 65 years of age. It is expected that this percentage will increase sharply in the next decades due to the increase in life expectancy of the population. Diagnostic criteria for diabetes mellitus in elderly patients do not differ from the general population, there are several features of their management. The elderly population varies greatly in functional and cognitive abilities. These factors, along with an increased risk of hypoglycemia, falls and concomitant diseases, complicate the development of treatment regimens, therefore it is necessary to use a personality-oriented approach, minimizing the risk of excessive or insufficient therapy of diabetes, since the use of antidiabetic drugs in the elderly is associated with significant risk. The prevalence of diabetes mellitus significantly increases after the age of 80 with insufficient physical activity, alcohol consumption, a history of cardiovascular diseases, visceral obesity and hypertension. Cognitive impairment is 2 times more common in elderly people with diabetes. In addition to micro- and macrovascular lesions, a complication of diabetes in the elderly is also sarcopenia, which has a negative impact on the physical and psychosocial health of patients with diabetes and worsens their quality of life. Age-related metabolic changes and emerging kidney pathology predispose elderly people to an increased risk of developing diabetes mellitus and diabetic nephropathy, respectively. Despite the available therapy, a significant number of elderly patients with diabetic nephropathy have progressive renal failure and adverse cardiac outcomes, therefore, research is needed to study methods for early detection of diabetic nephropathy and new therapeutic interventions. Among the elderly with diabetes, individuals with poor glycemic control are at higher risk of cardiovascular events. Elderly patients have greater variability in glycemia and are more prone to arrhythmias, but active glucose control can reduce the risk of severe arrhythmia. Treatment of diabetes in elderly patients with heart failure can be a difficult task, taking into account numerous concomitant diseases, primarily chronic kidney disease. The complexity of treatment regimens, the clinical characteristics of patients and the ability of heart failure therapy to influence glucose metabolism and, conversely, the potential of some antidiabetic agents to modulate its outcomes are problems that need to be solved within the framework of an individual approach. Elderly men suffering from diabetes, for the prevention and treatment of osteoporosis, smoking cessation, glycemic control, regular exercise, active prevention and treatment of complications of osteoporosis, as well as testosterone replacement therapy are necessary. In elderly people, it is necessary to use individual pharmacotherapy with hypoglycemic drugs with a low risk of hypoglycemia and proven safety for the cardiovascular system, avoiding excessive treatment and simplifying therapy regimens. Glycemic targets in the elderly as part of individual treatment may be revised. Intensive treatment of elderly people with diabetes is common, creating an increased risk of adverse events such as hypoglycemia and hospitalization due to medication errors. Those receiving many drugs belong to the older age group, have numerous diseases, including kidney failure and dementia. In such patients, it is permissible to de-intensify therapy or even completely cancel hypoglycemic drugs without significantly worsening their glycemic control.

**Keywords:** diabetes mellitus, elderly patients, complications, hypoglycemia, deintensification of treatment.

**For citation:** Morgunov L. Yu., Zemskova E. V. Features of management and treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus // Lechaschi Vrach. 2022; 10 (25): 88-95. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.014

**В** «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2021) пациентам пожилого возраста отведена отдельная глава. В ней подчеркивается, что, хотя диагностические критерии сахарного диабета (СД) у пожилых пациентов не отличаются от всей популяции в целом, существует ряд особенностей их ведения [1].

Сахарный диабет 2 типа является одной из наиболее распространенных болезней у лиц старших возрастных групп. Пожилое население сильно отличается по функциональным и когнитивным способностям. Эти факторы, наряду с повышенным риском гипогликемии, падений и сопутствующих заболеваний, усложняют разработку схем лечения, поэтому необходимо использовать личностно-ориентированный подход, сводя к минимуму риск чрезмерной или недостаточной терапии СД, так как использование противодиабетических препаратов у пожилых сопряжено со значительным риском [2].

Исследование, посвященное распространенности СД, его лечению и гликемическому контролю у городского населения Китая в возрасте 65 лет и старше, в котором приняли участие 124 007 человек, показало, что 22,5% из них страдали диабетом, а терапию получали лишь 54,8% больных СД. Только у 34,4% отмечен удовлетворительный контроль гликемии. Распространенность СД 2 типа значимо возрастила после 80 лет, чаще у мужчин, при недостаточной физической активности, употреблении алкоголя, сердечно-сосудистых заболеваниях в анамнезе, более высоком индексе массы тела (ИМТ), висцеральном ожирении и артериальной гипертензии [3].

Ожидаемая продолжительность жизни в Индии составляет менее < 70 лет. СД 2 типа сокращает ее на 6-8 лет, следова-

тельно, пожилых пациентов с СД 2 типа в Индии немного. В проведенном исследовании сравнивались данные лиц с СД (> 470 000), проживших ≥ 90 лет, с пациентами в возрастной группе 50-60 лет, сопоставимыми по полу и длительности заболевания. Всего было отобрано 325 пациентов с СД 2 типа в возрасте ≥ 90 лет и 278 – от 50 до 60 лет. Пациенты 90 лет и старше имели более высокое систолическое АД ( $p < 0,001$ ) и более низкий ИМТ ( $p < 0,001$ ) по сравнению с больными 50-60 лет. Распространенность ретинопатии (29,7% против 53,5%) и макроальбуминурии (3,7% против 16,0%) была ниже у пациентов старше 90 лет по сравнению с возрастной группой 50-60 лет. Однако распространенность нейропатии (89,8% против 50,8%), заболеваний артерий нижних конечностей (13,5% против 2,0%) и ишемической болезни сердца (ИБС; 60,3% против 32,0%) была выше среди пациентов старше 90 лет. 85% больных СД 2 типа старше 90 лет принимали пероральные гипогликемические средства (из них 64,9% – производные сульфонилмочевины), 12% – инсулин и 3% соблюдали только диету. Среди больных 50-60 лет 87,8% получали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) и 12,2% – инсулин. Таким образом, в клиническом профиле наблюдаются значительные различия у пожилых по сравнению с более молодыми пациентами с СД 2 типа [4].

Для изучения взаимосвязи между гликемическим контролем и влияющими на него факторами у пожилых пациентов с СД 2 типа в Пакистане было проведено исследование 400 больных лиц в возрасте старше 65 лет (2015-2016 гг.). Почти у трети (32,2%,  $n = 129$ ) пациентов показатель гликированного гемоглобина ( $\text{HbA}_{1c}$ ) находился на целевом уровне. Уровни глюкозы натощак и случайные уровни глюкозы плазмы

находились в пределах целевого диапазона в почти одинаковой степени (36,8%,  $n = 147$  и 27%,  $n = 108$  соответственно). Уровни  $\text{HbA}_{1c}$  были выше у пациентов с сопутствующими заболеваниями (67,4%,  $n = 229$ ) и осложнениями СД (73,5%,  $n = 227$ ). Значимые предикторы нарушения гликемического контроля ( $\text{HbA}_{1c}$ ) включали плохой самоконтроль (корректированное ОШ 0,96; 95% ДИ 0,95, 0,98), отсутствие терапии пероральными гипогликемическими препаратами (ОШ 6,22; 95% ДИ 2,09, 18,46), рецидивирующие приступы гипогликемии (ОШ 2,53; 95% ДИ 1,34, 4,81) и склонность к падениям (ОШ 0,19; 95% ДИ 0,10, 0,36) [5].

Когнитивные нарушения в 2 раза чаще встречаются у пожилых больных с СД 2 типа. Для выявления связи между гликемическим контролем и когнитивными способностями у пожилых людей с СД 2 типа, проживающих в Мексике, участники были разделены на 3 группы в зависимости от уровня  $\text{HbA}_{1c}$ : < 7% (интенсивный контроль), 7,7-9% (стандартный контроль) или  $\geq 8\%$  (плохой контроль), а также уровня когнитивных способностей: низкий ( $\leq 44$  балла), средний (44,1-59,52 балла) или высокий ( $\geq 59,53$  балла). Было отобрано 216 больных СД 2 типа в возрасте 60 лет и старше. Субъекты в группе с низкими когнитивными способностями были старше ( $69,7 \pm 6,6$  против  $65,86 \pm 5,18$  года,  $p < 0,001$ ) и имели более низкий уровень образования ( $2,5 \pm 2,6$  против  $7,44 \pm 4,15$  года,  $p < 0,0001$ ) по сравнению с лицами с высоким его уровнем. Уровень  $\text{HbA}_{1c} \geq 8\%$  ассоциировался с низкими (ОШ 3,17, 95% ДИ 1,17-8,60,  $p = 0,024$ ) и невысокими (ОШ 3,23; 95% ДИ 1,27-8,20;  $p = 0,014$ ) когнитивными способностями. Эта тенденция не прослеживалась для группы с уровнем  $\text{HbA}_{1c} 7,0-7,9\%$ . Полиномиальный регрессионный анализ показал, что уровень  $\text{HbA}_{1c} \geq 8\%$  ассоциировался с низким (ОШ 3,17; 95% ДИ = 1,17-8,60;  $p = 0,024$ ) и средним (ОШ 3,23; 95% ДИ = 1,27-8,20;  $p = 0,014$ ) уровнями когнитивных функций [6].

СД 2 типа, поражающий примерно 25% людей старше 65 лет, представляет собой серьезное бремя для здоровья пожилого населения, поражая примерно 25% людей старше 65 лет. Ожидается, что этот процент резко возрастет в следующие десятилетия в связи с увеличением продолжительности жизни. Помимо микро- и макрососудистых поражений, осложнением СД у пожилых также является саркопения. Клиницисты уделяют все больше внимания этому возрастному состоянию, характеризующемуся потерей массы скелетных мышц одновременно со снижением мышечной силы и функций, оказывающих негативное влияние на физическое и психосоциальное здоровье пациентов с СД и ухудшающих качество их жизни. Задачей врачей остается необходимость раннего распознавания саркопении и факторов ее риска у пациентов с СД 2 типа [7].

Диабетический дистресс (ДД), негативная эмоциональная реакция на диагноз СД и обеспокоенность по поводу бремени его лечения и риска осложнений приводят к тяжелым последствиям. Целью перекрестного исследования, проведенного в Иране, было изучение распространенности ДД и связанных с ним факторов у пожилых людей. В трехмесячном исследовании приняли участие 519 человек, использовалась шкала диабетического дистресса (ШДД). Средний возраст участников составил 68,38 года, у 48,6% был выявлен ДД. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что принадлежность к женскому полу (ОШ = 1,94 [1,30-2,31]), малоподвижный образ жизни (ОШ = 3,59 [1,43-9,03]), осложнения СД (ОШ = 3,10 [2,06-4,67]), ИМТ – 25 и более (ОШ = 2,46 [1,54-3,94]), длительность заболевания менее 10 лет (ОШ = 2,60 [1,56-4,31]), две сопутствующие патологии (ОШ = 2,07 [1,19-4,31], 3,61]) и три и более сопутствующих заболевания (ОШ = 3,51

[1,20-10,27]) являются предикторами ДД, который широко распространен среди пожилых людей с СД 2 типа, что требует особого внимания к психологическим аспектам и является приоритетом здравоохранения [8].

Поперечное исследование 194 человек, проведенное во Вьетнаме, ставило целью оценить качество жизни (КЖ) пожилых пациентов с СД 2 типа и связи между КЖ и сопутствующими заболеваниями. Средние баллы доменов шкалы КЖ QOL составили 50,8 (стандартное отклонение [SD] = 13,2) в физическом, 62,4 (SD = 11,5) – психологическом, 52,3 (SD = 10,2) – социальном аспектах, а в факторах окружающей среды – 64,3 (SD = 10,1). Заболевания органов пищеварения и нервно-психические отклонения имели наиболее сильные отрицательные ассоциации с КЖ пациентов; последние оказывали наибольшее влияние на психологический аспект. Между тем в социальной сфере наибольшее воздействие имели респираторные заболевания, а любые сопутствующие значительно снижали КЖ больных СД 2 типа [9].

Возрастные метаболические изменения и формирующаяся патология почек предрасполагают пожилых к повышенному риску развития СД и диабетической нефропатии. Поскольку численность стареющего населения увеличивается из-за роста ожидаемой продолжительности жизни, пожилых людей с диабетической болезнью почек, вероятно, будет становиться все больше. Диабетическая болезнь почек связана с повышенным риском неблагоприятных исходов и увеличением затрат для системы здравоохранения. Несмотря на максимально доступную терапию, у значительного числа пожилых пациентов с диабетической нефропатией прогрессирует почечная недостаточность и возникают неблагоприятные кардиальные исходы, поэтому необходимы исследования для изучения методов раннего выявления диабетической нефропатии и новых терапевтических вмешательств [10].

Так, в Японии наблюдается значительный рост заболеваемости СД у пожилых пациентов. Для исследования функции почек 978 больных разделили на три группы: в первую вошли пациенты младше 65 лет, во вторую – в возрасте 65-74 лет, в третью – от 75 лет и старше. Измеряли расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) и уровень альбумина в моче. Средняя рСКФ в третьей группе составила  $63,2 \pm 19,1$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в первой –  $83,3 \pm 22,8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, во второй –  $72,0 \pm 19,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Процент пациентов с низкой рСКФ (< 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) с нормо- и микроальбуминурией в третьей группе составил 31,9% – выше, чем в первой (7,1%) или второй (16,1%). У этих же пациентов чаще наблюдалась диабетическая макроангиопатия. Частота низкой рСКФ с протеинурией составила 10,2%; в этой группе часто отмечались диабетические микро- и макроангиопатии [11].

Взаимосвязь между  $\text{HbA}_{1c}$  и сердечно-сосудистыми событиями у пожилых людей исследовалась при помощи медицинской базы данных Японии, из которой была извлечена обезличенная информация о пациентах с СД 65 лет и старше за период с 2010 по 2019 гг. Первичной конечной точкой была комбинация сердечно-сосудистых событий, тогда как другие включали тяжелую гипогликемию и переломы. Из 3 186 751 пациента из базы данных 3 946 пожилых людей с СД были сгруппированы в соответствии с квартилями  $\text{HbA}_{1c}$  на дату индексации. Сердечно-сосудистые события произошли у 142 пациентов. Пациенты с  $\text{HbA}_{1c}$  в верхнем квартиле имели значительно более высокий риск госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, чем пациенты с  $\text{HbA}_{1c}$  в нижнем квартиле (ОР 1,948; 95% ДИ 1,252-3,031,  $p = 0,003$ ). Среди пожилых с СД люди с плохим гликемическим контролем оказались подверженны

более высокому риску сердечно-сосудистых событий по сравнению с теми, у кого гликемический контроль был лучше [12].

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой осложнение СД 2 типа, ассоциированное со значительной заболеваемостью и смертностью. Лечение СД 2 типа у пожилых пациентов с СН может быть сложной задачей, учитывая, что они имеют многочисленные сопутствующие заболевания, прежде всего хроническую болезнь почек. Сложность схем лечения, клинические характеристики пациентов и способность терапии СН влиять на метаболизм глюкозы и, наоборот, способность некоторых противодиабетических средств модулировать исходы СН – лишь некоторые из проблем, которые необходимо решить в рамках индивидуального подхода. Наличие диагностированной СН или высокий риск ее развития в будущем повлияли на недавние рекомендации и могут служить ориентиром при принятии терапевтических решений. Хотя метформин остается препаратом первой линии для пациентов с СД 2 типа с избыточной массой тела и умеренным сердечно-сосудистым риском, он больше не считается таковым у пациентов с установленной СН или с риском ее развития, поскольку имеются убедительные данные, что лечение ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ2) должно быть приоритетным в этой популяции из-за их положительного влияния на исходы СН [13].

Для выяснения взаимосвязи между вариабельностью гликемии и аритмиями у больных СД 2 типа среднего и пожилого возраста 107 пациентов были разделены на две группы: пожилого (ПВ;  $n = 73$ ) и среднего возраста (СВ;  $n = 34$ ). Оценивались параметры, включающие стандартное отклонение уровня гликемии (SDBG), наибольшую амплитуду колебаний гликемии (LAGE), среднюю амплитуду колебаний гликемии (MAGE), абсолютные средние суточные различия (MODD), время в диапазоне (TIR), время ниже диапазона (TBR), время превышения диапазона (TAR), коэффициент вариации (CV).

По колебаниям уровня глюкозы в крови показатели MAGE ( $5,77 \pm 2,16$  ммоль/л против  $4,63 \pm 1,89$  ммоль/л,  $p = 0,026$ ), SDBG ( $2,39 \pm 1,00$  ммоль/л против  $2,00 \pm 0,82$  ммоль/л,  $p = 0,048$ ), LAGE ( $9,53 \pm 3,37$  ммоль/л против  $7,84 \pm 2,64$  ммоль/л,  $p = 0,011$ ) были значительно выше в группе ПВ, чем в группе СВ. Частота предсердной экстрасистолии, куплетной предсердной экстрасистолии, предсердной тахикардии и желудочковой экстрасистолии оказалась значимо выше в группе ПВ по сравнению с группой СВ (все  $p < 0,05$ ). У пациентов с гипогликемиями частота предсердных экстрасистолий, куплетной предсердной экстрасистолии, предсердной тахикардии и желудочковой экстрасистолии (все  $p < 0,05$ ) была значительно выше в группе ПВ, чем в группе СВ. В группе ПВ TIR отмечалась отрицательная корреляция с предсердной тахикардией в диапазоне MAGE1 и с предсердной тахикардией и желудочковой экстрасистолой в диапазоне MAGE2, TBR положительно коррелировал с предсердной тахикардией в диапазоне MAGE2 (все  $p < 0,05$ ). В группе СВ TAR положительно коррелировал с желудочковой экстрасистолией и предсердной тахикардией в диапазоне MAGE2 (все  $p < 0,05$ ). Таким образом, пожилые пациенты имеют большую вариабельность гликемии и более склонны к аритмиям, следовательно, активный контроль уровня глюкозы у больных ПВ поможет снизить риск развития тяжелой аритмии [14].

Интегративная помощь при СД проводится на протяжении всей жизни и включает в себя показатели исходов, сообщаемые пациентами (PROM). Цель проведенного исследования состояла в изучении PROM и эффективности непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) у пожилых пациентов, использующих режим многократных инъекций (РМИ). Показатели гликемического контроля, зарегистрированные при НМГ (время

в целевом диапазоне [TIR], время в состоянии гипогликемии, коэффициент вариабельности гликемии [CV]), сравнивались при проведении НМГ в слепом режиме и реальном времени. Удовлетворенность использованием НМГ оказалась высокой. 95% участников отметили высокую степень безопасности, 68% сообщили об улучшении качества сна, а 82% были готовы использовать устройство НМГ после завершения исследования. Внедрение НМГ не вызывало дополнительных дистрессов, связанных с диабетом. Отмечены увеличение параметра TIR ( $3,9-10,0$  ммоль/л) ( $66,3\% \pm 2,6\%$  по сравнению с  $76,9\% \pm 3,0\%$ ;  $p < 0,001$ ), времени в состоянии гипогликемии ( $9,6\% \pm 2,1\%$  по сравнению с  $5,2\% \pm 1,1\%$ ;  $p = 0,041$ ), а также снижение вариабельности гликемии (%CV) ( $37,3 \pm 11,1$  против  $32,9 \pm 6,3$ ;  $p < 0,001$ ) [15].

В исследовании с целью анализа клинических характеристик и факторов риска остеопороза (ОП) у мужчин пожилого возраста, длившемся более 3 лет, приняли участие 250 пожилых пациентов с СД 2 типа и ОП, а именно лица с одним или несколькими хроническими заболеваниями – артериальной гипертензией (АГ), ИБС, СН, хроническим бронхитом, хронической болезнью почек (ХБП), циррозом печени (ЦП). У 16 пациентов (6,4%) имел место выраженный ОП. Лишь у 66 пациентов (26,4%) уровень глюкозы в крови достиг нормы; 176 больных (70,4%) использовали более двух противодиабетических препаратов; уровень сывороточного тестостерона ниже медианы наблюдался у 87 пациентов (34,8%) и у 56 курильщиков (22,4%). Кроме того, 138 пациентов (55,2%) имели избыточный вес и ожирение, а 6 (2,4%) – недостаточный вес, 197 (78,8%) страдали хроническими заболеваниями, 88 (35,2%) активно занимались физическими упражнениями и 117 (46,8%) уделяли им внимание в меньшей степени. Кроме того, 92 пациента (36,8%) получали профилактическое лечение ОП, а 24 (9,6%) – антиosteопоретическую терапию. Курение, плохой гликемический контроль, низкий уровень тестостерона, малоподвижный образ жизни ассоциировались с развитием ОП. Пожилым мужчинам, страдающим СД 2 типа, для профилактики и лечения ОП необходимы отказ от курения, контроль уровня гликемии, регулярные физические упражнения, активная профилактика и лечение осложнений ОП, а также заместительная терапия препаратами тестостерона [16].

Возраст является одним из наиболее важных факторов риска развития СД 2 типа, и некоторые классы препаратов могут быть ассоциированы с побочными реакциями. Целью проведенного исследования был анализ нежелательных явлений (НЯ) у португальских пациентов старше 65 лет с СД с 2008 по 2018 гг. Из 751 собранного отчета о НЯ 439 были расценены как серьезные, 199 привели к госпитализации, а в 19 случаях наступил летальный исход. Большинство наблюдавших были женщинами ( $n = 393$ ) и относились к возрастной группе 65-74 лет ( $n = 405$ ). Из 2134 НЯ наиболее частыми были гипогликемия (2,67%) и лактоацидоз (2,62%). Сахароснижающие препараты чаще всего вызывали НЯ, большинство из которых регистрировались как серьезные. Часть их, например, гипогликемию, можно предотвратить, что подчеркивает важность выявления вызвавших ее факторов, особенно у пожилых людей [17].

Для изучения влияния пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) на риск деменции у пожилых людей с СД 2 типа с 2002 по 2013 гг. проводилось популяционное когортное исследование, в которое включались люди в возрасте 60 лет и старше. Пациенты с впервые выявленным СД 2 типа были разделены на группы ПССП и не получающих лечения. Из 278 290 пациентов с СД 2 типа у 56 587 развилась деменция (20,3%) в течение 11 лет наблюдения.

СД 2 типа был ассоциирован с 1,69-кратным увеличением риска деменции (95% ДИ 1,66-1,72). Среди пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа риск деменции был ниже в группе получающих лечение, чем в группе его отсутствия (скорректированное ОР 0,79; 95% ДИ 0,77-0,81). Более низкий риск деменции регистрировался во всех группах комбинированной терапии и особенно при комбинации ПССП с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ОР 0,48, 95% ДИ 0,45-0,51) [18].

Лечение пожилых людей с СД 2 типа – сложная задача, поскольку они представляют собой гетерогенную группу с широким спектром сопутствующих заболеваний, функциональных способностей, социально-экономического статуса и ожидаемой продолжительности жизни. Пожилые люди с СД 2 типа подвержены высокому риску рецидивирующей гипогликемии, состояния, ассоциированного с высокой заболеваемостью и смертностью, поскольку механизм контррегуляции гипогликемии ослаблен. Кроме того, полипрагмазия, являющаяся результатом наличия множественных хронических сопутствующих заболеваний, может увеличить риск тяжелой гипогликемии, особенно у пациентов, получающих препараты сульфонилмочевины или инсулин. Часто признаки гипогликемии неспецифичны, и их ошибочно принимают за неврологические симптомы или деменцию. Последствия гипогликемии включают острые и долговременные когнитивные изменения, аритмии и инфаркт миокарда, падения с серьезными последствиями, часто приводящие к госпитализации, а также летальный исход. Американская диабетическая ассоциация недавно добавила три новые рекомендации в отношении гипогликемии у пожилых людей, сделав акцент на индивидуальной фармакотерапии сахароснижающими препаратами с низким риском гипогликемии и доказанной безопасностью для сердечно-сосудистой системы, избегании чрезмерного лечения и упрощении его схем при сохранении целевого уровня  $HbA_{1c}$ . Таким образом, гликемические цели у пожилых людей в рамках индивидуального лечения могут быть пересмотрены [19].

СД, общая слабость и когнитивная дисфункция тесно ассоциируются со старением. Инсулиноврезистентность, атеросклероз, хроническое воспаление, окислительный стресс и митохондриальная дисфункция могут быть общими механизмами развития слабости и когнитивных нарушений. Гипер- и гипогликемия, ожирение, сосудистые факторы, отсутствие физической активности и недоедание являются важными факторами риска когнитивных нарушений и слабости у пожилых людей с СД. Следовательно, изменение стратегии диетотерапии и лечения ожирения/метаболического синдрома для профилактики слабости являются приоритетом у больных СД старше 75 лет со слабостью, саркопенией и недостатком питания. Для их предотвращения следует рекомендовать оптимальное потребление белков, витаминов и здоровое питание. Диетотерапия в сочетании с физическими упражнениями, удовлетворительным гликемическим и метаболическим контролем, а также социальной поддержкой может увеличить продолжительность жизни и сохранить ее качество у пожилых людей с СД [20].

Физические упражнения улучшают гликемический контроль и функциональные возможности пожилых с диабетом; однако их влияние на качество жизни, связанное со здоровьем (HRQoL), и использование медицинских ресурсов остаются неясными. При использовании данных Национального обследования здоровья и питания за период с 2007 по 2016 г., 1572 пожилых человека с диабетом были отобраны для поперечного популяционного исследования. Демографические характеристики, состояние здоровья, сопутствующие заболевания, HRQoL и медицинские ресурсы сравнивались между четырьмя

группами (без упражнений, с упражнениями низкой, средней и высокой интенсивности). Средний возраст всех участников был от 71,5 до 73,3 года. В группе без физических упражнений регистрировалась самая высокая доля неотложных состояний, госпитализаций и общего числа обращений за медицинской помощью. Упражнения ассоциировались с улучшением КЖ, а отсутствие физической нагрузки – с более интенсивным применением медицинских ресурсов в дальнейшем [21].

Пожилые (65 лет и старше) с СД составляют гетерогенную группу пациентов со своими потребностями и особенностями; преимущественно это наблюдается у больных старше 75 лет. Важно, чтобы в этой популяции делался акцент на индивидуальные целевые показатели гликемии с учетом ожидаемой продолжительности жизни, наличия осложнений и других сопутствующих заболеваний. Менее строгие гликемические цели и недопущение чрезмерного лечения представляются разумной стратегией. Данных об эффективности и безопасности различных гипогликемических средств, особенно для лиц старше 75 лет, пока недостаточно. Результаты исследований свидетельствуют о том, что препараты сульфонилмочевины и инсулина следует использовать с осторожностью из-за высокого риска гипогликемии. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 являются хорошим выбором для лечения СД в старших возрастных группах, хотя справедливо предостережение от их использования у людей с СН. Пока недостаточно данных о том, перевешивают ли кардиоренальные защитные свойства инГЛТ2 риски, связанные с их применением. Использование агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 пожилыми пациентами сопровождается не только хорошими профилями безопасности и эффективности, но и потенциалом улучшать глюкозависимые исходы за счет плейотропного действия [22].

Для обобщения опубликованных данных о связи между полипрагмазией и неблагоприятными последствиями для здоровья у пожилых пациентов с СД 2 типа был проведен поиск в четырех базах данных (PubMed/Medline, ScienceDirect и Web of Science) по 2019 г.; включались все исследования, касающиеся связи между полипрагмазией и смертностью от всех причин, гликемическим контролем, макроваскулярными осложнениями, госпитализацией, лекарственным взаимодействием и частотой падений. Из 16 исследований 3 были включены в метаанализ; выявлена статистически значимая связь между полипрагмазией и смертностью от всех причин (ОШ = 1,622, 95% ДИ 1,606-1,637,  $p < 0,001$ ) и инфарктом миокарда (ОШ = 1,962, 95% ДИ 1,942-1,982,  $p < 0,001$ ). Статистически незначимая связь с признаками умеренной гетерогенности была обнаружена между полипрагмазией и инсультом (ОШ = 1,335; 95% ДИ 0,532-3,346,  $p = 0,538$ ) и госпитализацией (ОШ = 1,723; 95% ДИ 0,983-3,021,  $p = 0,057$ ). Объединенные оценки риска показывают, что полипрагмазия у пожилых связана с повышенной смертностью от всех причин, макрососудистыми осложнениями и госпитализацией [23].

Интенсивное лечение пожилых людей с СД является распространенным явлением и создает повышенный риск неблагоприятных событий, таких как гипогликемия и госпитализация из-за ошибок при приеме лекарств. Получающие множество препаратов относятся к старшей возрастной группе, имеют многочисленные заболевания, включая почечную недостаточность и деменцию. У таких пациентов допустима деинтенсификация терапии или даже полная отмена гипогликемических препаратов без существенного ухудшения у них гликемического контроля [24].

Более 25% пожилых людей (возраст  $\geq 75$  лет) страдают СД и могут подвергаться риску побочных эффектов, ассоциирован-

ному с его лечением. Ретроспективное популяционное когортное исследование пожилых, проживающих в Онтарио, включало больных СД 2 типа 75 лет и старше, получавших по меньшей мере один сахароснижающий препарат в период с 2014 по 2015 гг. Их разделили на получающих интенсивное или стандартное лечение СД ( $\text{HbA}_{1c} < 7\%$  или 54–69 – 7,1–8,5% соответственно), а также на получающих лечение препаратами высокого (например, инсулин, препараты сульфонилмочевины) или низкого риска. Рассчитывался комбинированный риск обращений в отделения неотложной помощи, госпитализаций или смерти в течение 30 дней после достижения гликемического контроля.

108 620 пожилых людей с СД (средний возраст  $80,6 \pm 4,5$  года, средняя продолжительность СД –  $13,7 \pm 6,3$  года) приняли участие в исследовании. 61% пациентов получали интенсивную сахароснижающую терапию, а 21,6% – препараты высокого риска. Такое лечение ассоциировалось с увеличением риска комбинированного исхода почти на 50% по сравнению со стандартной терапией и использованием препаратов с низким риском (ОР 1,49, 95% ДИ 1,08, 2,05). Полученные результаты подчеркивают необходимость переоценки целевых показателей гликемии у пожилых людей и пересмотра назначения антигипергликемических препаратов, которые могут привести к гипогликемии, особенно при интенсивном гликемическом контроле [25].

Чтобы оценить эффективность, нефробезопасность и переносимость иНГЛТ2 в когорте больных СД 2 типа 65 лет и старше, обследовали 364 пожилых пациента с данным заболеванием, получавших иНГЛТ2 с 2015 по 2018 гг. Пациенты были разделены на 2 подгруппы в зависимости от среднего возраста (70 лет). Значительно более высокий процент пациентов достиг уровня  $\text{HbA}_{1c} < 7,5\%$  (46,7% против 31,6%,  $p < 0,01$ ) и  $< 8,0\%$  (68,9% против 47,2%,  $p < 0,01$ ) по сравнению с исходным уровнем. Каждый год терапии ассоциировался со средним снижением  $\text{HbA}_{1c}$  на 0,34% ( $p < 0,01$ ) и снижением ИМТ на  $0,71 \text{ кг}/\text{м}^2$  ( $p < 0,01$ ) без существенной разницы между возрастными группами. В младшей группе рСКФ увеличилась на 1,02 мл/мин/год, а в старшей снизилась на 0,42 мл/мин/год ( $p = 0,08$ ). Общая частота прекращения лечения в течение периода наблюдения оказалась одинаковой для всех возрастных групп (34,2% против 36,1%,  $p = 0,26$ ). Мочеполовые инфекции были наиболее частой причиной прерывания лечения (15,8% против 17,2%,  $p = 0,69$ ) в обеих группах, в то время как стойкое снижение рСКФ (4,4%) и ортостатическая гипотензия (1,7%) наблюдались только в старшей возрастной группе. Эффективность, почечная безопасность и переносимость иНГЛТ2 были одинаковыми у лиц старше 70 лет по сравнению с пациентами 65–70 лет. Это позволяет предположить, что более широкое использование не должно вызывать беспокойства у пожилых людей, однако следует с осторожностью относиться к возникновению стойкого снижения рСКФ и ортостатической гипотензии, особенно у пациентов старше 70 лет [26].

У ослабленных больных риски интенсивной противодиабетической терапии перевешивают потенциальные преимущества. В проспективное описательное, обсервационное исследование пожилых больных были включены 210 человек с СД 2 типа (распространенность 25,15%) с высокой полиморбидностью. В 93,3% случаев отмечалась полипрагмазия, в 51% – чрезмерная терапия. В 97,1% случаев ( $n = 136$ ) схемы медикаментозной терапии были изменены при поступлении. Эти результаты свидетельствуют о том, что в клинической практике лечение СД 2 типа не проводится индивидуально, а основывается на общих рекомендациях. Применение пациент-ориентированной модели позволяет оптимизировать меди-

каментозную терапию пожилых пациентов в соответствии с терапевтической целью и обеспечивает перемещение доказательств из теории в повседневную клиническую практику [27].

У пожилых с СД 2 типа полипрагмазия остается распространенным явлением при одновременном вкладе клинической инертности. Для оценки распространенности и изучения факторов, связанных с чрезмерным и недостаточным лечением, участников португальского обсервационного исследования разделили на получающих избыточное ( $\text{HbA}_{1c} \leq 7,5\%$ ) и адекватное лечение ( $\text{HbA}_{1c}$  от  $> 7,5\%$  до  $\leq 9\%$ ), а также потенциально некомпенсированных ( $\text{HbA}_{1c} > 9\%$ ). В исследование были включены 444 участника: избыточная и недостаточная терапия регистрировалась у 60,5% и 12,6% соответственно. Группа получающих избыточное лечение состояла из большего количества мужчин (61,3% против 52,2%) с меньшей степенью ожирения (34,1% против 39,2), высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (13,7% против 11%), патологии периферических сосудов (16,7% против 12,8%), диабетической стопы (10% против 4,5%) и тяжелой болезни почек (5,2% против 4,5%). Среди некомпенсированных участников превалировали женщины (64,2% против 47,7%) и такие факторы, как ожирение (49% против 39,2%), дислипидемия (69% против 63,1%), заболевания периферических сосудов (14,2% против 12,8%), диабетическая стопа (8,9% против 4,5%) и наличие инфекций (14,2% против 11,9%). Потенциальное избыточное или недостаточное лечение пожилых людей с СД 2 типа в рутинной клинической практике должно побудить клиницистов рационализировать применение новых пероральных противодиабетических средств с учетом профиля их безопасности [28].

Приверженность лечению имеет решающее значение для успешного лечения пожилых пациентов, принимающих ПССП. Высокая стоимость лекарств, отсутствие страхового покрытия и низкий доход являются основными факторами, способствующими несоблюдению режима терапии. Государственные программы фармацевтической помощи (SPAP) предоставляют лекарства за небольшую плату или бесплатно для пациентов с соответствующим доходом и могут улучшить соблюдение режима лечения пожилыми пациентами. Для оценки взаимосвязи между приемом ПССП, госпитализацией и затратами в ретроспективное обсервационное исследование были включены пожилые пациенты с СД. Приверженность лечению оценивалась как доля дней в году, охваченных приемом препарата. Из 9 497 пожилых пациентов с СД 81% оказались привержены лечению; 21% был госпитализирован. По сравнению с пациентами, приверженными лечению, у непридерживавшихся регулярного приема ПССП вероятность госпитализации по всем причинам и в связи с СД оказалась в два раза выше. У несоблюдающих режим пациентов было на 27% больше госпитализаций вследствие всех причин (95% ДИ = 9–36%) и на 21% больше – по причине СД (95% ДИ = 5–40%), чем у приверженных. Несоблюдение режима лечения было связано со значительно большей стоимостью (22 670 против 16 383 долларов США;  $p < 0,0001$ ) и расходами на госпитализацию по причине СД (13 518 против 12 634 долларов;  $p = 0,0003$ ). У пожилых пациентов, включенных в программу SPAP, несоблюдение режима лечения было в значительной степени ассоциировано с повышенным риском госпитализации, более длительным пребыванием в больнице и более высокими затратами на госпитализацию, что повышает экономическую нагрузку на здравоохранение [29].

Деинтенсификация лечения СД рекомендована пожилым пациентам с жестким гликемическим контролем и высоким риском развития гипогликемии. Для оценки ее необходимости в ретроспективное исследование включались пациенты

с  $\geq 2$  визитами в клинику в течение 1 года, в крупный диабетический центр. Деинтенсификацию лечения СД 2 типа определяли как уменьшение или прекращение приема любого противодиабетического препарата без добавления другого, или снижение общей суточной дозы инсулина или препарата сульфонилмочевины с добавлением или без добавления к нему препарата без риска гипогликемии. Из 3186 пациентов 492 были старше 65 лет с СД 2 типа и уровнем HbA<sub>1c</sub> < 7,5%. Выявили 308 пациентов, получавших лечение препаратами сульфонилмочевины или инсулином, у 102 из которых ранее регистрировалась гипогликемия. Из 102 пациентов 38 (37%) была рекомендована деинтенсификация терапии. При анализе подгрупп пациентов  $\geq 75$  лет с уровнем HbA<sub>1c</sub> < 7% обнаружили, что из 23 субъектов, получавших препараты сульфонилмочевины или инсулин и сообщивших о гипогликемии, 11 (43%) было рекомендовано деинтенсифицировать терапию. Возможно, потребуется разработать стратегии для предотвращения потенциального вреда полипрагмазии в этой популяции [30].

Препараты сульфонилмочевины широко используются у пожилых пациентов с СД 2 типа; при этом принимается во внимание растущий риск переломов. Проведенный метаанализ, включавший 7 исследований при участии 464 121 человека, показал, что объединенный коэффициент риска развития переломов у лиц старше 65 лет, принимающих препараты сульфонилмочевины, составил 1,26 (95% ДИ 1,15–1,39), поэтому терапия ими должна проводиться с осторожностью [31].

Чтобы оценить эффективность и безопасность двойной/тройной терапии на основе метформина/ситаглиптина у пожилых китайцев с СД 2 типа, в анализ включались лица 65 лет из исследования STRATEGY, в котором пациенты с неудовлетворительным гликемическим контролем на метформине сначала получали двойную комбинацию метформина и ситаглиптина в течение 16 недель (n = 681), а затем, если гликемический контроль не был достигнут, назначался третий дополнительный пероральный сахароснижающий препарат в течение еще 24 недель (n = 291). Конечной точкой было изменение уровня HbA<sub>1c</sub> на каждом этапе, а конечной точкой безопасности — НЯ с упором на гипогликемию. На 16-й неделе изменение уровня HbA<sub>1c</sub> составило -0,81% по сравнению с исходным, а процент пациентов, достигших целевых показателей HbA<sub>1c</sub> < 7% и < 7,5%, составил 44,9 и 67,2% соответственно. Через 24 недели наблюдалось дальнейшее среднее снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на -0,60%, снижение на -0,70% при приеме глимепирида, -0,63% — при приеме гликлазида, -0,51% — при приеме репаглинида и на -0,45% — при приеме акарбозы. Доля пациентов, достигших целевых показателей HbA<sub>1c</sub> < 7% и < 7,5%, составила 65,4% и 81,3% соответственно. Частота НЯ, связанных с приемом препарата, и гипогликемии составила соответственно 4,1% и 4,3% на этапе двойной терапии и 5,2% и 7,1% — на этапе тройной терапии без возникновения тяжелой гипогликемии. Таким образом, даже двойная и тройная пероральная терапия на основе метформина/ситаглиптина может обеспечить клинически значимый гликемический контроль и, как правило, хорошо переносится с низкой частотой гипогликемии [32]. Гипогликемия является потенциально опасным для жизни ятрогенным осложнением при лечении СД. Для изучения тяжелой гипогликемии у пожилых людей с СД 2 типа анализировались данные людей 75 лет и старше с СД 2 типа и документально подтвержденным лечением с 2005 по 2019 г. Оценивались частота тяжелой гипогликемии, терапия диабета, индекс массы тела, HbA<sub>1c</sub> и рСКФ. Результаты были проанализированы во всей когорте и сравнены между возрастными группами 75–79, 80–84, от 85 лет и старше. Всего в анализ был включен 136 931 пациент из 188 диабетических

центров. Скорректированный HbA<sub>1c</sub> снизился с 7,3% (95% ДИ 7,3–7,4) в 2005 г. до 7,2% (7,2–7,2) в 2019 г. (p < 0,001) без существенной разницы между возрастными группами (p = 0,47). Частота тяжелой гипогликемии снизилась с 6,7 (6,0–7,4) до 4,1 на 100 человеко-лет (3,7–4,5) (p < 0,001) во всей популяции. Пациенты 85 лет и старше имели более низкие уровни HbA<sub>1c</sub> по сравнению с более молодыми (p < 0,001). Хотя тяжелая гипогликемия снизилась больше всего в возрастной группе 85 лет и старше (p < 0,001), тяжелая гипогликемия оставалась неизменно выше в этой группе по сравнению с группой от 75 до 79 лет (p < 0,001). Хотя препараты с риском гипогликемии использовались реже, антидиабетическое лечение у пожилых людей должно быть усовершенствовано с целью снижения дальнейшего риска гипогликемии в этой возрастной группе, допускаются менее строгий метаболический контроль и возрастные целевые диапазоны [33].

Таким образом, лечение СД у пожилых пациентов представляет собой непростую задачу в связи с необходимостью учитывать множественные коморбидные состояния, индивидуальные параметры, высокую склонность к гипогликемии и возможную полипрагмазию. С учетом роста продолжительности жизни необходима разработка алгоритмов сахароснижающей терапии для этой когорты больных. ■

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

### Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова. М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й выпуск. М., 2019, 212 с.  
[Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus / Pod red. I. I. Dedova. M. V. Shestakoy, A. Yu. Mayorova. 9-y vypusk. M., 2019, P. 212.]
2. Erica Wilson. Person-Centered Medication Therapy for Diabetes in Older Adults: A Practical Review // J Gerontol Nurs. 2021; 47 (10): 7-13.  
DOI: 10.3928/00989134-20210908-02.
3. Yuanying Sun, Wenqing Ni, Xueli Yuan, Hongshan Chi, Jian Xu. Prevalence, treatment, control of type 2 diabetes and the risk factors among elderly people in Shenzhen: results from the urban Chinese population // BMC Public Health. 2020; 20 (1): 998. DOI: 10.1186/s12889-020-09045-1.
4. Mohan Viswanathan, Anjana Ranjit Mohan, Unnikrishnan Ranjit, Gupta Prasanna Kumar, Routary Philips, Jebarani Saravanan, Venkatesan Ulagamathesan, Uma Samkari Ganesan, Gini Venisha Kumaradas, Ashok Kumar Rajendran, Rahulashankiruthiyayan Thangarajan, Pradeepa Rajendra, Shanthi Rani Coimbatore Subramanian. Clinical Profile of Elderly Patients (Over 90 Years) with Type 2 Diabetes Seen at a Diabetes Center in South India // Diabetes Technol Ther. 2020; 22 (2): 79-84. DOI: 10.1089/dia.2019.0219.
5. Muhammad Atif, Quratulain Saleem, Saima Asghar, Iram Malik, Nafees Ahmad. Extent and Predictors of Poor Glycaemic Control among Elderly Pakistani Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Multi-Centre Cross-Sectional Study // Medicina (Kaunas). 2019; 55 (1): 21. DOI: 10.3390/medicina55010021.
6. Alberto J. Mimenta-Alvarado, Gilberto A. Jiménez-Castillo, Sara G. Yeverino-Castro, Abel J. Barragán-Berlanga, Mario U. Pérez-Zepeda, J. Alberto Ávila-Funes, Sara G. Aguilar-Navarro. Effect of poor glycemic control in cognitive performance in the elderly with type 2 diabetes mellitus: The Mexican Health and Aging Study // BMC Geriatr. 2020; 20 (1): 424.  
DOI: 10.1186/s12877-020-01827-x.
7. Anna Izzo, Elena Massimino, Gabriele Riccardi, Giuseppe Della Pepa // Nutrients. 2021; 13 (1): 183. DOI: 10.3390/nu13010183.
8. Mojtaba Azdabakht, Parisa Taheri Tanjani, Reza Fadayevatan, Mahshid Froughan, Nasibeh Zanjari. The prevalence and predictors of diabetes distress in elderly with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Res Clin Pract. 2020; 163: 108133.  
DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108133.

9. *Huong Van Nguyen, Tung Thanh Tran, Cuong Tat Nguyen, Tung Hoang Tran, Bach Xuan Tran, Carl A. Latkin, Cyrus S. H. Ho, Roger C. M. Ho.* Impact of Comorbid Chronic Conditions to Quality of Life among Elderly Patients with Diabetes Mellitus in Vietnam // *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16 (4): 531. DOI: 10.3390/ijerph16040531.
10. *Ahmed H. Abdelhafiz.* Diabetic Kidney Disease in Older People with Type 2 Diabetes Mellitus: Improving Prevention and Treatment Options // *Drugs Aging.* 2020; 37 (8): 567-584. DOI: 10.1007/s40266-020-00773-y.
11. *Kazunaga Takamatsu.* Renal status in elderly patients with type 2 diabetes // *Clin Exp Nephrol.* 2020; 24 (1): 53-62. DOI: 10.1007/s10157-019-01792-9.
12. *Koutaro Yokote, Ryo Suzuki, Maki Gouda, Hiroaki Iijima, Akiko Yamazaki, Masaya Inagaki.* Association between glycemic control and cardiovascular events in older Japanese adults with diabetes mellitus: An analysis of the Japanese medical administrative database // *J Diabetes Investig.* 2021; 12 (11): 2036-2045. DOI: 10.1111/jdi.13575.
13. *Chrysi Koliaki, Nicholas Katsilambros.* Important Considerations for the Treatment of Patients with Diabetes Mellitus and Heart Failure from a Diabetologist's Perspective: Lessons Learned from Cardiovascular Outcome Trials // *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 17 (1): 155. DOI: 10.3390/ijerph17010155.
14. *Jianbo Zhang, Jianmin Yang, Liwei Liu, Liyan Li, Jiangyin Cui, Shuo Wu, Kuanxiao Tang.* Significant abnormal glycemic variability increased the risk for arrhythmias in elderly type 2 diabetic patients // *BMC Endocr Disord.* 2021; 21 (1): 83. DOI: 10.1186/s12902-021-00753-2.
15. *Špela Volčanšek, Mojca Lunder, Andrej Janež.* Acceptability of Continuous Glucose Monitoring in Elderly Diabetes Patients Using Multiple Daily Insulin Injections // *Diabetes Technol Ther.* 2019; 21 (10): 566-574. DOI: 10.1089/dia.2019.0131.
16. *Chunling Li, Shufang Wang, Mengru Du, Yihan Wei, Sheng Jiang.* Clinical Characteristics and Controllable Risk Factors of Osteoporosis in Elderly Men with Diabetes Mellitus // *Orthop Surg.* 2021; 13 (3): 1001-1005. DOI: 10.1111/os.12957.
17. *Cristina Monteiro, Samuel Silvestre, Ana Paula Duarte, Gilberto Alves.* Assessment of suspected adverse drug reactions in elderly patients with diabetes mellitus based on a Portuguese spontaneous reporting database: analysis of reporting from 2008 to 2018 // *Expert Opin Drug Saf.* 2021; 20 (7): 845-853. DOI: 10.1080/14740338.2021.1928072.
18. *Ju Young Kim, Young Sook Ku, Hyun Jeong Kim, Nga Thi Trinh, Woorim Kim, Bomi Jeong, Tae Young Heo, Myung Koo Lee, Kyung Eun Lee.* Oral diabetes medication and risk of dementia in elderly patients with type 2 diabetes // *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 154: 116-123. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.07.004.
19. *Jeffrey Freeman.* Management of hypoglycemia in older adults with type 2 diabetes // *Postgrad Med.* 2019; 131 (4): 241-250. DOI: 10.1080/00325481.2019.1578590.
20. *Yoshiaki Tamura, Takuya Omura, Kenji Toyoshima, Atsushi Araki.* Nutrients. Nutrition Management in Older Adults with Diabetes: A Review on the Importance of Shifting Prevention Strategies from Metabolic Syndrome to Frailty. 2020; 12 (11): 3367. DOI: 10.3390/nu12113367.
21. *Chien-Cheng Huang, Chien-Chin Hsu, Chong-Chi Chiu, Hung-Jung Lin, Jhi-Joung Wang, Shih-Feng Weng.* Association between exercise and health-related quality of life and medical resource use in elderly people with diabetes: a cross-sectional population-based study // *BMC Geriatr.* 2020; 20 (1): 331. DOI: 10.1186/s12877-020-01750-1.
22. *Theocharis Koufakis, Maria Grammatiki, Kalliopi Kotsa.* Type 2 diabetes management in people aged over seventy-five years: targets and treatment strategies // *Maturitas.* 2021; 143: 118-126. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.10.005.
23. *Labib Al-Musawe, Ana Paula Martins, Joao Filipe Raposo, Carla Torre.* The association between polypharmacy and adverse health consequences in elderly type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 155: 107804. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107804.
24. *Abdelhafiz A. H., Sinclair A. J.* Deintensification of hypoglycaemic medications-use of a systematic review approach to highlight safety concerns in older people with type 2 diabetes // *J Diabetes Complications.* 2018; 32 (4): 444-450. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.11.011.
25. *Iliana C. Lega, Michael A. Campitelli, Peter C. Austin, Yingbo Na, Afshan Zahedi, Freda Leung, Catherine Yu, Susan E. Bronskill, Paula A. Rochon, Lorraine L Lipscombe.* Potential diabetes overtreatment and risk of adverse events among older adults in Ontario: a population-based study // *Diabetologia.* 2021; 64 (5): 1093-1102. DOI: 10.1007/s00125-020-05370-7.
26. *Andrea Tumminia, Marco Graziano, Federica Vinciguerra, Andrea Lomonaco, Lucia Frattitta.* Efficacy, renal safety and tolerability of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) in elderly patients with type 2 diabetes: A real-world experience // *Prim Care Diabetes.* 2021; 15 (2): 283-288. DOI: 10.1016/j.pcd.2020.10.002.
27. *Molist-Brunet N., Sevilla-Sánchez D., Puigoriol-Juvanteny E., González-Bueno J., Solà-Bonada N., Cruz-Grullón M., Espaulella-Panicot J.* Optimizing drug therapy in frail patients with type 2 diabetes mellitus // *Aging Clin Exp Res.* 2020; 32 (8): 1551-1559. DOI: 10.1007/s40520-019-01342-z.
28. *Labib Al-Musawe, Carla Torre, Jose Pedro Guerreiro, Antonio Teixeira Rodrigues, Joao Filipe Raposo, Helder Mota-Filipe, Ana Paula Martins.* Overtreatment and undertreatment in a sample of elderly people with diabetes // *Int J Clin Pract.* 2021; 75 (11): e14847. DOI: 10.1111/ijcp.14847.
29. *Priti Pednekar, Debra A. Heller, Andrew M. Peterson.* Association of Medication Adherence with Hospital Utilization and Costs Among Elderly with Diabetes Enrolled in a State Pharmaceutical Assistance Program // *J Manag Care Spec Pharm.* 2020; 26 (9): 1099-1108. DOI: 10.18553/jmcp.2020.26.9.1099.
30. *Daniela V. Pirela, Rajesh Garg.* De-intensification of diabetes treatment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus // *Endocr Pract.* 2019; 25 (12): 1317-1322. DOI: 10.4158/EP-2019-0303.
31. *Yujia Tao, Meng E., Jingjing Shi, Zhen Zhang.* Sulfonylureas use and fractures risk in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis study // *Aging Clin Exp Res.* 2021; 33 (8): 2133-2139. DOI: 10.1007/s40520-020-01736-4.
32. *Xiangyang Liu, Li Wang, Ying Xing, Samuel S Engel, Longyi Zeng, Bin Yao, Wen Xu, Guojuan Chen, Ye Zhang, Ruya Zhang, Shu Liu, Jianping Weng, Qiuhe Ji.* Efficacy and safety of metformin and sitagliptin-based dual and triple therapy in elderly Chinese patients with type 2 diabetes: Subgroup analysis of STRATEGY study // *J Diabetes Investig.* 2020; 11 (6): 1532-1541. DOI: 10.1111/jdi.13277.
33. *Katja S. Just, Sascha R. Tittel, Cornelius Bollheimer, Michael Naudorf, Katharina Laubner, Stefan Zimny, Andrej Zeyfang, Michael Hummel, Julia C. Stingl, Reinhard W. Holl.* Hypoglycemia in Older Adults: Time Trends and Treatment Differences in Patients Aged  $\geq 75$  Years with Type 2 Diabetes // *J Am Med Dir Assoc.* 2021; 22 (9): 1898-1905. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.05.006.

#### Сведения об авторах:

**Моргунов Леонид Юльевич**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской университет дружбы народов, Медицинский институт; 117198; Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; morgunov.ly@mail.ru

**Земскова Елена Владимировна**, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской университет дружбы народов, Медицинский институт; 117198; Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; elenavasiljeva79@mail.ru

#### Information about the authors:

**Leonid Yu. Morgunov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; morgunov.ly@mail.ru**

**Elena V. Zemskova, PhD student of the Department of Hospital Therapy with a Course of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; elenavasiljeva79@mail.ru**

Поступила/Received 25.06.2022

Принята в печать/Accepted 29.06.2022

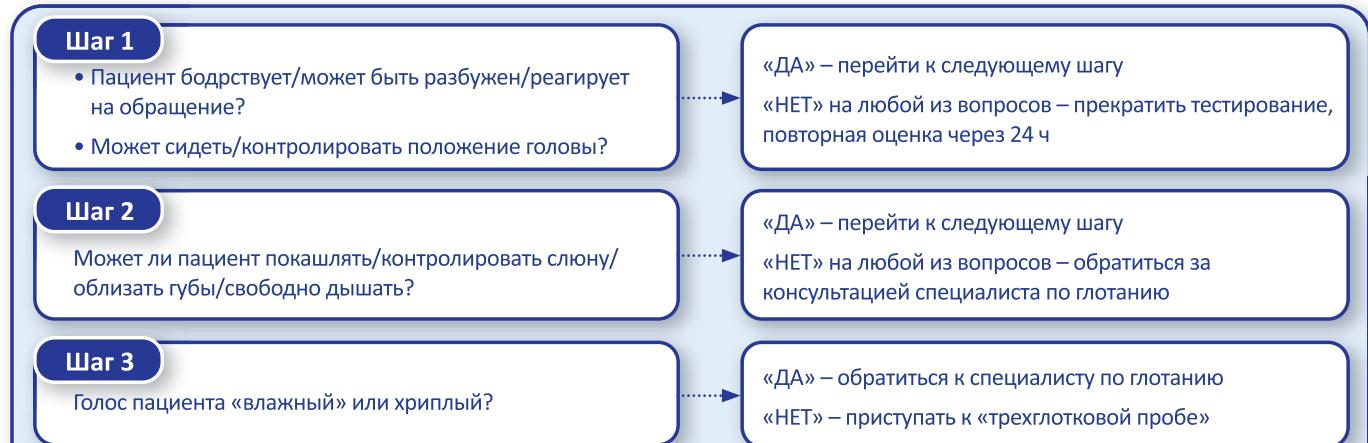
## Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Гериатрические синдромы	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра болезней старения ФДПО, Москва	Врачи специальностей «терапия», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «пульмонология», «гастроэнтерология» и др.	28.11-02.12.	1 нед
Практическая гастроэнтерология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи	14.11-09.12.	1 мес
Наследственные метаболические болезни печени у детей	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Врачи специальностей: «педиатрия», «гастроэнтерология», «терапия», «общая врачебная практика (семейная медицина)»	07.11-11.11.	1 нед
Ишемическая болезнь сердца: вопросы диагностики и лечения	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи, терапевты, врачи общей практики	28.11-02.12.	1 нед
Аnestезиология, реаниматология и неотложная медицина	МГМСУ, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины ФДПО, Москва	Анестезиологи-реаниматологи, врачи скорой медицинской помощи	13.11-10.12	1 мес
Регенеративная реабилитация и биомедицинские технологии	МГМСУ, кафедра восстановительной медицины и биомедицинских технологий, Москва	Врачи лечебных специальностей	01.11-15.11	2 нед
Избранные вопросы психиатрии	МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО, Москва	Психиатры	07.11-02.12	1 мес
Офтальмология	МГМСУ, кафедра офтальмологии ФДПО, Москва	Офтальмологи	31.10-25.11	1 мес
Организация и содержание психотерапевтической помощи в общесоматической практике	МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО, Москва	Психиатры, психиатры-наркологи, психотерапевты	05.12-09.12	1 нед
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 и др.	07.11-03.12	1 мес
Психиатрия-наркология	РМАНПО, кафедра наркологии терапевтического факультета, Москва	Психиатры-наркологи	02.09-29.09	1 мес
Гастроэнтерология	РМАНПО, кафедра гастроэнтерологии терапевтического факультета, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи)	02.11-30.11	1 мес
Дерматовенерология	РМАНПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета, Москва	Дерматовенерологи	07.11-03.12	1 мес
Фармация	МГМУ, кафедра фармацевтической технологии и фармакологии ИПО, Москва	Фармацевты	14.11-09.12	1 мес
Общая врачебная практика	МГМУ, кафедра общей врачебной практики ИПО, Москва	Врачи общей практики (семейные врачи)	31.10-28.11	1 мес
Акушерство и гинекология	МГМУ, кафедра акушерства и гинекологии ИКМ, Москва	Акушеры-гинекологи	07.11-02.12	1 мес
Аnestезиология и реаниматология	МГМУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии ИКМ, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	14.11-09.12	1 мес
Внутренние болезни: состояние в эпоху COVID-19	МГМУ, кафедра терапии ИПО, Москва	Врачи лечебных специальностей	31.10-28.11	1 мес

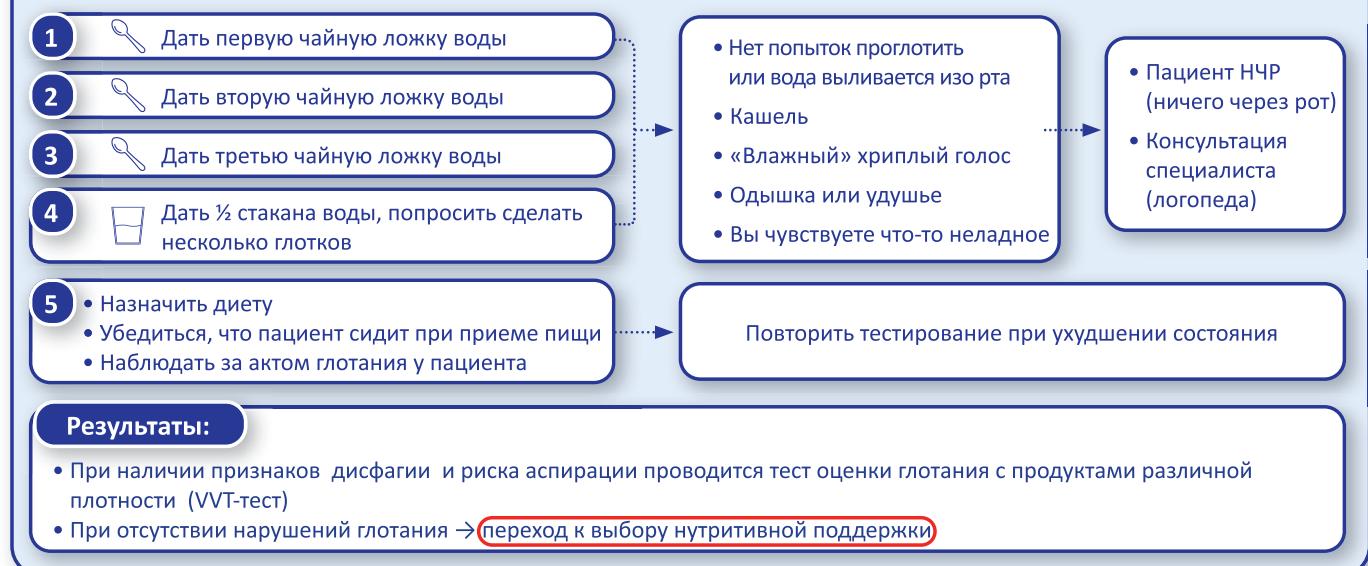
## ДИСФАГИЯ АССОЦИРОВАНА С НЕГАТИВНЫМ ВЛИЯНИЕМ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ<sup>1-4</sup>



## СТАНДАРТИЗИРОВАННОЕ СКРИНИНГОВОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ФУНКЦИИ ГЛОТАНИЯ<sup>5-7</sup>



### Трехглотковая проба (при проведении убедиться, что пациент разбужен и посажен)<sup>5-7</sup>

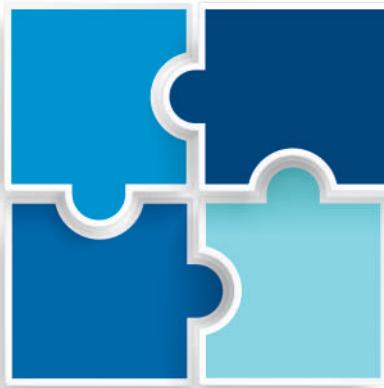


## ТЕСТ ОЦЕНКИ ГЛОТАНИЯ С ПРОДУКТАМИ РАЗЛИЧНОЙ ПЛОТНОСТИ И ОБЪЁМА (VVT)<sup>5</sup>



# ТЕТРАДЕРМ®

крем для наружного применения



## ЕДИНСТВЕННЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ГКС, СПОСОБСТВУЮЩИЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖИ\*

- Оригинальный 4-х компонентный препарат
- Современные действующие вещества
- Полноценная схема лечения инфицированных дерматозов в одном средстве

### Мометазон

нефторированный  
глюкокортикоид  
3 класса

### Эконазол

современный  
противогрибковый  
компонент

### Гентамицин

эффективный  
антибактериальный  
компонент

### Декспантенол

противовоспалительное  
регенерирующее  
средство



НОВИНКА  
30 г



\* По данным ГРПС, является единственным зарегистрированным лекарственным средством с комбинацией Мометазон + Эконазол + Гентамицин + Декспантенол.

\*\* Третье место в номинации «Лучший инновационный продукт в сфере медицины, биотехнологий и фармацевтики» премии правительства Санкт-Петербурга за оригинальный комбинированный лекарственный препарат собственной разработки для применения в дерматологии.

Производитель:  
АО «ВЕРТЕКС», 199106, Россия,  
Санкт-Петербург, В.О., 24-я линия, д.27а.  
(звонок по России бесплатный)  
[www.vertex.spb.ru](http://www.vertex.spb.ru)  
РЕКЛАМА

**ВЕРТЕКС**  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
КОМПАНИЯ



Лучший инновационный продукт 2019 года\*\*