

# Лечашний Врач

Medical Journal

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 25 № 11 2022



## ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

## ИНФЕКЦИИ. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

- Воспалительный линейный веррукоэозный эпидермальный невус (ILVEN) • Возможности комбинированного лазерного излучения в комплексной терапии акне
- Особенности течения инфекции COVID-19 у молодых • Восстановительное лечение пациентов с постковидным синдромом • Гематологические показатели при COVID-19 • Заболеваемость гриппом беременных и необходимость профилактических мер • Анализ эпидситуации истинной пузырчатки в Азербайджане • Бактериальные осложнения гриппа

### Страница педиатра

- Эффективность энтеросорбции при гастроинтестинальной аллергии
- Ребенок с кашлем на приеме у педиатра • Диагностика болезни Лайма

### Актуальная тема

- Опыт применения синтетического иммуностимулятора в амбулаторной практике уролога • Новые возможности в лечении смешанных бактериальных инфекций у женщин • Принципы консервативного лечения легкой и среднетяжелой форм язвенного колита • Нутритивная поддержка как неотъемлемая часть ведения пациента с инсультом

### Событие

- Новое в фармакотерапии часто встречающихся патологий для терапевта поликлиники • Результаты клинического исследования «Колибри»: положительный опыт имортозамещения в лечении остеоартрита

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



# РОЛЬ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ТЕРАПИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛЬТОМ

## НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПИТАНИЯ (НП) – ЧАСТАЯ ПРОБЛЕМА У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛЬТОМ<sup>1,2</sup>



## НУТРИТИВНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НЕГАТИВНО ВЛИЯЕТ НА ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛЬТАМИ<sup>3</sup>

Факторы риска
<ul style="list-style-type: none"><li>• Дисфагия</li><li>• Общая слабость</li><li>• Снижение аппетита</li><li>• Гиперметаболизм острой фазы</li><li>• Когнитивные нарушения</li><li>• Депрессия</li></ul>

Потеря мышечной массы
<ul style="list-style-type: none"><li>• Снижение физической активности</li><li>• Снижение реабилитационного потенциала</li><li>• Пневмонии</li></ul>

Снижение темпов восстановления
<ul style="list-style-type: none"><li>• Повышение риска негативных исходов</li><li>• Увеличение сроков госпитализации</li><li>• Снижение эффективности реабилитации</li></ul>

## НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА<sup>4</sup>

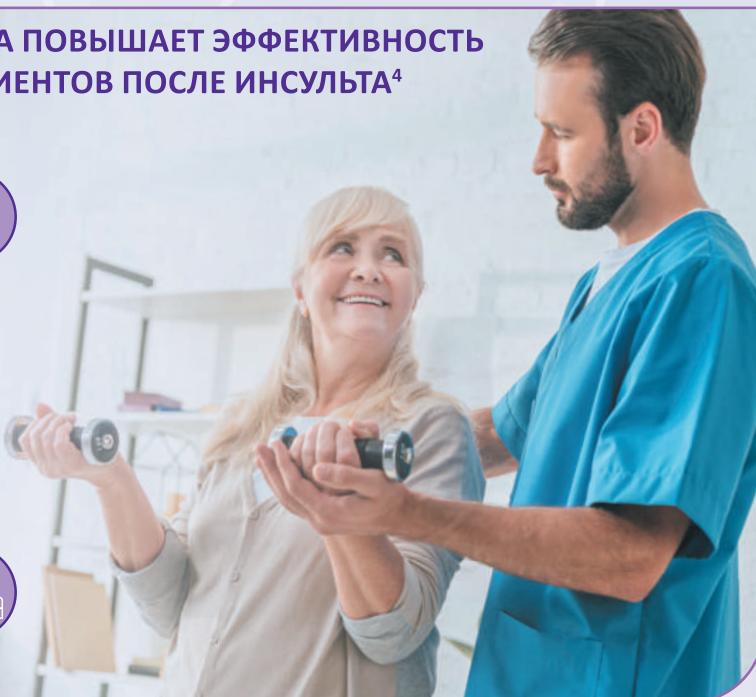
Ускорение восстановления повседневной активности



Снижение частоты инфекционных осложнений



Сокращение длительности госпитализации



1. Foley N. C. et al. Which reported estimate of the prevalence of malnutrition after stroke is valid? //Stroke. - 2009. - Т. 40. - №. 3. - С. e66-e74.
2. S. D. Bouziana et al. Malnutrition in Patients with Acute Stroke. Journal of Nutrition and Metabolism. Volume 2011, Article ID 167898, 7 pages
3. Bouziana S.D. et al. Malnutrition in patients with acute stroke //Journal of nutrition and metabolism. – 2011. – Т. 2011.
4. Gariballa S.E. et al. A Randomized, controlled, single-blind trial of nutritional supplementation after acute stroke. JPN, 1998, 22(5), 315-319.

# Medical Journal

# Лечащий Врач

16+

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

Издается с 1998 года

**ТОМ 25 № 11 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 – 22.11.2022 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 № 11 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 – 22.11.2022

**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, Krasnозвездная, 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 № 11 2022

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

Новости

News

Дерматовенерология

Dermatovenereology

Инфекции.

Вакцинопрофилактика

Infections.

Vaccine prophylaxis

6 Достижения, события, факты

6 Achievements, developments, facts

7 Воспалительный линейный verrucозный эпидермальный невус (ILVEN): клинический случай и обзор литературы/ Р. В. Саранюк, Т. А. Гостева, П. М. Абезяева

7 Inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN): a clinical case and review of the literature/ R. V. Saranyuk, T. A. Gosteva, P. M. Abezyaeva

11 Возможности комбинированного калий-титанилфосфатного и неодимового (КТР 532 нм и Nd:YAG 1064 нм) лазерного излучения в комплексной терапии акне/ М. М. Тлиш, М. И. Сашко, М. Е. Шавилова, Ф. А. Псавок

11 Possibilities of combined (KTP 532 nm and Nd: YAG 1064 nm) laser radiation in complex acne therapy/ M. M. Tlish, M. I. Sashko, M. E. Shavilova, F. A. Psavok

16 Особенности течения инфекции COVID-19 у молодых людей на примере студентов медицинского университета/ В. А. Сергеева, Т. Е. Липатова, Л. А. Сычева, А. А. Панина

16 Clinical features of COVID-19 infection among young adults on the example of medical students/ V. A. Sergeeva, T. E. Lipatova, L. A. Sycheva, A. A. Panina

21 Эффективность восстановительного лечения пациентов с постковидным синдромом/ А. А. Зуйкова, Д. Ю. Бугримов, О. Н. Красноруцкая

21 Efficiency of rehabilitation treatment of patients with post-COVID syndrome/ A. A. Zuikova, D. Yu. Bugrimov, O. N. Krasnorutskaya

30 Изменение гематологических показателей при COVID-19/ Д. Н. Задумина, В. В. Сквортцов

30 Change of hematological parameters in COVID-19/ D. N. Zadumina, V. V. Skvortsov

37 Заболеваемость гриппом беременных и необходимость возможных профилактических мер/ А. З. Хашукоева, Т. Е. Дмитрашко, З. А. Беслангуррова, Д. М. Ляфишева

37 The incidence of influenza in pregnant women and the relevance of possible preventive measures/ A. Z. Khashukoeva, T. E. Dmitrashko, Z. A. Beslangurova, D. M. Lyafisheva

**Страницка педиатра**  
**Pediatrician's page**

- 44 Анализ эпидемиологической ситуации истинной пузырчатки в Азербайджане в процессе многолетней динамики/**  
Г. З. Фараджева
- 44 Analysis of the epidemiological situation of true pemphigus in Azerbaijan in the process of long-term dynamics/** G. Z. Faradzheva
- 48 Бактериальные осложнения гриппа (обзор литературы)/**  
А. А. Скрябина, В. В. Никифоров, М. З. Шахмарданов, М. С. Застрожин
- 48 Bacterial complications of influenza (literature review)/** A. A. Skryabina, V. V. Nikiforov, M. Z. Shakhmardanov, M. S. Zastrozhin
- 55 Эффективность энтеросорбции при гастроинтестинальной аллергии у детей раннего возраста/** Т. Г. Маланичева, Н. В. Зиатдинова, З. Р. Шархымуллина, В. А. Ольшанский
- 55 Efficiency of enterosorption in gastrointestinal allergy in young children/** T. G. Malanicheva, N. V. Ziatdinova, Z. R. Sharkhymullina, V. A. Olshansky
- 60 Ребенок с кашлем на приеме у педиатра/** Э. Э. Локшина, О. В. Зайцева
- 60 A child with a cough at a pediatrician's appointment/** E. E. Lokshina, O. V. Zaytseva

**Актуальная тема**  
**Topical theme**

- 66 Трудности диагностики болезни Лайма у детей. Клинический случай/**  
Г. С. Карпович, Д. С. Марамыгин, Ю. С. Серова, Е. И. Краснова, И. В. Куимова
- 66 Difficulties in the diagnosis of Lyme disease in children. Clinical case/**  
G. S. Karpovich, D. S. Maramygin, Yu. S. Serova, E. I. Krasnova, I. V. Kuimova
- 71 Опыт применения синтетического иммуностимулятора в амбулаторной практике уролога/** Е. В. Ткаченко, А. А. Белопольский
- 71 Experience in the use of a synthetic immunostimulant in the outpatient practice of a urologist/** E. V. Tkachenko, A. A. Belopolsky
- 76 Новые возможности в лечении смешанных бактериальных инфекций у женщин/** В. Н. Кузьмин
- 76 New opportunities in the treatment of mixed bacterial infections in women/** V. N. Kuzmin
- 82 Современные принципы консервативного лечения легкой и среднетяжелой форм язвенного колита/** О. В. Головенко
- 82 Modern principles of conservative treatment of mild and moderate forms of ulcerative colitis/** O. V. Golovenko
- 90 Нутритивная поддержка как неотъемлемая часть ведения пациента с инсультом в острой стадии заболевания и на этапе реабилитации/**  
В. В. Ковалчук
- 90 Nutritional support as an integral part of the management of a patient with stroke in the acute stage of the disease and at the stage of rehabilitation/** V. V. Kovalchuk

**События**  
**Event**

- 96 Новое в фармакотерапии часто встречающихся патологий для терапевта поликлиники/** И. В. Ковалёва
- 96 New in the pharmacotherapy of common pathologies for a polyclinic therapist/** I. V. Kovaleva
- 102 Результаты клинического исследования «Колибри»: положительный опыт импортозамещения в лечении остеоартрита**
- 102 Results of the clinical study «Hummingbird»: positive experience of import substitution in the treatment of osteoarthritis**

# 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. Башинина**, 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 ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимировского (Москва, Россия)
- Н. В. Болотова**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия)
- Н. И. Брико**, д. м. н., профессор, академик РАН, академик МАИ, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- Ю. Я. Венгеров**, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- А. Л. Вёрткин**, д. м. н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, ННПО скорой медицинской помощи (Москва, Россия)
- Г. В. Волгина**, д. м. н., профессор кафедры нефрологии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Ю. А. Гамякова**, д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
- Н. А. Гелле**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- И. В. Друк**, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО МГМСУ 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. Карапеткина**, 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. Шевыркина 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. Колоскова**, 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. Майцук**, 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. Мустафян**, к. м. н., доцент кафедры радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
- Ю. Г. Мухина**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина 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. профессора И. М. Воронцова ФП и ДПО СПБГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
- С. И. Овчаренко**, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- А. Ю. Овчинников**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- В. Н. Прилепская**, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе НЦАГИП им. академика В. И. Кулакова Минздрава России (Москва, Россия)
- А. В. 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. академика М. Я. Студеникова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
- 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. Владимировского (Москва, Россия)
- Н. В. Торопцова**, д. м. н., профессор, заведующая лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза Минздрава России на базе ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (Москва, Россия)
- Е. Г. Филатова**, д. м. н., профессор кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- Н. В. Чичасова**, д. м. н., профессор кафедры ревматологии НИИР им. В. А. Насоновой (Москва, Россия)
- А. Г. 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. Vladimirsy Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

**L. A. Scheplayagina**, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Pediatrics at the Faculty of Advanced Training for Doctors of the M. F. Vladimirsy 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

## НОВОСТИ ПОРТАЛА

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



**Про Нобелевскую премию.** Самое ожидаемое событие в медицине в конце года связано с интригой по вручению Нобелевской премии по физиологии и медицине. В 2022 году лауреатом стал шведский ученый Сванте Паабо, получивший награду за новаторские исследования в области изучения ДНК древнего человека. Десятки лет работы ученого начались с изучения кости 40 000-летней давности, принадлежавшей неандертальцу, — ДНК в этих тканях хватило для установления принципиальных различий между геномами неандертальца и современного человека, *Homo sapiens*. В более широком смысле работы Паабо позволили понять происхождение современного человека и его взаимоотношения с предками людей, а также стали основой для нового направления в науке — палеогеномики. Описание физиологических функций с помощью генома древних людей и изучение митохондриальной ДНК стали важной основой для понимания вариативности генома человека как в норме, так и при патологии. 2022 год оказался продуктивным для медицины и биологии в историческом смысле: на острове Борнео были обнаружены свидетельства самого древнего на настоящий момент случая ампутации. Более 30 тысяч лет назад членам племени удалось остановить кровотечение и сохранить рану чистой до полного заживления, что указывает на сравнительно высокий уровень древней медицины в этом регионе.



**Про COVID-19.** По заключению специальной комиссии *The Lancet* по пандемии COVID-19, происхождение вируса SARS-CoV-2 осталось неуточненным — тем самым специалистам не удалось исключить лабораторное происхождение вируса (были выдвинуты две

основные гипотезы, требующие дальнейшего изучения). Также Комиссия проанализировала различные аспекты борьбы органов здравоохранения и общественности против распространения вируса — от противоэпидемических мер до экономических последствий. Продолжают развиваться технологии вакцинации. Институт Гамалеи и РФПИ объявили о публикации в *Emerging Microbes & Infections* статьи с результатами исследования применения назальной формы вакцины «Спутник V». Согласно данным, полученным в рамках исследований на лабораторных животных, новый тип вакцины формирует длительный и устойчивый иммунный ответ.



**Немного о депрессии.** Послеродовая депрессия — настолько распространенное состояние, что в послеродовой период у женщин целесообразно проведение специального скрининга. В соответствии с данными CDC, каждая 8-я женщина испытывает симптомы послеродовой депрессии. Но насколько необходимо проведение такого скрининга для отцов? По результатам систематического обзора и метаанализа из журнала *JAMA Network Open*, в скрининге на депрессию после рождения ребенка нуждаются оба родителя. Просветлением на горизонте может стать новое средство для лечения депрессии с быстрым эффектом из класса антагонистов NMDA-рецепторов. FDA впервые одобрило использование этого средства в пероральной форме для лечения большого депрессивного расстройства у взрослых. Результаты клинического исследования GEMINI показали, что препарат обладает большей активностью в сравнении с плацебо, эффект от чего наблюдается уже в первую неделю.



### Об интересных исследованиях по кардиоваскулярной патологии.

- Большой интерес представляют результаты крупного РКИ под названием TIME с более чем 21 тыс. пациентов, получавших лечение по поводу артериальной гипертензии (АГ) утром или вечером. Результаты, представленные на Конгрессе Европейского общества кардиологов 2022, противоречат полученным ранее данным, согласно которым антигипертензивную терапию лучше принимать утром. Ключевой вывод авторов — при-

ем антигипертензивных средств можно осуществлять в любое удобное для пациента время.

- Чрезмерное употребление соли влечет за собой повышение АД и, как следствие, повышение сердечно-сосудистого риска. Чем именно обусловлен этот эффект на уровне молекулярной физиологии, попытались объяснить в новом номере журнала *Circulation Research*. Согласно полученным результатам, наблюдалось динамическое изменение инфламасомм NLRP3 в моноцитах у пациентов, подвергнутых повышению АД на фоне употребления соли. Авторы предполагают, что представленные данные могут лежать в основу разработки специальных тестов на определение «реактивности изменения АД в ответ на употребление соленых продуктов», что поможет определить соответствующий индивидуальный тип реакции пациента и назначить дополнительные немедикаментозные рекомендации.

- С помощью детальной оценки жировой ткани и ее распределения методом композиционного анализа, исследователям удалось предсказать сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда или инсульт) вне зависимости от традиционного фактора риска в виде массы тела. Авторы работы из *American Journal of Roentgenology* считают, что такой анализ должен проводиться в комбинации с учетом индекса массы тела при комплексной оценке сердечно-сосудистого риска.

В качестве еще одного предиктивного фактора сердечно-сосудистой катастрофы, в частности раннего инсульта, может выступить группа крови. По данным метаанализа из журнала *Neurology*, у людей с 2-й группой крови повышен риск развития ранних инсультов в сравнении с остальными. Связь между риском развития инсульта и группой крови по системе АBO была установлена еще в рамках предыдущих исследований. Результаты представленной работы указывают на то, что, по всей видимости, эти риски обусловлены именно различиями для групп А и О.

Подготовил Илья Левашов

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



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ!

# Воспалительный линейный веррукозный эпидермальныйnevus (ILVEN): клинический случай и обзор литературы

Р. В. Саранюк<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9676-1581, roman.saranuk@gmail.com

Т. А. Гостева<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-0059-9159, ya-lisenok-@mail.ru

П. М. Абезяева<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-6033-207X, polina-doctor@mail.ru

<sup>1</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Центр медицинских осмотров и профилактики»; 305018, Россия, Курск, проспект Ленинского Комсомола, 2

<sup>2</sup> Областное бюджетное учреждение здравоохранения Областной перинатальный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305005, Россия, Курск, проспект Вячеслава Клыкова, 100

**Резюме.** Воспалительный линейный веррукозный эпидермальныйnevus (ILVEN) представляет собой редкую патологию кожи, проявляющуюся бородавчатыми, линейно расположенными разрастаниями на коже на одной половине тела и конечностях. Этиопатогенез заболевания остается не до конца изученным. На сегодняшний день основной причиной развития данной патологии считают соматические мутации, приводящие к появлению генетического мозаичизма. Клиническая картина заболевания достаточно типична и представляет собой веррукозные, линейно расположенные, унилатеральные разрастания, локализующиеся как на туловище, так и на конечностях. Несмотря на типичность клинической картины у практикующих врачей могут возникнуть трудности в постановке диагноза в ходе рутинного приема, обусловленные малой частотой встречаемости данной патологии. Также трудности диагностики обусловлены тем, что некоторые хронические дерматозы (некоторые формы красного плоского лишая и псориаза, другие разновидности врожденных эпидермальныхnevusов, болезнь Дарье, линейный порокератоз) имеют схожие клинические проявления с ILVEN. Помимо схожести клинических проявлений, отмечается и общность клинической картины при гистопатологическом исследовании (например, ILVEN и псориаза), что также затрудняет процесс дифференциальной диагностики и установления диагноза. Верно установленный диагноз воспалительного линейного веррукозного эпидермальногоnevusa может играть решающую роль в сохранении жизни пациента, так как зачастую наличие у пациента ILVEN выступает маркером других тяжелых коморбидных расстройств, включая патологию различных органов и систем и наличие неоплазии. Выявление и контроль коморбидных расстройств в данном случае играют решающую роль в сохранении жизни и здоровья пациента. Терапия ILVEN включает в себя как консервативные, так и хирургические методы. Выбор метода лечения большей частью зависит от клинической картины заболевания. В данной статье представлен клинический случай врожденного линейного веррукозного эпидермальногоnevusa, а также представлен обзор литературы, затрагивающий известные моменты этиопатогенеза, клинической картины, диагностики и лечения заболевания.

**Ключевые слова:** ILVEN, линейный дерматоз, псориаз, дифференциальная диагностика.

**Для цитирования:** Саранюк Р. В., Гостева Т. А., Абезяева П. М. Воспалительный линейный веррукозный эпидермальныйnevus (ILVEN): клинический случай и обзор литературы // Лечащий Врач. 2022; 11 (25): 07-10. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.001

## Inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN): a clinical case and review of the literature

Roman V. Saranyuk<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9676-1581, roman.saranuk@gmail.com

Tatyana A. Gosteva<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-0059-9159, ya-lisenok-@mail.ru

Polina M. Abezyaeva<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-6033-207X, polina-doctor@mail.ru

<sup>1</sup> Limited Liability Company «Center for Medical Examinations and Prevention»; 2 Leninsky Komsomol Avenue, Kursk, 305018, Russia

<sup>2</sup> Regional Budgetary Healthcare Institution Regional Perinatal Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 100 Vyacheslav Klykov Avenue, Kursk, 305005, Russia

**Abstract.** Inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN) is a rare skin disorder characterized by verrucose, linearly arranged growths on the skin on one side of the body and extremities. The etiopathogenesis of the disease remains not fully understood. To date, the main cause of the development of this pathology is considered to be somatic mutations leading to the appearance of genetic mosaicism. The clinical picture of the disease is quite typical and consists of verrucose, linearly located, unilateral growths localized both on the trunk and on the extremities. Despite the typical clinical picture, practitioners may experience difficulties in making a diagnosis

during routine appointments due to the low incidence of this pathology. Also, diagnostic difficulties are due to the fact that some chronic dermatoses (some forms of lichen planus and psoriasis, other types of congenital epidermal nevi, Darier's disease, linear porokeratosis) have similar clinical manifestations to ILVEN. In addition to the similarity of clinical manifestations, there is also a commonality of the clinical picture in histopathological examination (for example, ILVEN and psoriasis), which also complicates the process of differential diagnosis and diagnosis. A correctly established diagnosis of inflammatory linear verrucous epidermal nevus can play a decisive role in saving the patient's life, because. Often, the presence of ILVEN in a patient is a marker of other severe comorbid disorders, including the pathology of various organs and systems and the presence of neoplasia. Identification and control of comorbid disorders in this case plays a decisive role in saving the life and health of the patient. ILVEN therapy includes both conservative and surgical methods. The choice of treatment method largely depends on the clinical picture of the disease. This article presents a clinical case of congenital linear verrucous epidermal nevus, as well as a review of the literature covering the known aspects of etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of the disease.

**Keywords:** ILVEN, linear dermatosis, psoriasis, differential diagnosis.

**For citation:** Saranyuk R. V., Gosteva T. A., Abezyaeva P. M. *Inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN): a clinical case and review of the literature* // Lechaschi Vrach. 2022; 11 (25): 07-10. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.001

**В**оспалительный линейный verrukozyнный эпидермальный невус (ВЛВЭН) – редкая аномалия кожи, в основе которой лежит гиперплазия всех слоев эпидермиса. В подавляющем большинстве случаев данная патология является врожденной, протекающей с множественными аномалиями и пороками развития, хотя наблюдаются и изолированные случаи данного расстройства. Редкость ВЛВЭН может создать трудности в постановке диагноза, определении тактики ведения пациентов, оценке коморбидных расстройств и выборе терапии. В данной статье представлен случай врожденного ВЛВЭН, рассмотрены вопросы его этиопатогенеза, клинической картины, коморбидных расстройств, дифференциальной диагностики и лечения.

## Клинический случай

Доношенная девочка от первой беременности, протекавшей без особенностей, первых срочных родов. Острая внутриутробная гипоксия плода. Роды на сроке 40-41 неделя. Вакуум-экстракция в связи с прогрессирующей гипоксией плода.

Вес при рождении – 3370 граммов, рост – 53 см, окружность головы – 35 см, окружность груди – 34 см.

Оценка по шкале Апгар – 4/6/6 баллов.

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных состояние очень тяжелое, нестабильное за счет судорожного синдрома. В сознании, повышенная возбудимость. Мышечный тонус снижен, рефлексы не вызываются. При осмотре отмечается трепет конечностей. Большой родничок (БР) – 1,5 × 1,5 см, швы сомкнуты.

Кожные покровы розовые, холодные, акроцианоз. На коже левой стопы, пахо-

вой области, предплечья левой руки и левого бедра определяются множественные очаги в форме локализованных линейных бородавчатых бляшек с разной степенью пигментации. Тургор достаточный, подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно. Периферических отеков нет.

Ребенок находится на респираторной искусственной вентиляции легких, параметры: PIP – 16, PEEP – 5,  $\text{FiO}_2$  – 0,4, R40, на этом фоне сатурация – 96%. Дыхание через респиратор проводится во все отделы легких, хрипов нет. Тоны сердца приглушенны, ритмичные, шум не выслушивается. Частота сердечных сокращений – 120 ударов в минуту. Артериальное давление – 59/40 мм рт. ст., среднее – 44 мм рт. ст., симптом бледного пятна (СБП) – 3 сек. Кардиотоническая поддержка добутамином из расчета 3 мкг/кг в минуту. Живот мягкий, безболезненный, не вздут. Печень и селезенка не увеличены. Проводится интенсивная терапия, начата стартовая антибактериальная терапия.

**Состояние в динамике.** Возраст – 7 сут. Вес – 3460 граммов. Температура тела: 33,5 °C; ЧСС – 100-110 в мин.

Состояние ребенка тяжелое, стабильное. Выхаживается в открытом реанимационном комплексе. Сознание угнетено. БР – 1,5 × 1,5 см. Швы сомкнуты. Мышечный тонус и рефлексы снижены. Кожные покровы розовые. СБП – 2 сек. На коже левой стопы, паховой области, предплечья левой руки и левого бедра определяются множественные очаги в форме локализованных линейных бородавчатых бляшек с разной степенью пигментации. Тургор достаточный, подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно (рис. 1, 2). Периферических отеков нет. Самостоятельное дыхание,

показатели газов крови компенсированы. Аускультативно – дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца приглушенны, ритмичные, шума нет. Кормится по 55,0 мл смесью Нутрилон 1, зонд/соска. Сосет вяло. Живот мягкий, не вздут, безболезненный, доступен пальпации, перистальтика ослаблена. Печень и селезенка не увеличены. Стула при осмотре не было. Диурез – 7,0 мл/кг/час.

**Данные лабораторно-инструментальных методов обследования:** группа крови матери: О (I), Rh+ (положительная); группа крови ребенка: А (II), Rh+ (положительная). Фенотип: Д, С+, с+, Е-, е+, Cw-, k+, kell-.

**Общий анализ крови:** гемоглобин – 191; эритроциты – 5,35; цветовой показатель – 1,0; гематокрит – 51; лейкоциты – 20,8; палочкоядерные – 64; сегментоядерные – 53; эозинофильные – отсутствуют; моноциты – 10; лимфоциты – 30; тромбоциты – 189; время свертывания крови – 4 минуты 10 секунд; время кровотечения – 1 минута 15 секунд.

**Биохимический анализ крови:** билирубин – 168–12–156; мочевина – 4,7; глюкоза крови – 3,5 ммоль/л; креатинин – 48; С-реактивный белок – отрицательный; общий белок – 61; аспартатаминотрансфераза – 48; аланинаминотрансфераза – 29.

**Общий анализ мочи:** белок – 0,033; эритроциты – 1–2 в поле зрения; эпителелий – 2–3 в поле зрения; цилиндры – 0; бактерии – 0; слизь/соли – 0.

**Полимеразная цепная реакция (ПЦР) мочи от 18 ноября 2020 г.:** ДНК вируса простого герпеса и цитомегаловируса отсутствует.

**Бактериальный посев из зева и посев крови от 17 ноября 2020 г. – роста нет.**

**Рентгенография органов грудной клетки:** правосторонняя пневмония. Отечный синдром.

**Нейросонография:** эхопризнаки постгипоксических изменений паренхимы головного мозга.

**Эхокардиография:** эхопризнаки открытого аортального протока – 2,4 мм (направление шунтирования – слева направо). Дилатация правых отделов сердца. Открытое овальное окно – 3 мм (сброс крови слева направо).

**Ультразвуковое исследование органов брюшной полости:** эхопризнаки реактивных изменений печени.

**Консультация невролога:** церебральная ишемия второй степени. Неонатальные судороги.

**Консультация детского дерматолога:** эпидермальный линейный бородавчатый невус.

## Обсуждение

ВЛВЭН (ILVEN) – редкое заболевание с невыясненной этиологией, характеризующееся появлением на коже линейно расположенных бородавчатых, псориазiformных или экзематозных разрастаний [1]. ILVEN является вариантом веррукозного эпидермального невуса. Впервые данное состояние было описано Unna в 1896 г. [2]. Сегодня считается, что возникновение ILVEN обусловлено соматическими мутациями, приводящими к развитию генетического мозаичизма, что в совокупности с действием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа, молекулы межклеточной адгезии-1) приводит к манифестации заболевания [3].

Эпидемиологические и клинические данные распространенности ILVEN ограничены из-за редкой встречаемости данной патологии. Несмотря на это в 1971 г. Altman и Mehregan [4] предложили классические диагностические критерии данного расстройства, которые были дополнены и модифицированы Morag и Metzker в 1985 г. [5]. На сегодняшний день клинико-диагностическими критериями ILVEN являются:

- 1) ранее начало заболевания (включая проявления с рождения);
- 2) преобладание ILVEN у девочек;
- 3) частое вовлечение в патологический процесс кожи левой нижней конечности;
- 4) наличие зуда;
- 5) наличие псориазiformных элементов;
- 6) отсутствие ответа на проводимое лечение.

Элементы ILVEN появляются унилатерально, чаще всего на левой полу-



**Рис. 1. Врожденный воспалительный линейный веррукозный эпидермальный невус (ILVEN). Отмечается унилатеральное расположение очагов с преимущественным поражением левой половины паховой области и левой конечности [данные получены авторами] / Congenital inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN). There is a unilateral location of foci with a predominant lesion of the left half of the inguinal region and the left limb [data obtained by the authors]**

вине туловища и конечностях (рис. 1). Элементы имеют различный цвет и размеры от бледно-розового до темно-коричневого. Зачастую они могут напоминать псориатические папулы и бляшки или длительно существующие экзематозные очаги. Также при врожденной форме ВЛВЭН следует отметить эволюцию очагов. Физиологическая смена водной среды пребывания на воздушную приводит к принципиальной трансформации клинической картины заболевания. Так, в описанном нами случае возывающиеся над здоровой кожей белые инфильтрированные очаги ILVEN через 12 часов после рождения изменили цвет на светло-розовый в тон здоровой кожи в сочетании с уменьшением инфильтрации (рис. 2).

Несмотря на то, что ILVEN чаще всего манифестирует и существует изолированно, его наличие (особенно врожденная форма) может быть маркером тяжелых коморбидных расстройств. Описаны случаи сочетания ILVEN с аплазией кожи и аномалиями костно-суставной системы [6], патологией центральной нервной системы [7] и органов зрения [8], веррукозны-

ми унилатеральными разрастаниями в полости рта [8], злокачественными новообразованиями кожи (базально-клеточная [9] и плоскоклеточная [10] карцинома). Настороженность в отношении коморбидностей ILVEN имеет принципиальное значение. Следует отметить, что выявление таких сопутствующих расстройств, как неоплазии кожи, актуально для пациентов более старшего возраста, в то время как патология нервной системы и аномалии костно-суставного аппарата могут свидетельствовать о тяжелой наследственной полиорганной патологии.

Дифференциальная диагностика ILVEN может стать сложной задачей для клиницистов на рутинном приеме, даже при условии известных диагностических критериев, которые описаны выше. ILVEN следует дифференцировать с эпидермальным невусом, болезнью Дарье, линейным порокератозом, линейной формой красного плоского лишая, линейным псориазом. От представленных заболеваний ILVEN отличает его раннее начало и спонтанное разрешение, что не наблюдается при вышеперечисленных дерматозах [8].

Особое внимание следует уделить дифференциальной диагностике ILVEN и линейного псориаза. Помимо того, что эти заболевания очень сходны гистопатологически [11-15], ILVEN показывает хороший терапевтический ответ на лечение препаратами с кальципотриолом и этанерцептом [11]. В данном случае гистологическое исследование очагов будет максимально неинформативным, поэтому предпочтение отдается динамическому наблюдению за существующими очагами поражения.



**Рис. 2. Эволюция элементов ILVEN при рождении (слева) и через 12 часов после рождения (справа) [данные получены авторами] / Evolution of ILVEN elements at birth (left) and 12 hours after birth (right) [data obtained by the authors]**

Вопрос терапии ILVEN остается неизученным из-за малого количества зарегистрированных случаев заболевания. Среди имеющихся данных аналоги витамина D, 5-фторурацил и ингибиторы кальциневрина показали наибольшую эффективность и могут рассматриваться в качестве местной терапии заболевания [16, 17]. Среди других методов лечения можно выделить криотерапию, хирургическое иссечение очагов, фотодинамическую и лазеротерапию [18–22], также показавшие хороший терапевтический эффект. ■

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

1. Gon A. S., Minelli L., Franzon P. G. U. Case for diagnosis. Bilateral inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN) // An Bras Dermatol. 2010; 85: 729-731.
2. Unna P. G. The histopathology of the diseases of the skin. New York: MacMillan, 1876. P. 1148.
3. Anand Kumar, et al. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus syndrome with its polymorphic presentation – A rare case report Contemporary Clinical Dentistry. 2012. Vol 3. Issue 1.
4. Altman J., Mehregan A. H. Inflammatory linear verrucosae epidermal nevus // Arch Dermatol. 1971; 104: 385-389.
5. Morag C., Metzker A. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus: Report of seven new cases and review of literature // Pediatr Dermatol. 1985; 3: 15-18.
6. Cabanillas M., Aneiros A., Monteagudo B., Santos-García D., Suárez-Amor O., Ramírez-Santos A. Epidermal nevus syndrome associated with polyostotic fibrous dysplasia, CNS lipoma and aplasia cutis // Dermatol Online J. 2009; 15: 7.
7. Canyigit M., Oguz K. K. Epidermal nevus syndrome with internal carotid artery occlusion and intracranial and orbital lipomas // Am J Neuroradiol. 2006; 27: 1559-1561.
8. Wolff K., Goldsmith L. A., Katz S. I., Gilchrest B. A., Paller A. S., Leffell D. J. Epidermal nevus. In: Fitzpatrick's Dermatology in general medicine, Vol. 1, 5th ed. New York: McGraw Hill, Inc., 1999. P. 876-878.
9. Horn M. S., Sausker W. F., Pierson D. L. Basal cell epithelioma arising in a linear epidermal nevus // Arch Dermatol. 1981; 117: 247.
10. Cramer S. F., Mandel M. A., Hauler R., Lever W. F., Jenson A. B. Squamous cell carcinoma arising in a linear epidermal nevus // Arch Dermatol. 1981; 117: 222-224.
11. Renner R., Colsman A., Sticherling M. ILVEN: is it psoriasis? Debate based on successful treatment with etanercept // Acta Derm Venereol. 2008; 88 (6): 631-632.
12. Abbasi N., Fangman W. L., Rosenman K. S., Schaffer J. V. ILVEN-like persistent psoriasis-like dermatitis confined to a congenital Becker nevus // Pediatr Dermatol. 2008; 25 (3): 390-391.
13. Happle R. Linear psoriasis and ILVEN: is lumping or splitting appropriate? // Dermatology. 2006; 212 (2): 101-102.
14. Vissers W. H., Muys L., Erp P. E., de Jong E. M., van de Kerkhof P. C. Immunohistochemical differentiation between inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN) and psoriasis // Eur J Dermatol. 2004; 14 (4): 216-220.
15. Lee S. H., Rogers M. Inflammatory linear verrucous epidermal naevi: a review of 23 cases // Australas J Dermatol. 2001; 42 (4): 252-256.
16. Böhm M., Luger T. A., Traupe H. Successful treatment of inflammatory linear verrucous epidermal naevus with topical natural vitamin D3 (calcitriol) // Br J Dermatol. 2003; 148 (4): 824-825.
17. Mutasim D. F. Successful treatment of inflammatory linear verrucous epidermal nevus with tacrolimus and fluocinonide // J Cutan Med Surg. 2006; 10 (1): 45-47.
18. Fox B. J., Lapins N. A. Comparison of treatment modalities for epidermal nevus: a case report and review // J Dermatol Surg Oncol. 1983; 9 (11): 879-885.
19. Parera E., Gallardo F., Toll A., Gil I., Sánchez-Schmidt J., Pujol R. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus successfully treated with methyl-aminolevulinate photodynamic therapy // Dermatol Surg. 2010; 36: 253-256.
20. Ulkur E., Celikoz B., Yuksel F., Karagoz H. Carbon dioxide laser therapy for an inflammatory linear verrucous epidermal nevus: a case report // Aesthetic Plast Surg. 2004; 28 (6): 428-430.
21. Michel J. L., Has C., Has V. Resurfacing CO<sub>2</sub> laser treatment of linear verrucous epidermal nevus // Eur J Dermatol. 2001; 11 (5): 436-439.
22. Conti R., Bruscino N., Campolmi P., Bonan P., Cannarozzo G., Moretti S. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus: why a combined laser therapy // J Cosmet Laser Ther. 2013; 15 (4): 242-245.

## Сведения об авторах:

**Саранук Роман Владимирович**, президент Курской региональной общественной организации «Общество интегративной дерматологии», дерматовенеролог Общества с ограниченной ответственностью «Центр медицинских осмотров и профилактики»; 305018, Россия, Курск, проспект Ленинского Комсомола, 2; roman.saranuk@gmail.com.

**Гостева Татьяна Александровна**, член Курской региональной общественной организации «Общество интегративной дерматологии», терапевт, пульмонолог Общества с ограниченной ответственностью «Центр медицинских осмотров и профилактики»; 305018, Россия, Курск, проспект Ленинского Комсомола, 2; ya-lisenok-@mail.ru

**Абезяева Полина Михайловна**, заместитель главного врача по педиатрической помощи, неонатолог Областного бюджетного учреждения здравоохранения Областной перинатальный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305005, Россия, Курск, проспект Вячеслава Клыкова, 100; polina-doctor@mail.ru

## Information about the authors:

**Roman V. Saranyuk**, President of the Kursk regional public Organization «Society of Integrative Dermatology», dermatovenereologist of the Limited Liability Company «Center for Medical Examinations and Prevention»; 2 Leninsky Komsomol Avenue, Kursk, 305018, Russia; roman.saranuk@gmail.com

**Tatyana A. Gosteva**, Member of the Kursk regional public organization «Society of Integrative Dermatology», therapist, pulmonologist of the Limited Liability Company «Center for Medical Examinations and Prevention»; 2 Leninsky Komsomol Avenue, Kursk, 305018, Russia; ya-lisenok-@mail.ru

**Polina M. Abezyaeva**, Deputy chief physician for pediatric care, neonatologist of the Regional Budgetary Healthcare Institution Regional Perinatal Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 100 Vyacheslav Klykov Avenue, Kursk, 305005, Russia; polina-doctor@mail.ru

**Поступила/Received 16.06.2022**

**Принята в печать/Accepted 07.10.2022**

# Возможности комбинированного калий-титанилфосфатного и неодимового (КТР 532 нм и Nd:YAG 1064 нм) лазерного излучения в комплексной терапии акне

М. М. Тлиш, *tlish\_mm@mail.ru*

М. И. Сашко, *sashko-marina@ya.ru*

М. Е. Шавилова, *marina@netzkom.ru*

Ф. А. Псавок, *psavok\_fatima@mail.ru*

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

**Резюме.** В настоящее время активно исследуются возможности лазерного излучения в лечении пациентов с акне. В связи с этим представляет интерес комбинированная фототерапия, основанная на сочетании прямого бактерицидного, противовоспалительного, иммуномодулирующего и себостатического действия лазера на иттрий-алюминиевом гранате с неодимом (Nd:YAG) и одновременного устранения локальных поствоспалительных сосудистых и пигментных нарушений с помощью калий-титанилфосфатного лазера. В данном исследовании изучались клиническая эффективность и переносимость комбинированной фототерапии калий-титанилфосфатным и Nd:YAG-лазерами в комплексном лечении пациентов с акне средней степени тяжести. Под наблюдением находились 60 больных акне средней степени тяжести с локализацией высыпаний на лице, которых в зависимости от проводимой терапии разделили на основную и группу сравнения по 30 человек в каждой. Все пациенты получали наружно бензоил пероксид и клиндамицина фосфат в форме геля. В основной группе дополнительно проводили комбинированную фототерапию калий-титанилфосфатным и Nd:YAG-лазерами. Контроль эффективности лечения осуществляли динамически с помощью расчета дерматологического индекса акне, оценки процессов перекисного окисления липидов и локального кровотока. Переносимость терапии изучали с помощью мониторинга нежелательных реакций и дерматологического индекса качества жизни. Клинически у пациентов основной группы к концу наблюдения регистрировался выраженный регресс воспалительных элементов, характеризующийся достоверно меньшими значениями дерматологического индекса акне, чем в группе сравнения. Также в этой группе отмечено более быстрое восстановление процессов перекисного окисления липидов и локальной микроциркуляции, исследуемые показатели которых уже на 8-й день терапии существенно превышали значения, фиксируемые у больных из группы сравнения, а к 12-му – не отличались от параметров здоровых людей. В процессе лечения не было зарегистрировано выраженных местных побочных реакций ни в одной из исследуемых групп. К концу наблюдения количество пациентов в основной группе, считающих, что акне оказывает незначительное влияние на качество их жизни, превышало данный показатель в группе сравнения в 2,1 раза. Был сделан вывод, что включение комбинированной фототерапии калий-титанилфосфатным и Nd:YAG-лазерами в комплексное лечение пациентов с акне средней степени тяжести сопровождается выраженной положительной динамикой кожного патологического процесса, восстановлением механизмов перекисного окисления липидов и локальной микроциркуляции, а также хорошо переносится больными.

**Ключевые слова:** лазеротерапия, калий-титанилфосфатный лазер, неодимовый лазер, акне.

Для цитирования: Тлиш М. М., Сашко М. И., Шавилова М. Е., Псавок Ф. А. Возможности комбинированного калий-титанилфосфатного и неодимового (КТР 532 нм и Nd:YAG 1064 нм) лазерного излучения в комплексной терапии акне // Лечебный Врач. 2022; 11 (25): 11-15. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.002

## Possibilities of combined (KTP 532 nm and Nd: YAG 1064 nm) laser radiation in complex acne therapy

Marina M. Tlish, *tlish\_mm@mail.ru*

Marina I. Sashko, *sashko-marina@ya.ru*

Marina E. Shavilova, *marina@netzkom.ru*

Fatima A. Psavok, *psavok\_fatima@mail.ru*

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, 350063, Russia

**Abstract.** Currently, the possibilities of laser radiation in the treatment of patients with acne are being actively investigated. In this regard, it is of interest to combine phototherapy based on a combination of direct bactericidal, anti-inflammatory, immunomodulatory and sebostatic action of a neodymium yttrium-aluminum garnet (Nd: YAG) laser and simultaneous elimination of local post-inflammatory vascular and pigmentary disorders using a potassium-titanyl phosphate laser (KTP). Objective was to study the clinical efficacy and tolerability of combined phototherapy with KTP and Nd: YAG lasers in the complex treatment of patients with moderate acne. 60 patients with acne of moderate severity with localization of rashes on the face were under observation, which, depending on the therapy, were divided into the main and comparison group of 30 people. All patients received topical benzoyl peroxide and clindamycin phosphate gel. In the main group, combined phototherapy with KTP and Nd: YAG lasers was additionally performed. Treatment efficacy was monitored dynamically by calculating the dermatological acne index, evaluating the processes of lipid peroxidation and local blood flow. The tolerability of therapy was studied by monitoring adverse reactions and the dermatological index of quality of life. Clinically, in the patients of the main group, by the end of the observation, a pronounced regression of inflammatory elements was recorded, characterized by significantly lower RIA values than in the comparison group. Also, in this group, a faster recovery of processes of lipid peroxidation and local microcirculation was noted, the studied parameters of which already on the 8th day of therapy significantly exceeded the values of the patients in the comparison group, and by the 12th day they did not differ from the parameters of healthy individuals. In the course of treatment, there were no pronounced local adverse reactions in any of the studied groups. By the end of the observation, the number of patients in the main group who believed that acne has an insignificant effect on their quality of life exceeded this indicator in the comparison group by 2.1 times. The inclusion of combined phototherapy with KTP and Nd: YAG lasers in the complex treatment of patients with moderate acne is accompanied by a pronounced positive dynamics of the skin pathological process, restoration of processes of lipid peroxidation mechanisms and local microcirculation, and is also well tolerated by patients.

**Keywords:** laser therapy, potassium-titanyl phosphate laser, neodymium yttrium-aluminum garnet laser, acne.

**For citation:** Tlish M. M., Sashko M. I., Shavilova M. E., Psavok F. A. Possibilities of combined (KTP 532 nm and Nd: YAG 1064 nm) laser radiation in complex acne therapy // Lechaschi Vrach. 2022; 11 (25): 11-15. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.002

**А**кне относится к одной из распространенных патологий кожи и на современном этапе рассматривается как хроническое мультифакториальное заболевание сальных желез и волоссяных фолликулов. По разным оценкам, частота встречаемости данного дерматоза среди населения варьирует в пределах 20-95%. Больше подвержены болезни люди в возрасте от 15 до 19 лет. При этом у женщин акне ассоциировано с более высокой заболеваемостью в молодом возрасте по сравнению с мужчинами [1].

К основным факторам, влияющим на развитие и течение дерматоза, относятся гормональные изменения, генетическая предрасположенность, несбалансированное питание, дисбаланс липидов кожи и фолликулярный гиперкератоз, высокий индекс массы тела и сопутствующая соматическая патология [1, 2]. Патогенез вульгарных угрей включает множество звеньев, однако большинством авторов признаются наиболее значимыми 4 из них: гиперкератинизация волоссяного фолликула, микробная колонизация *Cutibacterium acne*, избыточная продукция себума и комплекс воспалительных механизмов [3].

Разнообразие триггерных факторов и клинических проявлений заболевания обуславливает множество существующих на данный момент классификаций акне. В зависимости от преобладающих элементов сыпи принято выделять комедональные, папулопустулезные, узловатые и конглобатные

акне, а также определять степень тяжести дерматоза.

По времени манифестации вульгарные угри подразделяют на неонатальные, младенческие, юношеские и акне взрослых. К особым формам заболевания относят контактные, инверсные, молниеносные и тропические [4, 5].

Клиническая картина вульгарных угрей отличается выраженным полиморфизмом высыпаний, которые имеют воспалительный и невоспалительный характер и появляются в основном на коже лица. При длительном течении эти патологические элементы у значительной части пациентов эволюционируют в постэруптивные косметические дефекты (рубцы, дисхромии, псевдоатрофии), что снижает самооценку и качество жизни больных и нередко провоцирует развитие тревоги и депрессии [1, 6].

Выбор препаратов для лечения вульгарных угрей зависит от выраженности клинических проявлений. Согласно накопленным данным, у пациентов с комедональными формами наибольшие терапевтические результаты дает применение топических ретиноидов. При папулопустулезных акне легкой и средней степени тяжести высокую степень рекомендаций имеет назначение комбинаций бензоил пероксида с адапаленом или клиндамицином. Препаратором выбора при тяжелом течении заболевания является изотретиноин [4, 7, 8].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении акне, продолжается активный поиск новых схем терапии, обладаю-

щих большей эффективностью и меньшей частотой развития осложнений [9]. В настоящее время активно проводятся исследования, посвященные возможностям лазерного излучения в лечении вульгарных угрей [10]. Терапевтический эффект данных методов обусловлен длиной волны, которая избирательно поглощается оксигемоглобином расширенной сосудистой сети воспаленных элементов, при этом активируются бактериальные порфирины, что приводит к гибели *C. acnes*. Также за счет фототермического воздействия на сальные железы уменьшается выработка себума. Имеются данные о противовоспалительном (усиливаются кислородный метаболизм и синтез клеточной АТФ), трофико-стимулирующем (увеличивается кровоснабжение в патологическом очаге и восстанавливается тканевая микроциркуляция, активируются процессы фибринолиза), обезболивающем (повышается концентрация эндорфинов и энкефалинов), антибактериальном (активируется хемотаксис лейкоцитов и протеолитические энзимы) и иммуностимулирующем (запускаются реактивные процессы фагоцитоза) эффектах низкоинтенсивного лазерного излучения [10-14].

Описано положительное терапевтическое действие при акне александритового, рубинового, эрбиевого, неодимового, широкополосных и низкоинтенсивных источников лазерного излучения. Известно, что калий-титанилфосфатный (КТР) лазер с длиной волны 532 нм способен уменьшать выраженность

воспалительных элементов акне за счет воздействия на сосудистый компонент. Положительные терапевтические эффекты лазера на иттрий-алюминиевом гранате с неодимом (Nd:YAG) обусловлены возникновением гомогенного фототермолиза на глубине до 4 мм и поглощением энергии белковыми структурами оболочки микроорганизмов, в связи с чем достигается прямая стерилизация очагов воспаления [15, 16]. Учитывая это, представляет интерес комбинированная фототерапия акне, основанная на сочетании прямого бактерицидного, противовоспалительного, иммуномодулирующего и себостатического действия Nd:YAG и одновременного устранения локальных поствоспалительных сосудистых и пигментных нарушений с помощью КТР-лазера.

Целью данного исследования было изучить клиническую эффективность и переносимость комбинированной фототерапии КТР и Nd:YAG-лазерами в комплексном лечении пациентов с акне средней степени тяжести.

#### Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «КубГМУ Минздрава РФ» и Центра медицинской косметологии Ликом ООО УЦ «Радонеж». Под наблюдением находились 60 больных акне средней степени тяжести с локализацией высыпаний на лице и 20 здоровых добровольцев. Пациентов не включали в исследование при отказе от подписания информированного согласия, возрасте младше 18 лет, наличии беременности, сопутствующей тяжелой соматической, инфекционной или психической патологии, непереносимости компонентов планируемого лечения в анамнезе.

В зависимости от проводимой терапии больных разделили на основную и группу сравнения (по 30 человек в каждой). Все пациенты получали наружно бензоил пероксида (5%) и клиндамицина фосфат (1%) в форме геля с двукратным нанесением утром и вечером. В основной группе дополнительно проводили комбинированную лазеротерапию КТР и Nd:YAG-лазерами. Процедуру выполняли с помощью аппарата Magic3-Rain SENS (Россия). Квантовое облучение проводилось в зоне патологических элементов последовательно, волнами разной длины – 1064 и 532 нм с двукратным воздействием каждой. Фототерапия проводилась в течение 20 минут через день.

Контроль эффективности и переносимости лечения осуществляли на 1-е, 4-е,

8-е и 12-е сутки с помощью расчета дерматологического индекса акне (ДИА), лабораторных исследований крови и анализа микроциркуляции в очаге поражения. Среди биохимических показателей крови спектрофотометрическим методом регистрировали уровни триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХ), дополнительно по значениям триеновых коньюгатов (ТК) и фосфолипазы А<sub>2</sub> (ФЛА<sub>2</sub>) оценивали процессы окисления липидов. Для изучения локального кровотока использовали аппарат ЛАКК-02, с помощью которого фиксировали показатель микроциркуляции (ПМ) и индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ). Переносимость терапии оценивали по данным мониторинга нежелательных реакций и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Microsoft Excel 2018 с надстройкой «Пакет анализа». Для анализа показателей сравниваемых групп применяли t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении данных) и непараметрические методы: для несвязанных выборок – критерии Манна – Уитни и χ<sup>2</sup> Пирсона, для связанных – критерий Вилкоксона. Достоверными считали различия при уровне  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 27 (45,0%) мужчин и 33 (55,0%) женщины. Средний возраст больных в основной и группе сравнения значимо не отли-

чался и составил  $26,1 \pm 5,8$  и  $25,4 \pm 5,0$  лет соответственно ( $p > 0,05$ ). Среди здоровых добровольцев было 13 женщин и 7 мужчин в возрасте  $25,9 \pm 5,5$  лет. Сопутствующую патологию пищеварительной системы имели 12 (40%) больных в группе сравнения и 10 (33,3%) в основной, заболевания сердечно-сосудистой системы отмечены соответственно у 6 (20,0%) и 8 (26,7%), дыхательной – у 9 (30,0%) и 7 (23,3%) пациентов. Генетическая предрасположенность к акне прослеживалась у 13 (43,3%) пациентов группы сравнения и у 15 (50,0%) основной группы.

До лечения значения ДИА у больных из основной группы регистрировались на уровне  $7,8 \pm 1,1$  балла и достоверно не отличались от группы сравнения –  $7,7 \pm 0,9$  ( $p > 0,05$ ). Существенные различия в динамике данного показателя были отмечены на 8-й и 12-й дни наблюдения ( $p < 0,05$ ). В основной группе к 8-м суткам терапии ДИА снизился на 25,6% от исходного уровня, составив  $5,8 \pm 1,1$  баллов, а к 12-м – на 46,2% ( $4,2 \pm 1,0$  балла). При этом в группе сравнения отмечалось менее выраженное уменьшение значений индекса – на 15,6% ( $6,5 \pm 1,0$  баллов) и 26,1% ( $5,7 \pm 0,9$  балла) соответственно. Клинически у пациентов основной группы на 12-й день регистрировалось выраженное уменьшение воспалительных элементов (рис. 1 и 2).

При исследовании ТГ и ОХ обнаружено, что их уровни у пациентов группы сравнения превышали значения у здоровых участников на протяжении всего



Рис. 1. Кожный патологический процесс у пациента основной группы до начала терапии [данные получены авторами] / Skin pathological process in a patient of the main group before therapy [data obtained by the authors]



Рис. 2. Кожный патологический процесс у пациента основной группы на 12-е сутки [данные получены авторами] / Skin pathological process in a patient of the main group on the 12th day [data obtained by the authors]

Таблица

**Динамика лабораторных показателей крови и параметров микроциркуляции у пациентов с акне в процессе терапии [таблица составлена авторами] / Dynamics of laboratory blood parameters and microcirculation parameters in patients with acne during therapy [table compiled by the authors]**

Показатель	Здоровые лица	Группы	Период наблюдения, сутки			
			1-е	4-е	8-е	12-е
ТГ, ммоль/л	1,19 ± 0,06	Сравнения	2,25 ± 0,23 <sup>^</sup>	2,05 ± 0,21 <sup>^</sup>	1,76 ± 0,20 <sup>^</sup>	1,62 ± 0,19 <sup>^</sup>
		Основная	2,21 ± 0,19 <sup>^</sup>	1,99 ± 0,16 <sup>^</sup>	1,63 ± 0,22 <sup>**</sup>	1,22 ± 0,08 <sup>*</sup>
ОХ, ммоль/л	3,56 ± 0,14	Сравнения	5,13 ± 0,21 <sup>^</sup>	4,78 ± 0,20 <sup>^</sup>	4,61 ± 0,19 <sup>^</sup>	4,23 ± 0,11 <sup>^</sup>
		Основная	5,04 ± 0,22 <sup>^</sup>	4,71 ± 0,18 <sup>^</sup>	4,33 ± 0,18 <sup>**</sup>	3,65 ± 0,25 <sup>*</sup>
ТК, нмоль/г белка	2,33 ± 0,14	Сравнения	4,42 ± 0,31 <sup>^</sup>	3,87 ± 0,28 <sup>^</sup>	3,38 ± 0,26 <sup>^</sup>	3,19 ± 0,26 <sup>^</sup>
		Основная	4,33 ± 0,33 <sup>^</sup>	3,74 ± 0,32 <sup>^</sup>	3,06 ± 0,27 <sup>**</sup>	2,43 ± 0,21 <sup>*</sup>
ФЛ A <sub>2</sub> , мкмоль/с/г белка	0,12 ± 0,02	Сравнения	0,22 ± 0,04 <sup>^</sup>	0,17 ± 0,02 <sup>^</sup>	0,17 ± 0,02 <sup>^</sup>	0,15 ± 0,02 <sup>^</sup>
		Основная	0,21 ± 0,03 <sup>^</sup>	0,16 ± 0,03 <sup>^</sup>	0,14 ± 0,02 <sup>**</sup>	0,13 ± 0,02 <sup>*</sup>
ПМ, пф. ед.	5,88 ± 0,32	Сравнения	3,88 ± 0,31 <sup>^</sup>	4,13 ± 0,22 <sup>^</sup>	4,45 ± 0,31 <sup>^</sup>	4,88 ± 0,16 <sup>^</sup>
		Основная	3,95 ± 0,33 <sup>^</sup>	4,13 ± 0,24 <sup>^</sup>	4,84 ± 0,27 <sup>**</sup>	5,74 ± 0,19 <sup>*</sup>
ИЭМ, у.е.	2,25 ± 0,19	Сравнения	1,55 ± 0,17 <sup>^</sup>	1,64 ± 0,17 <sup>^</sup>	1,74 ± 0,18 <sup>^</sup>	1,83 ± 0,18 <sup>^</sup>
		Основная	1,58 ± 0,23 <sup>^</sup>	1,72 ± 0,19 <sup>^</sup>	1,92 ± 0,14 <sup>**</sup>	2,16 ± 0,11 <sup>*</sup>

Примечание. \* – достоверность отличий от групппы сравнения ( $p < 0,05$ ); <sup>^</sup> – достоверность отличий от показателей здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

периода наблюдения ( $p < 0,05$ ), тогда как у больных из основной группы к 12-му дню терапии показатели значимо не отличались от таковых в группе контроля. При сопоставлении данных в группах исследования отмечены существенные различия на 8-е и 12-е сутки: уровни ТГ и ОХ у больных группы сравнения были достоверно выше, чем у пациентов из основной.

Анализ показателей оксидативного стресса до начала терапии выявил увеличение значений ТК и активности ФЛ A<sub>2</sub> у всех больных акне по сравнению со здоровыми добровольцами ( $p < 0,05$ ). Различий в величине этих параметров между группами на данном этапе наблюдения обнаружено не было ( $p > 0,05$ ). К 8-м суткам у пациентов, в схему лечения которых было дополнительно включено квантовое облучение, отмечен более выраженный регресс показателей оксидативного стресса – средние значения ТК снизились на 29,3% от начального уровня, ФЛ A<sub>2</sub> – на 33,3% ( $p < 0,05$ ), тогда как в группе сравнения исследуемые параметры уменьшились на 23,5% и 22,7% соответственно. Данная тенденция сохранилась и на 12-й день терапии: в основной группе величины ТК и ФЛ A<sub>2</sub> уменьшились на 43,9% и 39,1% соответственно и уже значимо не отличались от показателей, зафиксированных у здоровых людей. В группе сравнения понижение их значений было менее выраженным и составило 27,8% и 31,8% для каждого показателя.

До начала терапии у всех пациентов с акне установлены нарушения микроциркуляции, характеризующиеся досто-

верным снижением ПМ и ИЭМ по сравнению со здоровыми добровольцами. В процессе терапии у всех больных отмечена положительная динамика восстановления показателей кровоснабжения, однако только в основной группе к 12-му дню наблюдения значения ПМ и ИЭМ достигли показателей контроля. На 8-й и 12-й дни лечения в этой группе значения ПМ были выше на 8,8% и 17,6%,

чем в группе сравнения, ИЭМ – на 10,3% и 18,0% соответственно ( $p < 0,05$ ) (табл.).

Значения ДИКЖ до начала терапии у всех больных варьировали в пределах 4–26 баллов. При этом в группе сравнения заболевание оказывало умеренное влияние на качество жизни у 8 (26,7%) человек, очень сильное – у 16 (53,3%) и чрезвычайно сильное – у 6 (20,0%), что достоверно не отличалось от результатов

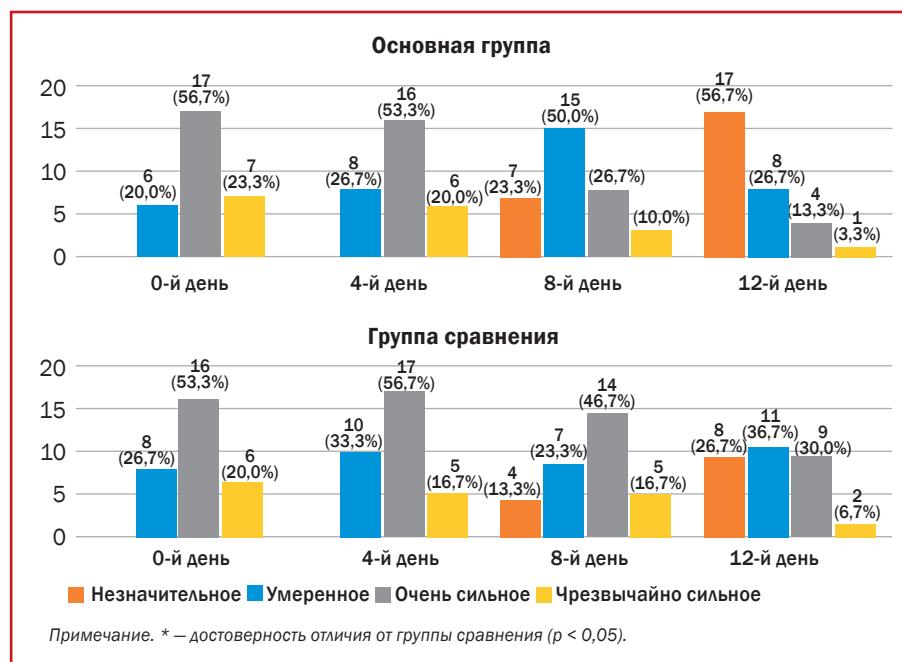


Рис. 3. Влияние акне на качество жизни пациентов в процессе терапии по данным динамики ДИКЖ [составлено авторами] / The effect of acne on the quality of life of patients during therapy according to the dynamics of the dermatological quality of life index [compiled by the authors]

основной группы – 6 (20,0%), 17 (56,7%) и 7 (23,3%) соответственно. На 4-й день отмечено снижение уровня ДИКЖ среди всех пациентов, однако выраженных отличий между группами не выявлено. На 8-е сутки в основной группе число больных, у которых значения данного показателя соответствовали умеренному влиянию на качество жизни, было достоверно больше – 15 (50,0%) и 7 (23,3%),  $p < 0,05$ . К концу наблюдения в этой группе количество пациентов, считающих, что акне оказывает незначительное влияние на их жизнь, превышало данный показатель в группе сравнения в 2,1 раза,  $p < 0,05$  (рис. 3).

В процессе терапии не было зарегистрировано выраженных местных побочных реакций ни в одной из исследуемых групп, что свидетельствует о хорошей переносимости обеих схем терапии акне.

## Выводы

Анализ клинико-биохимических параметров показал, что акне средней степени тяжести характеризуется дислипидемией, активацией процессов перекисного окисления липидов, микроциркуляторными расстройствами и выраженным эмоциональным дискомфортом. Применение комбинированного (КТР 532 нм и Nd:YAG 1064 нм) лазерного излучения в комплексной терапии данных пациентов сопровождается выраженной положительной динамикой кожного патологического процесса, восстановлением механизмов перекисного окисления липидов и локальной микроциркуляции, а также хорошо переносится больными. Таким образом, комбинированная фототерапия с применением разных длин волн (КТР 532 нм и Nd:YAG 1064 нм) в комплексной терапии пациентов с акне средней степени тяжести является эффективным и безопасным методом лечения. ■

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

1. Layton A. M., Thiboutot D., Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden? // British Journal of Dermatology. 2021; 184 (2): 219-225.
2. Yang J., Yang H., Xu A., He L. A review of advancement on influencing factors of acne: an emphasis on environment characteristics // Front. Public Health. 2020; 8: 450.
3. Самцов А. В. Современная патогенетическая терапия акне // Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 1 (95): 77-81.
- [Samtsov A. V. Modern pathogenetic therapy of acne // Vestnik dermatologii i venerologii. 2019; 1 (95): 77-81.]
4. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Самцов А. В., Аравийская Е. Р. Федеральные клинические рекомендации. Акне. М., 2017. URL: [https://www.cnkvi.ru/docs/clinic\\_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017](https://www.cnkvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017) (дата обращения: 10.03.2021).  
[Kubanova A. A., Kubanov A. A., Samtsov A. V., Araviyiskaya E. R. Federal clinical guidelines. Acne. M., 2017. URL: [https://www.cnkvi.ru/docs/clinic\\_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017](https://www.cnkvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017) (Accessed: 03/10/2021).]
5. Баринова А. Н. Этиология, патогенез, классификация и клиническая картина вульгарных угрей. Современный взгляд на проблему // Российский семейный врач. 2018; 3 (22): 14-22.  
[Barinova A. N. Etiology, pathogenesis, classification and clinical picture of vulgar acne. Modern view of the problem // Rossiiskij semeinyi vrach. 2018; 3 (22): 14-22.]
6. Samuels D. V., Rosenthal R., Lin R., Chaudhary S., Natsuaki M. N. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: a meta-analytic review // Journal of the American Academy of Dermatology. 2020; 2 (83): 532-541.
7. Nast A., Dreno B., Bettoli V., Bukvic Mokos Z., Degitz K., et al. Guideline for the Treatment of Acne // European Evidence-based (S3), 2016.
8. Тлиш М. М., Шавилова М. Е. Изотретиноин в терапии акне // Вестник дерматологии и венерологии. 2017; 4 (93): 90-96.  
[Tlish M. M. Shavilova M. It is. Isotretinoin in acne therapies // Vestnik dermatologii i venerologii. 2017; 4 (93): 90-96.]
9. Hazarika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment // Journal of Dermatological Treatment. 2019. P.1-33.
10. Wiznia L. E., Stevenson M. L., Nagler A. R. Laser treatments of active acne // Lasers Med Sci. 2017; 32: 1647-1658.
11. Rajabi-Estarabadi A., Eber A. E., Nouri K. Laser and Light Therapies for Acne / In: Nouri K. (eds) Lasers in Dermatology and Medicine. Springer, Cham. 2018. P. 227-236.
12. Кочетков М. А., Грязева Н. В., Колодий А. А. Акне – современный взгляд на проблему // Фарматека. 2019; 8 (26): 59-66.  
[Kochetkov M. A., Gryazeva N. V., Kolodii A. A. Acne – a modern view of the problem // Farmateka. 2019; 8 (26): 59-66.]  
Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

## Сведения об авторах:

**Тлиш Марина Мессовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации;**

350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; [tlish\\_mm@mail.ru](mailto:tlish_mm@mail.ru);  
**Сашко Марина Ивановна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; [sashko-marina@ya.ru](mailto:sashko-marina@ya.ru);**

**Шавилова Марина Евгеньевна, ассистент кафедры дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; [marina@netzkom.ru](mailto:marina@netzkom.ru);**

**Псавок Фатима Александровна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; [psavok\\_fatima@mail.ru](mailto:psavok_fatima@mail.ru).**

## Information about the authors:

**Marina M. Tlish, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, 350063, Russia; [tlish\\_mm@mail.ru](mailto:tlish_mm@mail.ru)**

**Marina I. Sashko, MD, Assistant of the Department of Dermatovenereology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, 350063, Russia; [sashko-marina@ya.ru](mailto:sashko-marina@ya.ru).**

**Marina E. Shavilova, Assistant of the Department of Dermatovenereology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, 350063, Russia; [marina@netzkom.ru](mailto:marina@netzkom.ru)**

**Fatima A. Psavok, MD, Assistant of the Department of Dermatovenereology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, 350063, Russia; [psavok\\_fatima@mail.ru](mailto:psavok_fatima@mail.ru)**

**Поступила/Received 16.11.2021**

**Принята в печать/Accepted 07.10.2022**

# Особенности течения инфекции COVID-19 у молодых людей на примере студентов медицинского университета

В. А. Сергеева, ORCID: 0000-0001-8737-4264, viktoriasergeeva@mail.ru

Т. Е. Липатова, ORCID: 0000-0002-7401-9930, lipatova.t@inbox.ru

Л. А. Сычева, lydiyasycheva@gmail.com

А. А. Панина, nastena.panina.98@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

**Резюме.** Молодые люди являются наиболее активной и социализированной группой населения. Вовлеченность в общественную работу, волонтерство, туризм, активная миграция внутри страны и за ее пределы, в том числе с целью обучения, дают основание считать молодежь потенциально ответственной за распространение новой коронавирусной инфекции. Оценка особенностей течения COVID-19 у молодежи представляет значительный интерес в связи с расширением возможностей раннего выявления заболевания среди представителей данной возрастной группы, а также своевременного предупреждения дальнейшей передачи заражения. Известно, что, несмотря на преобладание легкого течения COVID-19 и лучший прогноз на выздоровление по сравнению с пациентами старшего возраста, у молодых описаны случаи неблагоприятных исходов и разнообразные клинические симптомы, сохраняющиеся в постковидный период. Проведено добровольное анонимное анкетирование 97 студентов старших курсов медицинского университета, перенесших инфекцию COVID-19. В ходе анкетирования проведена подробная оценка течения заболевания, особенностей диагностики, лечения и состояния после клинико-лабораторного выздоровления. Отдельно были заданы вопросы об отношении студентов-медиков к вакцинации, а также было предложено дать собственные рекомендации еще не болевшим новой коронавирусной инфекцией людям исходя из собственного клинического опыта. Среди молодежи отмечено преобладание легкой формы течения COVID-19, при этом выявлено большое разнообразие симптомов. В пятерку наиболее распространенных клинических проявлений вошли слабость, расстройства вкуса и обоняния, насморк, сухой кашель и повышение температуры. Бессимптомное течение заболевания наблюдалось редко. Отмечено, что даже спустя несколько месяцев после перенесенной инфекции многие симптомы заболевания у молодых людей сохранялись. Проводимое лечение в амбулаторных условиях среди будущих медиков не всегда соответствовало действующим рекомендациям. В некоторых случаях молодые люди пренебрегают противоэпидемическими правилами и могут служить источником заражения контактных лиц.

**Ключевые слова:** молодые люди, студенты-медики, COVID-19, SARS-CoV-2, ПЦР-диагностика, симптомы, постковидный синдром, лечение, вакцинация, заражение.

**Для цитирования:** Сергеева В. А., Липатова Т. Е., Сычева Л. А., Панина А. А. Особенности течения инфекции COVID-19 у молодых людей на примере студентов медицинского университета // Лечебный Врач. 2022; 11 (25): 16-20. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.003

## Clinical features of COVID-19 infection among young adults on the example of medical students

Viktoriya A. Sergeeva, ORCID: 0000-0001-8737-4264, viktoriasergeeva@mail.ru

Tatyana E. Lipatova, ORCID: 0000-0002-7401-9930, lipatova.t@inbox.ru

Lidiya A. Sycheva, lydiyasycheva@gmail.com

Anastasiya A. Panina, nastena.panina.98@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia

**Abstract.** Young adults are the most active and socialized group of the population. Involvement in social work, volunteering, tourism, active migration within the country and abroad, including for the purpose of education, give reason to consider young people potentially responsible for the spread of a new coronavirus infection. Clinical assessment of the COVID-19 course in young adults has a considerable interest due to the expansion of opportunities for early detection of the disease among representatives of this age group, as well as the timely prevention of further transmission of infection. It is known that, despite the predominance of mild COVID-19 and a better prognosis for

recovery compared with older patients, cases of adverse outcomes and a variety of clinical symptoms that persist in the post-COVID period have been described in young adults. A voluntary anonymous survey of 97 senior students of a medical university who had a COVID-19 infection was conducted. During the survey was carried out a detailed assessment of the disease course, features of diagnosis, treatment and condition after clinical and laboratory recovery. Separately, questions were asked about the attitude of medical students to vaccination, and it was also proposed to give their own recommendations to people who had not yet had a new coronavirus infection based on their own clinical experience. Among young people, the prevalence of a mild form of COVID-19 was noted, while a wide variety of symptoms were revealed. The five most common clinical manifestations included weakness, taste and smell disorders, runny nose, dry cough and fever. Asymptomatic form of the disease was observed rarely. It was noted that even several months after the infection, many of the symptoms of the disease in young adults persisted. Outpatient treatment among prospective clinicians has not always been consistent with current guidelines. In some cases, young people neglect anti-epidemic rules and can serve as a source of infection for contact persons.

**Keywords:** young adults, medical students, COVID-19, SARS-CoV-2, PCR test, clinical symptoms, post-COVID-19 syndrome, treatment, vaccination, infection.

**For citation:** Sergeeva V. A., Lipatova T. E., Sycheva L. A., Panina A. A. Clinical features of COVID-19 infection among young adults on the example of medical students // Lechaschi Vrach. 2022; 11 (25): 16-20. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.003

Пандемия COVID-19 затронула все возрастные группы населения Земли. В настоящее время достаточно подробно изучены механизмы заражения, есть действующие рекомендации по диагностике и лечению, однако об отдаленных последствиях этого инфекционного заболевания известно немногое. На примере отдельных категорий пациентов стало очевидно, что течение новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 зависит от множества факторов. Наиболее тяжелое течение отмечено у пожилых пациентов, беременных, людей с сопутствующими заболеваниями – артериальной гипертензией (АГ), ожирением, сахарным диабетом (СД) и т. д. [1, 2]. Молодые люди чаще болеют легкими формами COVID-19, однако и среди них клинические проявления не однородны [3]. Кроме того, молодые люди часто не обращают внимания на симптомы заболевания, продолжают вести активный образ жизни, увеличивая тем самым риск заражения лиц старшей возрастной группы.

Есть данные о том, что при наличии морбидного ожирения или АГ, а также при их сочетании у мужчин даже молодого возраста (до 35 лет) существует высокий риск смерти и вероятности искусственной вентиляции легких [4]. Также известно, что при наличии у молодого пациента хронической почечной недостаточности, заболеваний сердца повышается риск заражения НКИ [5]. По результатам анализа клинико-лабораторных данных госпитализированных с COVID-19 пациентов молодого возраста (от 18 до 44 лет) отмечена высокая вероятность развития пневмонии в данной возрастной группе, у трети пациентов сохраняются рентгенологические признаки пневмонии и на момент выписки из стационара [6].

Все чаще исследователи ставят вопрос о возможной хронизации НКИ и о выделении в особую нозологическую форму постковидного синдрома [7]. У ряда пациентов, том числе и молодого возраста, симптомы заболевания сохраняются даже спустя 6 месяцев от первоначальных проявлений [8, 9]. Таким образом, изучение клинической картины и отдаленных последствий НКИ представляет большой интерес для клиницистов. Остается много вопросов о том, почему даже среди молодых людей отмечаются неоднородность клинических проявлений и длительное сохранение остаточных симптомов заболевания. Дальнейшее изучение и накопление информации по этой проблеме могут иметь большое практическое значение в разработке персонализированных немедикаментозных и медикаментозных подходов в рамках создания программ реабилитации после перенесенной НКИ, в том числе и для пациентов молодого возраста.

Целью данного исследования было оценить характер течения и особенности клинических проявлений инфекции COVID-19 у студентов-медиков.

## Материалы и методы исследования

97 студентов медицинского университета, переболевших COVID-19, прошли онлайн-анкетирование с помощью программы Survio®. Участие в анкетировании было добровольным и анонимным. Вопросы анкеты включали различные аспекты диагностики инфекции, симптоматики, подходов к лечению, условий заражения, а также рекомендации переболевших молодых людей тем, кто еще не болел. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы StatPlus 2009 Professional. Полученные данные проходили первоначальную оценку на нормальность распределения. При оценке характера распределения количественных признаков использовали критерии Смирнова – Колмогорова и Шапиро – Уилка. Все количественные показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде  $M$  (среднее арифметическое)  $\pm SD$  (стандартное отклонение), данные, распределенные ненормально, представлены в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха – значения 25-го и 75-го процентилей. Результаты представлены в виде  $Me$  (25р; 75р). При сравнении независимых выборок использовали критерий Стьюдента и тест Манна – Уитни. Статистически значимым было принято значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследовании приняли участие 97 студентов (72 девушки и 25 юношей). Возраст участников составил 22 (19; 23) года. В легкой форме заболевание перенес 91 студент (93,8%), среднетяжелое течение отмечалось у 5 человек (5,2%), 1 юноша (1%) перенес заболевание в тяжелой форме. Статистически значимых различий между полами по встречаемости той или иной тяжести патологии не выявлено. Несмотря на возраст, у 22% респондентов присутствовали хронические заболевания. Среди этих молодых людей у 25% имелся хронический тонзиллит, у 25% – ожирение, у 20% – АГ, у 15% – хронический гастрит, по 5% пришлось на хронический гайморит, хронический пиелонефрит и СД. Длительность заболевания у молодых людей в целом составила 10 (7; 14) дней. Статистически значимого различия по продолжительности инфекционного процесса между представителями разных полов не получено ( $U = 816,5$ ;  $Z = 0,69$ ;  $p = 0,50$ ). Практически все студенты-медики проводили лечение в амбулаторных условиях. При этом 67% лечились самостоятельно, 29,9% прибегли к помощи врача поликлиники,

# Инфекции. Вакцинопрофилактика

2,1% не получали никакого лечения, 1 студент (1%) был госпитализирован в стационар. Лабораторное подтверждение COVID-19 было проведено у 56,7% молодых людей. Среди них 40% сдали тест полимеразной цепной реакции (ПЦР) самостоятельно в поликлиниках и частных лабораториях, 30,9% – во время визита врача на дом, 12,7% – во время работы в ковидном госпитале, 16,3% узнали о заболевании после сдачи серологических тестов.

Частота встречаемости основных симптомов COVID-19 у студентов-медиков представлена на рис. 1. В пятерку наиболее распространенных клинических проявлений вошли слабость, расстройства вкуса и обоняния, насморк, сухой кашель и повышение температуры. Только у 1% респондентов заболевание протекало бессимптомно.

С момента выздоровления молодых людей или получения отрицательных результатов ПЦР на *SARS-CoV-2* до проведения настоящего анкетирования прошло 60 (24,25; 90) дней, у большинства студентов-медиков заболевание развилось в осенне-зимний период 2020–2021 гг., что соответствует второй волне распространения НКИ. На момент анкетирования у 72,2% симптомы болезни полностью отсутствовали, у 11,3% сохранялись расстройства вкуса и обоняния, у 6,2% – слабость, у 4,1% – одышка, у 3,1% – насморк, а у 2,1% – сухой кашель, также как и диспепсические явления, у некоторых молодых людей оставались жалобы на боли и перебои в сердце (рис. 2). Интересно, что некоторых студентов постковидные симптомы беспокоили более 6 месяцев (4,1%). Среди последствий перенесенной НКИ 19,6% молодых людей отметили снижение массы тела, что связали с недомоганием и интоксикацией, а также потерей аппетита на фоне аносмии и нарушений ощущений вкуса. Наоборот, 10,3% респондентов заявили о прибавке веса (до 5 кг) в связи со снижением активности и постоянным нахождением дома. Кроме этого, 21,6% молодых людей описали COVID-19 как мощный стрессовый фактор, у 12,4% появились тревожность и депрессивное настроение.

На вопросы о месте и непосредственной причине заражения НКИ мнения респондентов разделились. Участникам исследования предлагалось выбрать один или несколько вариантов места возможного заражения. Так, 43,3% считают, что могли заразиться дома от близких родственников, 27,8% – в университете, 24,7% – в общественном транспорте, 12,4% – на работе (студенты, работающие в ковидных госпиталях), 9,3% – в магазине. Работавшие в ковидных госпиталях (n = 14) оценили возможность заражения по 10-балльной шкале (где 0 – отсутствие возможности заражения, а 10 – максимальная

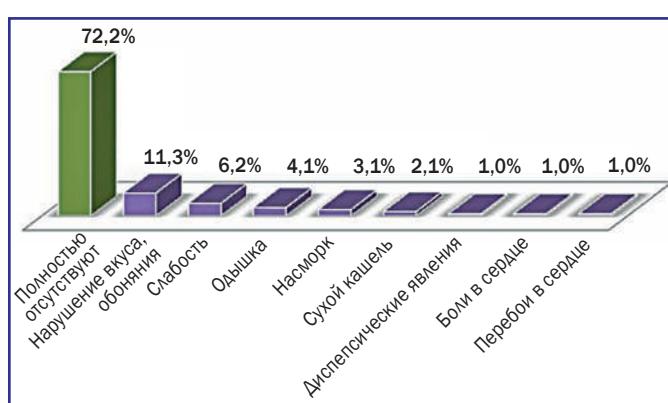


Рис. 2. Симптомы COVID-19, сохраняющиеся у студентов-медиков после выздоровления (n = 97) [составлено авторами] / COVID-19 symptoms persisting in medical students after recovery (n = 97) [compiled by the authors]

его возможность) на 6 ± 2,42 балла. Оценивая главную причину заражения НКИ, респонденты в 79,4% случаев назвали непосредственный контакт с зараженным человеком, 17,5% респондентов решили, что это произошло при несоблюдении социальной дистанции в общественных местах, 14,4% связали факт заражения со сниженным иммунитетом, 8,2% – с пребыванием без защитной маски в местах скопления людей. Дополнительные свидетельства о том, что поведение ряда молодых людей противоречило санитарно-противоэпидемическим правилам, следующие: лишь 43,3% из них соблюдали социальную изоляцию во время болезни, 36,1% контактировали с родственниками, 17,5% выходили из дома по крайней необходимости, а 3,1% не соблюдали никаких противоэпидемических мер.

Практически все студенты-медики, принявшие участие в исследовании, получали терапию амбулаторно. Один из вопросов анкеты был посвящен лечению: необходимо было указать препараты, которыми проводился курс терапии (рис. 3). Сравнительная оценка ответов респондентов показала, что наиболее часто молодые люди принимали витаминные препараты, парацетамол при лихорадке и антибиотики. Противовирусные препараты не были самими популярными средствами терапии НКИ среди молодых людей. Наименее популярным препаратом оказался гидроксихлорохин, который назвали 2,1% участников исследования. У одного участника при госпитализации в схеме лечения присутствовал антикоагулянт эноксапарин (рис. 3).

Несмотря на преобладание легкого течения НКИ, около трети респондентов, по данным нашего исследования, сталкиваются с постковидными симптомами, возможно, в связи с этим преобладающее большинство (76,3%) отметили важность реабилитационных мероприятий после перенесенного заболевания.

На вопрос о проведении вакцинации 53,6% респондентов ответили отрицательно, 33% усомнились в ее необходимости, и только 13,4% будут делать прививку после снижения уровня защитных антител.

После анкетирования молодым людям было предложено дать собственные рекомендации еще не болевшим людям исходя из собственного опыта. Систематизировав полученные ответы, можно выделить наиболее популярные рекомендации:

- носить маску (36,1%);

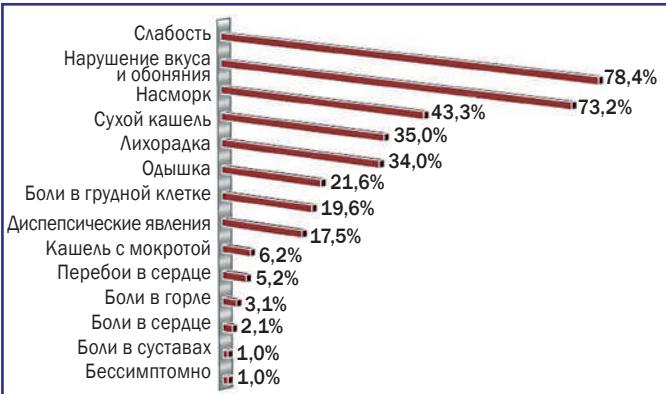


Рис. 1. Основные симптомы COVID-19 у студентов-медиков (n = 97) [составлено авторами] / Major symptoms of COVID-19 in medical students (n = 97) [compiled by the authors]

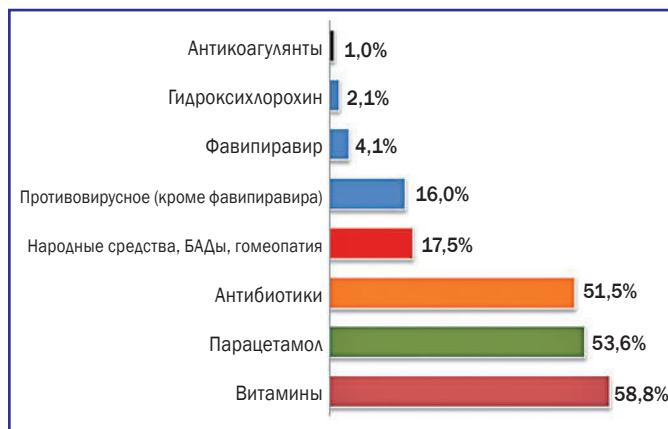


Рис. 3. Выбор препаратов для лечения COVID-19 среди студентов-медиков [составлено авторами] / Choice of drugs for the treatment of COVID-19 among medical students [compiled by the authors]

- чаще мыть руки и пользоваться кожными антисептиками (19,6%);
- соблюдать социальную дистанцию (12,4%);
- минимизировать контакты между людьми (11,3%);
- вести здоровый образ жизни, включая занятия спортом и правильное питание (10,3%);
- заниматься профилактикой (9,3%).

Среди вариантов рекомендаций были и парадоксальные ответы, например, «ничего не делать, так как мы все переболеем» – 13,4%, «не паниковать» – 6,2%. Печален и тот факт, что рекомендации по прохождению вакцинации дали только 12,3% будущих врачей. Это были те студенты, которые работали в качестве младшего медицинского персонала в ковидных клиниках.

## Обсуждение

Известно, что проникновение вируса *SARS-CoV-2* в организм происходит благодаря взаимодействию пепломера (спайк-белка) коронавируса с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), обнаруженными во многих клетках различных органов. При этом АПФ2 противодействует побочным эффектам ангиотензина II, расщепляя ангиотензин I и ангиотензин II до ангиотензина [1-7], который обладает сосудорасширяющими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [10]. Ингибирирование АПФ2 приводит к увеличению в крови уровня ангиотензина II, негативные системные эффекты которого включают активацию симпатоадреналовой системы, повышение артериального давления, увеличение кислородной потребности миокарда, вазоконстрикцию, развитие фиброза, активацию ряда воспалительных цитокинов и нарушения в системе гемостаза [10]. Установлено, что повышенный уровень ангиотензина II в сыворотке достоверно ассоциировался с высокой вирусной нагрузкой и более тяжелым повреждением легких при COVID-19 [11]. Напротив, АПФ2 в эксперименте на мышах продемонстрировал протективный эффект в отношении развития острого респираторного дистресс-синдрома [12]. В 2014 г. было показано, что циркулирующий фермент АПФ2 обеспечивает защиту от острого повреждения легких, вызванного вирусом гриппа A(H7N9) [13]. Одну из причин преобладания легкого течения инфекции COVID-19 среди молодых людей также связывают с более высокими уровнями фермента АПФ2 по сравнению

с представителями старших возрастных групп. В свою очередь, на повышение концентрации АПФ2 влияет уровень эстрогенов, который, как известно, выше у молодых людей и женщин, что может объяснить высокую частоту встречаемости легких форм НКИ среди молодежи и женщин [14].

Несмотря на преобладание легкой формы течения НКИ, можно говорить о большом разнообразии клинических проявлений у молодежи. Согласно результатам проведенного нами исследования, значительная часть молодых людей заразились в осенне-зимний период 2020-2021 гг., что соответствовало второй волне НКИ в нашей стране [15]. Учитывая циркуляцию различных штаммов *SARS-CoV-2* в разные волны пандемии и преобладание в настоящее время дельта-штамма вируса, представляется интерес дальнейшее изучение клинических проявлений заболевания.

Длительность заболевания COVID-19 у респондентов составила в среднем 10 дней. Однако, несмотря на молодой возраст, почти треть переболевших отмечали постковидные симптомы спустя несколько месяцев после НКИ, а у некоторых они сохранялись и через 6 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19. В настоящее время публикации об особенностях постковидного синдрома у молодых людей практически отсутствуют.

Несмотря на пандемию НКИ большинство молодых людей не ограничивали свой круг общения и заразились при контакте с инфицированными родственниками или после иных социальных коммуникаций. Менее половины соблюдали режим полной социальной изоляции во время болезни. Большинство нарушали его, следствием чего могло стать заражение близких людей и тех, с которыми осуществлялся контакт. Проблема распространения COVID-19 через молодежь как наиболее активную прослойку общества широко обсуждается в литературе. Известно, что инкубационный период COVID-19 у лиц молодого возраста длиннее, чем в старших возрастных группах, кроме того, высока частота малосимптомных и бессимптомных форм заболевания, которые не требуют госпитализации и достаточно легко переносятся пациентами [16].

Лечение большинства молодых людей проводилось в амбулаторных условиях. Лишь небольшое число означенных препаратов соответствует действующим рекомендациям по лечению НКИ. Например, необоснованно высок процент назначений антибактериальных препаратов при преобладании легких форм НКИ. В целом, несмотря на учебу в медицинском вузе и возможности получения информации, терапия далеко не всегда была рациональной.

Выбор врачебной профессии незначительно повлиял на отношение молодых людей к вакцинации, его можно характеризовать как негативно-настороженное, что может быть результатом недостаточной информированности по данной проблеме и следования мнению членов семьи, не имеющих медицинского образования.

## Выводы

Изучение клинических проявлений инфекции COVID-19 среди пациентов различных возрастных групп имеет важнейшее практическое значение для клиницистов. Несмотря на преобладание легких форм НКИ среди молодежи, владение информацией об особенностях симптоматики и течения заболевания может способствовать облегчению диагностических подходов при ведении таких пациентов. Дальнейшее накопление информации и оценка постковидных клинических проявлений среди молодежи представляют значительный

# Инфекции. Вакцинопрофилактика

интерес для разработки соответствующих реабилитационных мероприятий и скорейшего восстановления молодых пациентов после перенесенного инфекционного заболевания. Повышение уровня информированности, вовлечение будущих врачей в волонтерскую деятельность и непосредственное участие в работе ковидных клиник способствуют более глубокому пониманию проблемы пандемии COVID-19 и переоценке отношения к необходимости вакцинации.

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Bhasin A., Nam H., Yeh C., Lee J., Liebovitz D., Achenbach C. Is BMI Higher in Younger Patients with COVID-19? Association Between BMI and COVID-19 Hospitalization by Age // *Obesity*. 2020; 28: 1811-1814. <https://doi.org/10.1002/oby.22947>.
2. Kompaniety L., Pennington A. F., Goodman A. B., Rosenblum H. G., Belay B., Ko J. Y., et al. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020–March 2021 // *Prev Chronic Dis*. 2021; 18: 210123. DOI: <http://dx.doi.org/10.5888/pcd18.210123>.
3. Abbasi J. Younger Adults Caught in COVID-19 Crosshairs as Demographics Shift // *JAMA*. 2020; 324 (21): 2141-2143. DOI: 10.1001/jama.2020.21913.
4. Liao J. Q., Fan S. B., Chen J., Wu J. L., Xu S. Q., Gu, Y. M., Liang C. H. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of COVID-19 in adolescents and young adults // *The Innovation*. 2020; 1 (1): Article 100001. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.innn.2020.04.001>.
5. Cunningham J. W., Vaduganathan M., Claggett B. L., et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19 // *JAMA Intern Med*. Published online September 09, 2020. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.5313.
6. Nurpeisova A. Kh., Alimova L. K., Ponezheva Zh. B., Mannanova I. V., Popova K. N., Bikmukhametova A. I., Protsenko D. N., Tyurin I. N., Domkina A. M. Clinical and laboratory features of COVID-19 in young people // *Lechashy Vrach*. 2021; 3 (24): 45-50. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.009.
7. Carod-Artal F. J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic, criteria and the pathogenic mechanisms involved // *Rev Neurol*. 2021; 72: 384-96. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230.
8. Puntmann V. O., Carerj M. L., Wieters I., et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol*. 2020; 5 (11): 1265-1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
9. Rubin R. As Their Numbers Grow, COVID-19 «Long Haulers» Stump Experts // *JAMA*. 2020; 324 (14): 1381-1383. DOI: 10.1001/jama.2020.17709.
10. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 // *Cardiovasc Res*. 2020; 116: 1097-1100.
11. Liu Y., Yang Y., Zhang C., Huang F., Wang F., Yuan J., et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury // *Sci China Life Sci*. 2020; 63 (3): 364-374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>.
12. Imai Y., Kuba K., Penninger J. M. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice // *Exp Physiol*. 2008; 93 (5): 543-548. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2007.040048>.
13. Yang P., Gu H., Zhao Z., Wang W., Cao B., Lai C., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury // *Sci Rep*. 2014; 4: 7027. DOI: 10.1038/srep07027.
14. Ciaglia E., Vecchione C., Puca A. A. COVID-19 Infection and Circulating ACE2 Levels: Protective Role in Women and Children // *Front Pediatr*. 2020; 8: 206. DOI: 10.3389/fped.2020.00206.
15. Коронавирус сегодня – статистика и мониторинг на карте онлайн (официальный сайт). [Доступ 1.11.2021]. Адрес: <https://koronavirustoday.ru>.

[Koronavirus segodnya – statistika i monitoring na karte onlayn (ofitsial'nyy sayt)]. [Coronavirus today – statistics and monitoring on the map online (official website).] [Доступ 1.11.2021]. Адрес: <https://koronavirustoday.ru>.]

16. De Sanctis V., Ruggiero L., Soliman A. T., Daar S., Di Maio S., Kattamis C. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in adolescents: An update on current clinical and diagnostic characteristics // *Acta Biomed*. 2020; 91 (2): 184-194. DOI: 10.23750/abm.v91i2.9543.

## Сведения об авторах:

**Сергеева Виктория Алексеевна**, к.м.н., доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; [viktoriasergeeva@mail.ru](mailto:viktoriasergeeva@mail.ru)

**Липатова Татьяна Евгеньевна**, д.м.н., заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; [lipatova.t@inbox.ru](mailto:lipatova.t@inbox.ru).

**Сычева Лидия Александровна**, студентка 6-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; [lydiyasycheva@gmail.com](mailto:lydiyasycheva@gmail.com)

**Панина Анастасия Андреевна**, студентка 6-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; [nastena.panina.98@mail.ru](mailto:nastena.panina.98@mail.ru)

## Information about the authors:

**Victoria A. Sergeeva, MD, Associate Professor of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia; viktoriasergeeva@mail.ru**

**Tatyana E. Lipatova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia; lipatova.t@inbox.ru**

**Lydia A. Sycheva, 6th year student of the medical faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia; lydiyasycheva@gmail.com**

**Anastasia A. Panina, 6th year student of the medical faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia; nastena.panina.98@mail.ru**

Поступила/Received 08.11.2021

Принята в печать/Accepted 10.10.2022

## Эффективность восстановительного лечения пациентов с постковидным синдромом

А. А. Зуйкова, ORCID: 0000-0003-2392-3134, danikst@mail.ru

Д. Ю. Бугримов, ORCID: 0000-0002-4763-4153, danikst@mail.ru

О. Н. Красноруцкая, ORCID: 0000-0003-4796-7334, danikst@mail.ru

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

**Резюме.** Наряду с очевидными клиническими симптомами, вызванными реактивностью синдрома цитокинового шторма, пациенты сталкиваются с внелегочными проявлениями COVID-19. Тщательный анализ больших массивов пациентов показал, что остаточные симптомы у людей с микробиологической нормализацией (т. е. при отрицательных результатах вируса SARS-CoV-2 как критерия эффективности этиотропного лечения) представляют собой комплекс клинических проявлений, имеющих под собой единый этиопатогенез, – таким образом и формируется такое понятие, как постковидный синдром. Постковидный синдром стал одним из ведущих последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции. Физические, когнитивные и нейропсихологические последствия заболевания приобретают все более реалистичный статус, а связанные с ними функциональные ограничения могут сохраняться еще длительное время после выписки из больницы, негативно сказываясь на качестве жизни пациентов. Современные представления ряда зарубежных ученых о проявлениях и патогенезе постковидного синдрома сводятся к следующим аспектам: симптомы, вызванные стойким хроническим воспалением, сочетаются с последствиями поражения внутренних органов и неспецифическими проявлениями госпитализации и социальной изоляции. Одним из доказательств патогенеза постковидного синдрома является изменение биомаркеров, являющихся критериями нарушений когнитивно-моторного и психокогнитивного состояний в результате коронавирусной инфекции. В статье проанализирован практический опыт применения программ восстановительного лечения пациентов с COVID-19 в условиях амбулаторно-поликлинических медицинских организаций с учетом изменений и прогноза дальнейших путей развития постковидного синдрома на основе динамики концентраций биомаркеров крови пациентов. Комплексное восстановительное лечение пациентов с COVID-19, основанное на индивидуальном подборе не только физических и физиотерапевтических схем лечения, но и на применении лекарственных препаратов, особенно средств, стимулирующих регенерацию и репарацию, позволит избежать многих отрицательных последствий патологии.

**Ключевые слова:** восстановительное лечение, постковидный синдром, нейрососудистые биомаркеры, физический статус, нейропсихический статус.

**Для цитирования:** Зуйкова А. А., Бугримов Д. Ю., Красноруцкая О. Н. Эффективность восстановительного лечения пациентов с постковидным синдромом // Лечебный Врач. 2022; 11 (25): 21-29. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.004

## Efficiency of rehabilitation treatment of patients with post-COVID syndrome

Anna A. Zuikova, ORCID: 0000-0003-2392-3134, danikst@mail.ru

Daniil Yu. Bugrimov, ORCID: 0000-0002-4763-4153, danikst@mail.ru

Olga N. Krasnorutskaya, ORCID: 0000-0003-4796-7334, danikst@mail.ru

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

**Abstract.** Along with the obvious clinical symptoms caused by the reactivity of the cytokine storm syndrome, patients experience extrapulmonary manifestations of COVID-19. A thorough analysis of large arrays of patients showed that residual symptoms in people with microbiological normalization (i. e., with negative results of the SARS-CoV-2 virus as a criterion for the effectiveness of etiopathic treatment) represent a complex of clinical manifestations that have a single etiopathogenesis, and thus the following is formed concept as post-covid syndrome. Post-covid syndrome has become one of the leading consequences of a new coronavirus infection. The physical, cognitive and neuropsychological consequences of the disease are increasingly becoming realistic, and the associated functional limitations may persist long after discharge from the hospital, negatively affecting the quality of life of patients. Modern ideas of a number of foreign scientists about the manifestations and pathogenesis of post-covid syndrome are reduced to the following aspects: symptoms caused by persistent chronic inflammation are combined with the consequences of damage to internal organs and non-specific manifestations of hospitalization and social isolation. One of the evidence of the pathogenesis of post-covid syndrome is the change in biomarkers, which are criteria for impaired cognitive-motor and psycho-cognitive states of coronavirus infection. The article analyzes the practical experience of using programs for the rehabilitation treatment of patients with COVID-19 in outpatient medical organizations, taking into account changes

# Инфекции. Вакцинопрофилактика

and prediction of further development of post-COVID syndrome based on the dynamics of concentrations of patients' blood biomarkers. Comprehensive rehabilitation treatment of patients with COVID-19, based on the individual selection of not only physical and physiotherapeutic treatment regimens, but also on the use of drugs, especially drugs that stimulate regeneration and repair, will help to avoid many of the negative consequences of the pathology.

**Keywords:** rehabilitation treatment, post-COVID syndrome, neurovascular biomarkers, physical status, neuropsychiatric status.

**For citation:** Zuikova A. A., Bugrimov D. Yu., Krasnorutskaya O. N. Efficiency of rehabilitation treatment of patients with post-COVID syndrome // Lechaschi Vrach. 2022; 11 (25): 21-29. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.004

**А**ля пациентов с COVID-19 успешное преодоление острой фазы течения заболевания хоть и является важным этапом лечения, но в общем масштабе болезни означает только начало долгого и трудного пути к полному выздоровлению или, как минимум, восстановлению части утраченных способностей и функций [1]. Наряду с очевидными клиническими симптомами, вызванными реактивностью синдрома «цитокинового шторма» (альвеолярно-геморрагический синдром, пневмофиброз, нарушения эндотелиальных структур в естественных барьерах организма человека и проч.), пациенты сталкиваются с внелегочными проявлениями COVID-19 [2, 3]. Физические, когнитивные и нейропсихологические последствия новой коронавирусной инфекции (НКИ) приобретают все более реалистичный статус, а связанные с ними функциональные ограничения могут сохраняться еще длительное время после выписки из больницы, негативно сказываясь на качестве жизни пациентов [4, 5]. Вдобавок ко всему, даже если пациенты выздоравливают физически, они могут подвергаться особому риску долговременных проблем психического здоровья.

Постковидный синдром, утратив мифический статус, стал все более приобретать натуральные очертания. Первые представления исследователей относили постковидную симптоматику к клинике постинфекционной усталости [6]. Но более тщательный анализ больших массивов пациентов показал, что остаточные симптомы у людей с микробиологической нормализацией (т. е. при отрицательных результатах исследований на вирус *SARS-CoV-2* как критерий эффективности этиотропного лечения) представляют собой комплекс клинических проявлений, имеющих под собой единый этиопатогенез, – таким образом и формируется такое понятие, как «постковидный синдром» [7-9].

Современные представления ряда зарубежных ученых о проявлениях и патогенезе постковидного синдрома сводятся к следующим аспектам: симптомы, вызванные стойким хроническим воспалением, сочетаются с последствиями поражения внутренних органов и неспецифическими проявлениями госпитализации и социальной изоляции (от анемии, связанной с диетой, до потери мышечной массы) [10, 11]. И если первое можно объяснить высокой тропностью коронавируса к различным типам однослойного эпителия внутренних органов человека (воздухоносным путем на всем их протяжении, альвеолоцитам аэрогематического барьера – АГБ и эндотелиоцитам гематоэнцефалического барьера – ГЭБ) [12, 13], то когнитивная симптоматика может быть уже следствием патоморфологических нарушений ГЭБ, снижающих его функциональную роль и вызывающих нарушения центральной нервной системы (ЦНС) [9, 14, 15]. По мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), другой особенностью постковидного синдрома, также связанного с патоморфологическими изменениями эндотелиальных структур сосудистого русла, являются серьезные нарушения физического функционирования во время повседневной

жизни у более чем половины пациентов после выписки из стационара [16]. Ряд итальянских ученых заявляют, что именно множественные физические, эмоциональные и социальные характеристики, возникшие у пациентов с COVID-19 после острой фазы, должны корректироваться в рамках комплексных программ реабилитации, включая трудотерапию и диету [17].

Российские специалисты также не остались в стороне от проблемы: для пациентов с COVID-19 действуют программы восстановительного лечения и реабилитации, а согласно рекомендациям Министерства здравоохранения РФ, все медицинские учреждения (стационары, дневные стационары, амбулаторно-поликлинические подразделения), занимающиеся лечением пациентов с COVID-19, стали основным местом восстановительного лечения пациентов после вирусной пневмонии [12].

Практический опыт восстановительного лечения [18-23] пациентов, перенесших острое течение COVID-19-ассоциированной пневмонии, свидетельствует о том, что базовым условием успешного оказания помощи больным является мультидисциплинарный подход с комплексом процедур: дозированная и адекватно подобранная лечебная физкультура и дыхательная гимнастика с применением респираторных тренажеров; массаж, психо- и диетотерапия, физиотерапия (включая ингаляции), электро- и магнитотерапия, вибротерапия, гипербарическая оксигенация, рефлексотерапия.

Неотъемлемой частью восстановительного лечения является медикаментозная терапия (ангиопротекторы, репаранты и регенеранты, спазмолитики, противовоспалительные препараты и другая симптоматическая терапия по индивидуальным показаниям). Особое место в комплексных программах восстановительного лечения (ПВЛ) ряд специалистов [20, 21, 23] отводит медикаментозной стимуляции факторов регенерации, что способствует не только реабилитации поврежденной ткани легких, но и восстановлению физиологических барьеров (например, ГЭБ), за счет цитопротекции эндотелиальных компонентов. Ученые заявляют [21], что у врача (особенно амбулаторно-поликлинического звена, на чьи плечи ложится основная ответственность за реабилитацию постковидных пациентов) в арсенале медикаментозных средств должны быть препараты, способные усиливать пролиферативную активность тканей, поврежденных вирусом *SARS-CoV-2*, без активации каскада провоспалительных и цитокиновых реакций, то есть обладающие наиболее выраженной безопасностью и эффективностью.

Одним из доказательств развития постковидного синдрома является изменение биомаркеров нарушений когнитивно-моторного и психокогнитивного состояний у больных НКИ. Ведущие маркеры патоморфологического состояния эндотелия микроциркуляторного русла головного мозга – гомоцистеин, васкулоэндотелиальный фактор и ангиотензин II. Увеличение уровня гомоцистеина напрямую связано с активностью фермента цистатинин-бета-синтазы,

который участвует в метаболизме миелиновых структур белого вещества, поэтому гипергомоцистеинемия прямо приводит к нарушению аксонального проведения нервных импульсов и синергии в структурах ЦНС. Высокие концентрации гомоцистеина потенцируют повышение уровня ангиотензина II в крови, что усиливает общее цитотоксическое воздействие на эндотелий сосудов и их мышечную стенку, способствующее повышению производных простациклинов и усилиению, по принципу обратной связи, сосудистого спазма микроциркуляторного комплекса ЦНС. В свою очередь, высвобождение вазоактивных маркеров приводит к нарушению метаболизма нейронов и снижению регенераторного потенциала астроцитарной глии, проявляющихся вариабельностью белка S-100 и фактора роста нервов (NGF) – маркеров психокогнитивных нарушений постковидного синдрома. Синдром дыхательного дискомфорта как неотъемлемую часть постковидного синдрома можно диагностировать с помощью таких маркеров, как сурфактантный белок и фактор фон Виллебранда. Динамика их концентрации в крови пациентов отражает степень фиброза и дыхательной недостаточности (ДН) в постковидный период.

Подводя итог, можно с уверенностью заявлять, что проблема снижения качества жизни (как общего знаменателя в клинике постковидного синдрома) пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, может быть не так заметна, как клинические проявления самого COVID-19. Но ранние и отсроченные симптомы патологии создают неменьшие проблемы пациентам. В любом случае усилия специалистов, занимающихся восстановительным лечением и реабилитацией, которые позволяют полностью восстановить работоспособность и вернуться к жизни после COVID-19, оправданы.

## Материалы и методы исследования

В статье проанализирован практический опыт применения программ восстановительного лечения пациентов с COVID-19 с включением в терапию иммуномодулятора с reparативным эффектом – дезоксирибонуклеата натрия (Деринат<sup>®</sup>). Объектом исследования являлись более 218 пациентов (средний возраст –  $53,6 \pm 8,1$  года), которые проходили стационарное или амбулаторное лечение в медицинских учреждениях Воронежа по поводу внебольничной пневмонии COVID-19, подтвержденной или с подозрением на COVID-19 легкой (ДН0 или ДН1, стадии по данным компьютерной томографии (КТ) 1-2, со средней и/или среднетяжелой формой течения (ДН1 или ДН2 при КТ2-3), после чего были направлены в медицинские учреждения данного города в отделения восстановительного лечения и реабилитации (дневной стационар) амбулаторно-поликлинического звена.

Все участники исследования проходили 28-дневную ПВЛ для больных COVID-19 [21]. Пациентов в исследовании разделили на 2 группы: основная (группа ОГ) – 110 человек, которым к стандартному восстановительному лечению добавлялось назначение лекарственного препарата – стимулятора регенерации, и референсная группа (РГ) – 118 человек, остававшихся только на стандартной терапии. В качестве стимулятора регенерации пациентам группы ОГ применялся дезоксирибонуклеат натрия (торговое наименование препарата – Деринат<sup>®</sup>, раствор для в/м введения, 15 мг/мл, 5 мл). Препарат является регенерантом и репарантом, механизм действия которого обусловлен взаимодействием СрG-фрагментов действующего вещества с толл-подобными рецепторами 9-го типа (TLR-9) иммунокомпетентных клеток, тем самым реализующего свой эффект

через РАМР-систему [24]. Стимуляция TLR-9 макрофагов и Т-лимфоцитов у пациентов с COVID-19 приводит к усилиению регенераторного потенциала эндотелиоцитов капилляров и альвеол (они восстанавливают способность к делению); снижению отека поврежденного участка и сокращению площади ретикулярной стромы (сети) – то есть восстановлению нормальной тканевой структуры АГБ и всего легкого в целом [21, 23]. Препарат Деринат<sup>®</sup> (раствор для в/м введения, 15 мг/мл, 5 мл) назначался по 5 мл 1 раз в 24 часа, курсом из 10 инъекций. В рамках ПВЛ пациенты находились под наблюдением специалистов широкого профиля, а критерии эффективности восстановительного лечения определялись структурой Программы [21].

Физический статус (ФС) пациентов в исследовании определялся при помощи STS-теста для оценки физического состояния пациента, SPPB-комплекса (оценка коротких физических нагрузок) и индекса Бартеля [25, 26]. Совокупность показателей позволяла рандомизировать пациентов на группы смягкими нарушениями физического статуса (высокая эффективность) – 1  $\leq$  6 баллов, умеренными нарушениями (средняя производительность) – 7  $\leq$  9 баллов и тяжелыми нарушениями (неэффективная производительность) – 10  $\leq$  12 баллов [25].

Для оценки нейропсихического статуса (НПС) использовалась Шкала LCH-NHS Trust, разработанная британскими врачами из учебных больниц Лидса (Leeds Teaching Hospitals, Великобритания) [27] специально для отделений восстановительного лечения и реабилитации пациентов с COVID-19.

Мягкие нарушения психоневрологического статуса соответствовали суммарному баллу в диапазоне 10  $\leq$  27 баллов, умеренные нарушения – 28  $\leq$  54 баллов, а тяжелые – 55  $\leq$  90 баллов, что, соответственно набранным баллам, позволило разделить пациентов в исследовании по группам смягкими, средними и тяжелыми нарушениями психоневрологического статуса.

КТ грудной клетки всем пациентам в исследовании выполнялась в положении лежа на спине при задержке дыхания после глубокого вдоха. Зона томографии включала область от входа в грудную полость до нижнего края диафрагмы и повторялась дважды каждому пациенту: до момента начала восстановительного лечения (нулевые сутки) и по завершении ПВЛ (28-32 сутки). Все КТ выполнялись на 16-срезовом спиральном КТ-сканере (Emotion 16 VC20B, Siemens Healthcare GmbH, Эрланген, Германия) по следующему протоколу: напряжение трубы – 120 кВ; толщина среза – 1,5 мм; матрица реконструкции – 512  $\times$  512; ширина детектора – 1,5 мм. Для объективной оценки диапазона поражения легочной ткани использовался полу количественный анализ объема поражения, а также степени поражения легких [12]. Тяжесть поражений оценивалась от 0 до 4: отсутствие поражения легких – 0; поражение легких < 25% – I степень, 25-50% – II степень, 50-75% – III степень, > 75% – IV степень.

Биохимические исследования сыворотки крови пациентов проводили на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины (НИИ ЭБМ) ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. Забор крови (пробирка «Vacuette» с красной крышкой, Greiner bio-one, Австрия) у участников исследования проводили дважды: до начала ПВЛ и сразу после ее завершения. Плазму крови получали стандартным методом центрифugирования (3000 об./мин, 10 мин, центрифуга LMC-3000 Biosan, Латвия). Исследования проводили при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) на спектрофотометре «Multiskan Go» (Thermo Fisher Scientific,

# Инфекции. Вакцинопрофилактика

Финляндия) с использованием планшета-отмывателя для ИФА Wellwash (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) и термошайкером PST-60HL-4 (Biosan, Латвия). Программное обеспечение – SkanIt Software 4.1 for Microplate Readers RE, ver. 4.1.0.43. Набор реагентов для количественного определения сурфактантного белка D методом ИФА, кат. № EN436RB (Thermo Fisher Scientific, США). Фактор Виллебранда (определение активной формы), кат. № EHWF (Thermo Fisher Scientific, США). Набор реагентов для количественного определения гомоцистеина методом ИФА, кат №. FHCY100 (Axis-Shield, Великобритания). Набор реагентов для количественного определения ангиотензиногена методом ИФА, кат. № EH28RB (Thermo Fisher Scientific, США). Набор реагентов для количественного определения ваккулоэндотелиального фактора роста А методом ИФА, кат. № BMS277-2 (Thermo Fisher Scientific, США). Набор реагентов для количественного определения белка S-100A1 методом ИФА, кат. № EH402RB (Thermo Fisher Scientific, США). Набор реагентов для определения фактора роста нервов методом ИФА, кат. № EHNGF (Thermo Fisher Scientific, США).

Статистическая обработка данных осуществлялась стандартными методами вариационной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и парного корреляционного анализа с помощью пакетов программ Excel 2010, Statistica 10.0, SPSS для Windows с использованием параметрических или непараметрических критериев (t-критерий Стьюдента, а также критерии Манна – Уитни и Вилкоксона соответственно).

## Результаты исследования и обсуждение

До начала восстановительного лечения пациентов с COVID-19 при оценке ФС были выявлены общие закономерности его нарушения вне зависимости от группы исследования. При легкой форме течения COVID-19 53% пациентов не смогли пройти одноминутный тест STS, 42% не выполнили SPPB-комплекс в полном объеме (26% – полностью не выполнили данный комплекс, из них 17% не смогли осуществить последовательность действий); более половины всех обследуемых набрали низкие баллы при оценке индекса Бартеля. Анализ ФС пациентов при среднетяжелой форме течения COVID-19 выявил похожую, но более выраженную динамику нарушения: почти 2/3 обследованных не выполняли SPPB-комплекс в полном объеме, из них почти 40% не смогли осуществить последовательность действий при его выполнении; 71% пациентов набрали низкие баллы индекса Бартеля, а 81% пациентов не выполнил одноминутный тест STS. Таким образом, нарушения ФС пациентов с легкой формой COVID-19 оценивался в диапазоне 2,92-3,02;  $\chi = 0,04$  балла, а при среднетяжелой форме течения – в диапазоне 5,65-6,04;  $\chi = 0,04$  (табл. 1). Эти баллы свидетельствуют о том, что у пациентов с легкой формой течения COVID-19 были выявлены легкие нарушения ФС, а у пациентов со среднетяжелой формой – в большей степени умеренные, но и частично (у 19% пациентов) выраженные нарушения ФС.

После прохождения пациентами ПВЛ были обнаружены следующие изменения ФС: у пациентов ОГ значимо снижались баллы нарушения ФС как при легкой форме COVID-19, так и при среднетяжелом течении: на 65,5% [0,94-1,1;  $\chi = 0,04$ ,  $p < 0,01$ ] и 32,4% [3,82-4,24;  $\chi = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ] соответственно. У пациентов группы РГ снижение баллов было незначительным и недостоверным (табл. 1): в среднем при легкой форме снижение было ~0,9 балла, а при среднетяжелой ~0,75 балла. Объективно: при добавлении препарата Деринат® в базовую ПВЛ у пациентов повышается выносливость, про-

исходит более качественное выполнение нагрузочных тестов (тест STS, SPPB-комплекс), устранение мышечной слабости и повышение времени напряженного выполнения физических нагрузок. Стоит отметить, что у 35% пациентов группы ОГ (ПВЛ + Деринат®) после прохождения восстановительного лечения вообще отсутствовали признаки нарушения ФС, а в референсной группе (базовая ПВЛ) они наблюдались только у 7% пациентов.

Изменения НПС у пациентов во всех группах исследования до начала ПВЛ объективно носили следующий характер: у 64% выявлялось сочетание усталости и депрессии; у 23% – доминировали тревога и снижение аппетита; у 31% – сочетание когнитивных расстройств (нарушение памяти и тревожные мысли), ухудшения ухода за собой и депрессии. Умеренная или сильная усталость при минимальной физической нагрузке чаще отмечалась женщинами, чем мужчинами: 64% пациентов с умеренной или сильной усталостью были женщинами, 36% всех пациентов женского пола сообщили о средней или сильной усталости, по сравнению с 22% пациентов мужского пола. Симптомы расстройства НПС, связанные с общением, голосом, глотанием и чувствительностью горлани (включая постоянный кашель), были выявлены у 65% пациентов (преимущественно при среднетяжелом течении COVID-19). Симптомы посттравматического стрессового расстройства гораздо чаще регистрировались у женщин (62%) по сравнению с мужчинами (24%). Проявление таких симптомов сопровождалось ранее клинически установленным ожирением в более чем 2/3 случаев. При этом стоит отметить, что тяжелые нарушения ФС сочетались с тяжелыми нарушениями НПС в более чем половине случаев, преимущественно при среднетяжелом течении COVID-19.

Таким образом, нарушения НПС у пациентов с легкой формой COVID-19 оценивались в диапазоне [2,6-3,61;  $\chi = 0,04$ ] баллов, а при среднетяжелой форме течения – в диапазоне [5,73-6,26;  $\chi = 0,04$ ] (табл. 1). Выявленные баллы свидетельствуют о том, что у пациентов с легкой формой течения COVID-19 были установлены преимущественно легкие нарушения НПС, а у пациентов со среднетяжелой формой – в большей степени умеренные, но и частично (31%) выраженные нарушения НПС. После прохождения ПВЛ у больных выявлены следующие изменения НПС: при сочетании ПВЛ и препарата Деринат® значимо снижалось число баллов нарушения НПС как при легкой форме течения COVID-19, так и при среднетяжелом течении в диапазонах [0,91-1,13;  $\chi = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ] и [3,62-4,14;  $\chi = 0,04$ ,  $p < 0,01$ ] соответственно, что проявлялось снижением выраженности когнитивных расстройств (нарушения памяти, внимания, раздражительность и тревога). Объективно: у пациентов группы ОГ уходила усталость, повышалась эмоциональная устойчивость, исчезала бессонница. У пациентов группы РГ, в лечении которых не применяли Деринат®, снижение числа баллов было достоверным, но незначительным (табл. 1): в среднем при легкой форме болезни снижение составило ~0,3 балла, а при среднетяжелой ~0,25 балла. Особо обращает на себя внимание тот факт, что у четверти пациентов группы ОГ (ПВЛ + Деринат®) после прохождения восстановительного лечения вообще отсутствовали признаки нарушения НПС (преимущественно при легкой форме течения COVID-19), а в референсной группе (базовая ПВЛ) таких пациентов не выявлено, но у троих установлено утяжеление НПС.

Полученные значения концентрации нейрососудистых биомаркеров у пациентов с COVID-19 в легкой и среднетяжелых формах течения представлены в табл. 2.

У всех пациентов в исследовании, перенесших острую фазу COVID-19, отмечаются изменения концентрации нейроваскулярных биомаркеров в сыворотке крови (табл. 2). На фоне легкой формы течения заболевания выявлено повышение уровня биомаркеров сосудистой дисфункции (гомоцистеина и вакулоэндотелиального фактора роста), а увеличение рисков развития пневмофиброза сопровождается ростом значений фактора фон Виллебранда и сурфактантного белка. Утяжеление процесса течения COVID-19 сопровождается повышением концентрации ангиотензина и гомоцистеина, что отражает патогенез развития коронавирусной пневмонии, связанный с повреждением эндотелиальных структур микроциркуляторных комплексов (АГБ и ГЭБ). И, как следствие, среднетяжелая форма течения COVID-19 является триггером для неврологических проявлений болезни, что сопровождается повышенными уровнями белка S-100 и фактора роста нервов (табл. 2).

Динамика результатов анализа биомаркеров у пациентов с легкой формой течения COVID-19 представлена на рис. 1.

Таблица 1				
Динамика физического и нейропсихического здоровья пациентов в исследовании [таблица составлена авторами] / Dynamics of physical and neuropsychic health of patients in the study [table compiled by the authors]				
	Физический статус, балл		Нейропсихический статус, балл	
	До ПВЛ	После ПВЛ	До ПВЛ	После ПВЛ
<b>Легкая форма течения COVID-19</b>				
РГ	2,98 ± 0,04	2,08 ± 0,06*	3,07 ± 0,54	2,78 ± 0,08*
ОГ	2,96 ± 0,04	1,02 ± 0,08**	2,88 ± 0,36	1,03 ± 0,11*
<b>Среднетяжелая форма течения COVID-19</b>				
РГ	5,76 ± 0,11	5,01 ± 0,7	5,94 ± 0,32	5,68 ± 0,87*
ОГ	5,96 ± 0,08	4,03 ± 0,21*	5,91 ± 0,18	3,88 ± 0,26**
Примечание. * – $p < 0,05$ ; ** – $p < 0,01$ .				

Включение в базовую ПВЛ препарата Деринат® приводило к значимому снижению концентраций всех исследуемых биомаркеров у пациентов с легкой формой течения COVID-19. Так, уровень гомоцистеина снижался на 55,1%, что, в сочетании со снижением концентраций АТ-II и VEGF-A на 15,6% и 9,7% соответственно, свидетельствует о повышении физиологического регенераторного потенциала поврежденных вирусной инфекцией эндотелиоцитов микрососудистого русла (преимущественно АГБ и ГЭБ) и восстановлении их нормального функционирования. Такой процесс способствовал снижению уровня нейрометаболитов S-100 и NGF на 36,8% и 24,6% соответственно, что должно было привести к устранению неврологических последствий перенесенной инфекции (табл. 2, рис. 1). Повышение регенераторного потенциала при включении в ПВЛ препарата Деринат® способствовало снижению рисков необратимых фиброзно-склерозирующих процессов в легочной ткани. Об этом свидетельствует снижение уровня SpD и vWF на 20,8% и 23,5% соответственно. При лечении только по схеме базовой ПВЛ также наблюдалась динамика понижения ряда биомаркеров (VEGF-A, NCy, SpD, vWF), но она была не столь выражена (рис. 2). Стоит обратить внимание на то, что после лечения у пациентов этой группы значимо возросли концентрации АТ-II (на 24,5%), белка S-100 (на 20,9%) и NGF (на 33,4%), что вполне объясняет цитотоксическое действие COVID-19 на эндотелий микрососудистого русла (особенно ГЭБ) и прогрессирование неврологической симптоматики у таких пациентов без стимуляции физиологической регенерации.

Применение ПВЛ у пациентов со среднетяжелой формой течения COVID-19 вне зависимости от включения препарата Деринат® способствовало снижению значений всех исследуемых нейроваскулярных биомаркеров (табл. 2, рис. 2). Наиболее выраженное уменьшение концентрации установлено у пациентов, которым к базовой ПВЛ добавляли Деринат®: ангиотензин II сокращался на 27,1% (в группе с базовой ПВЛ – всего лишь на 7,8%); белок S-100 – на 29,5% (при базовой ПВЛ – на 3,8%); фактор роста нервов – на 21,5% (при базовой ПВЛ – на 11,8%). При этом стоит отметить, что

Таблица 2							
Изменение нейрососудистых биомаркеров у пациентов в исследовании [таблица составлена авторами] / Changes in neurovascular biomarkers in patients in the study [table compiled by the authors]							
ПВЛ	АТ-II, ммоль/л	VEGF-A, пг/мл	НСу, мкмоль/л	S-100, нг/мл	SpD, нг/мл	vWF, нг/мл	NGF, нг/мл
<b>Легкая форма течения COVID-19</b>							
Референсная группа (ПВЛ)							
До	3,976 ± 0,405	123,8 ± 11,6	25,6 ± 5,2	1,63 ± 0,51	246,7 ± 29,6	16,8 ± 3,4	13,2 ± 3,7
После	4,951 ± 1,068*	119,7 ± 8,4	24,3 ± 3,1**	1,97 ± 0,37*	219,8 ± 19,5*	14,1 ± 2,2**	17,6 ± 3,3*
Основная группа (ПВЛ + Деринат®)							
До	4,621 ± 0,397	125,3 ± 9,2	23,1 ± 4,5	1,71 ± 0,48	245,6 ± 31,4	15,3 ± 4,5	13,4 ± 1,7
После	3,946 ± 0,261*	113,2 ± 6,7*	10,4 ± 2,4**	1,08 ± 0,16	194,4 ± 18,3*	11,7 ± 2,1**	10,1 ± 1,3
<b>Среднетяжелая форма течения COVID-19</b>							
Референсная группа (ПВЛ)							
До	13,05 ± 2,76	251,6 ± 23,1	25,6 ± 4,3	10,5 ± 2,6	448,7 ± 36,4	31,7 ± 4,8	21,2 ± 4,2
После	12,02 ± 2,06*	236,8 ± 19,8*	24,2 ± 2,9	10,1 ± 1,9*	416,6 ± 28,6	29,5 ± 5,2**	18,7 ± 3,2*
Основная группа (ПВЛ + Деринат®)							
До	13,74 ± 3,51	251,3 ± 24,3	25,6 ± 4,7	10,5 ± 2,2	444,8 ± 33,4	33,2 ± 6,1	21,9 ± 3,3
После	10,01 ± 2,36*	210,1 ± 16,5*	20,8 ± 3,6	7,4 ± 1,4**	381,4 ± 26,7*	27,6 ± 4,7*	17,2 ± 2,7*
Примечание. * – $p < 0,05$ ; ** – $p < 0,01$ ; АТ-II – ангиотензин; VEGF-A – вакулоэндотелиальный фактор; НСу – гомоцистеин; S-100 – белок S-100; SpD – сурфактантный белок; vWF – фактор фон Виллебранда; NGF – фактор роста нервов.							

# Инфекции. Вакцинопрофилактика

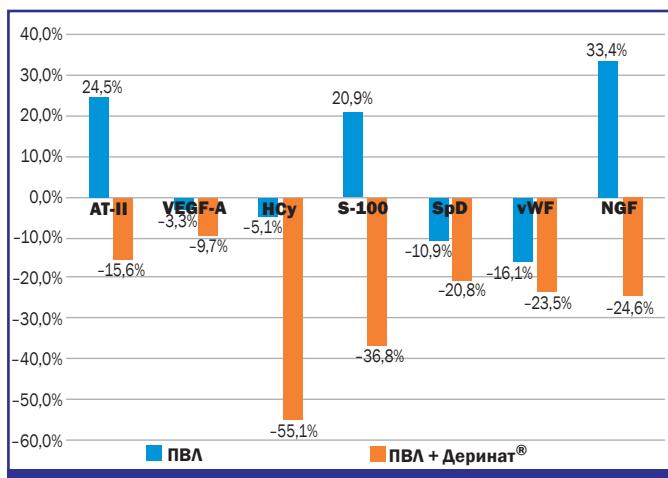


Рис. 1. Динамика изменений концентрации нейроваскулярных биомаркеров у пациентов с легкой формой течения COVID-19 [составлено авторами] / Dynamics of changes in the concentration of neurovascular biomarkers in patients with mild COVID-19 [compiled by the authors]

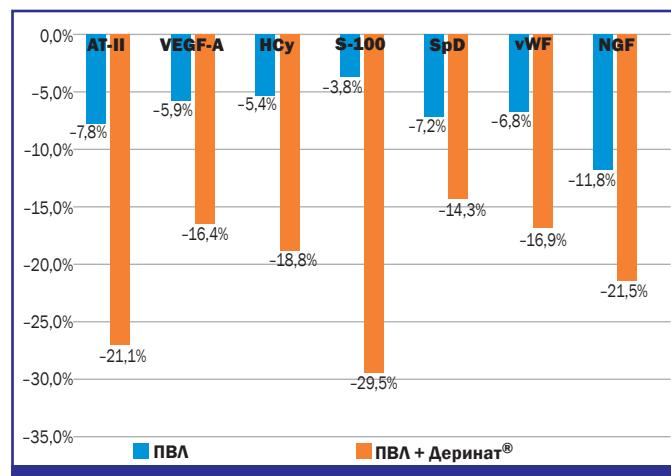


Рис. 2. Динамика изменений концентрации нейроваскулярных биомаркеров у пациентов со среднетяжелой формой течения COVID-19 [составлено авторами] / Dynamics of changes in the concentration of neurovascular biomarkers in patients with moderate COVID-19 [compiled by the authors]

биомаркеры фиброзно-склеротических процессов в легочной ткани достоверно и значимо снижались только в группе с добавлением препарата Деринат®: SpD и vWF на 14,3% и 16,9% соответственно (рис. 2).

Динамика объема поражения легочной ткани у пациентов в исследовании представлена на рис. 3. До начала ПВЛ у пациентов с легкой формой течения COVID-19 по объективным данным КТ-исследования объем поражения легочной ткани находился в диапазоне [18,55–23,75%;  $\chi = 0,04$ ], а у пациентов со среднетяжелой формой течения болезни – в диапазоне [36,75–42,25%;  $\chi = 0,04$ ]. После проведения ПВЛ с включением препарата Деринат® произошло значимое сокращение площади поражения у пациентов с легкой формой течения COVID-19 до диапазона [5,5–7,5%;  $\chi = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ], а у пациентов со среднетяжелой формой – до диапазона [20,25–25,25%;  $\chi = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ]. После стандартной ПВЛ без включения препарата Деринат® отмечалось незначительное сокращение объема поражения легочной ткани у пациентов с легкой формой течения – до диапазона [18,25–20,25%;  $\chi = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ], а при среднетяжелой изменений практически не произошло (рис. 3). Таким образом, включение препарата Деринат® в ПВЛ способствовало стимуляции регенераторных процессов в легочной ткани и снижению объема поражения органа. Стоит отметить, что в основной группе исследования (базовая ПВЛ + Деринат®) у 14% пациентов полностью исчезли признаки поражения легочной ткани ( $p < 0,05$ ).

Корреляционный анализ, проведенный для выявления потенциальной взаимосвязи между уровнями нейроваскулярных биомаркеров, физическим и нейропсихическим статусами, а также объемом поражения легочной ткани по результатам КТ-исследования, показал следующие признаки: между всеми позициями анализа установлена корреляционная связь. Наибольшая отрицательная связь выявлена между уровнем фактора роста нервов и средним суммарным баллом НПС ( $r = -0,726$ ,  $p < 0,0001$ ), а наибольшая положительная – между баллами НПС и белком S-100 ( $r = 0,623$ ,  $p < 0,0001$ ); значимая корреляционная связь установлена между числом баллов ФС и концентрацией гомоцистеина в сыворотке крови участников исследования ( $r = 0,502$ ,

$p < 0,0001$ ), а также объемом поражения легких и уровнем VEGF-A ( $r = -0,506$ ,  $p < 0,0001$ ). Ангиотензин II был менее значительно взаимосвязан с числом баллов ФС и НПС ( $r = 0,225$ – $0,375$ ,  $p < 0,05$ ). Взаимосвязи концентрации белка S-100 и фактора фон Виллебранда с баллами ФС оказались крайне слабыми.

Таким образом, наличие высоких положительных и отрицательных корреляционных связей между критериями оценки нейропсихического статуса у пациентов в исследовании и биохимическими маркерами метаболизма нервной ткани, а также между уровнями васкулярных биомаркеров и объемом поражения легочной ткани позволяет предоставлять достоверный результат при проведении дальнейшего изучения, направленного на анализ эффективности лечения таких пациентов и возможный прогноз на отдаленный период. Включение в базовую ПВЛ дезоксирибонуклеата натрия (Деринат®, раствор для в/м введения, 15 мг/мл, 5 мл) в качестве стимулятора регенерации принесло ощутимый

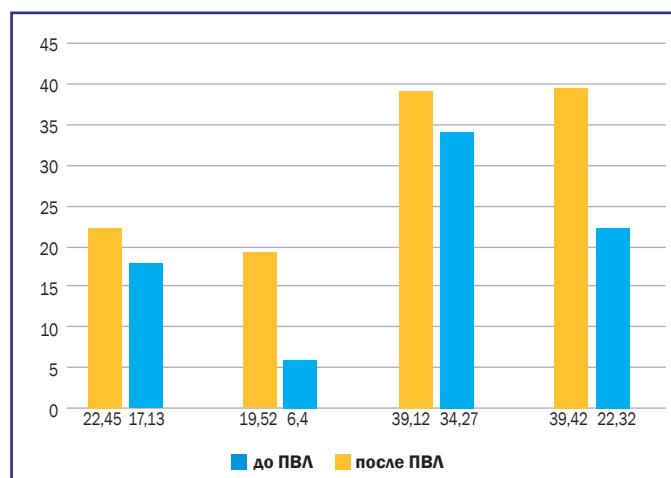


Рис. 3. Динамика объема поражения легочной ткани (%) у пациентов в исследовании [составлено авторами] / Dynamics of lung tissue lesion volume (%) in patients in the study [compiled by the authors]

положительный эффект. Механизм действия препарата Деринат<sup>®</sup> обусловлен взаимодействием CpG-фрагментов активного вещества с толл-подобными рецепторами 9-го типа (TLR-9) иммунокомпетентных клеток, реализующего свой эффект через РAMP-систему. Стимуляция TLR-9 макрофагов и Т-лимфоцитов у пациентов с COVID-19 приводит к усилению регенераторного потенциала эндотелио-цитов капилляров и альвеол (они восстанавливают способность к делению); снижению отека поврежденного участка и сокращению площади ретикулярной стромы (сети) – то есть восстановлению нормальной тканевой структуры АГБ и всего легкого в целом. Все эти свойства препарата подтверждены корреляционными связями в исследовании.

## Выводы

Применение Программ восстановительного лечения с включением препарата Деринат<sup>®</sup> для пациентов с легкой и среднетяжелой формами течения COVID-19 привело к более клинически выраженному терапевтическому эффекту в сравнении с базовыми терапевтическими подходами:

- физическое состояние пациентов с легкой степенью COVID-19 повысилось на 65,5%, а со среднетяжелой степенью – на 32,4%;
- нейропсихическое состояние при легкой степени улучшилось и восстановилось до нормальных значений у 16, а при средней и среднетяжелой формах – у 19 пациентов, что соответственно на 20% и 27% больше;
- биомаркеры проявлений психокогнитивного синдрома (белок S-100 и NGF) снижались при легкой степени COVID-19 на 29,5% и 21,5%, а при среднетяжелой степени – на 11,3% и 14,6% соответственно;
- концентрация биомаркеров когнитивно-моторного синдрома (ангиотензин II, гомоцистеин и VEGF-A) уменьшалась при легкой степени COVID-19 на 27,1%, 11,4% и 8,9%, а при среднетяжелой степени – на 9,6%, 11,9% и 8,1% соответственно;
- значения биомаркеров синдрома дыхательного дискомфорта (сурфактантный белок и фактор фон Виллебранда) снижались при легкой степени COVID-19 на 32,4% и 18,7%, а при среднетяжелой степени – на 12,8% и 7,7% соответственно;
- выявлены высокие корреляционные связи между нарушениями ФС и НПС с уровнями исследуемых биомаркеров, что подтверждает наличие причинно-следственной связи с клиническими проявлениями постковидного синдрома и эффективностью лечения, а также динамикой концентрации показателей в крови пациентов.

## Заключение

Спустя всего два года с момента начала пандемии COVID-19 большинство исследователей по всему миру сделали неутешительный вывод: более чем в половине случаев клиническим проявлением данного заболевания является внебольничная двусторонняя пневмония, а у 14 пациентов из 100 развивается острый респираторный дистресс-синдром, летальность которого составляет практически 100% [14]. Но самое неприятное впереди – нам еще предстоит изучить отдаленные последствия перенесенной НКИ, узнав, как она отразится на здоровье людей через год, пять, десять лет. По последним прогностическим данным Университета Джонса Хопкинса (Johns Hopkins University, Baltimore, USA), качество жизни пациентов после COVID-19 снизится на 38-41% за счет последствий повреждения структур легоч-

ной ткани и развития ДН, перешедшей в хроническую обструктивную болезнь дыхательной системы с последствиями в виде системных проявлений гипоксии практически всех систем и органов человека. Таким образом, именно патология дыхательной системы, проявляющаяся комплексом клинических симптомов, связанных с ДН, – главная проблема пациентов, перенесших COVID-19 [7, 19, 20]. Патогенетические механизмы развития ДН и их влияние на структуру легочной ткани требуют проведения восстановительного лечения пациентов, перенесших внебольничную пневмонию, вне зависимости от этиологии, а после COVID-19 – тем более. Врачи бьют тревогу: у людей, страдающих хроническими заболеваниями легких, сердца, почек и крови, COVID-19 протекает тяжелее и зачастую осложняется декомпенсацией функций органов, развитием миокардитов (воспаление сердечной мышцы), аритмий, инсультов и инфарктов (причем в сердечной мышце могут развиваться необратимые изменения) – все это не что иное, как проявление гипоксии вследствие нарастающей ДН.

Уже доказано, что НКИ обладает выраженной нейротропностью и нейротоксичностью с развитием внезапной потери обоняния, головной боли, нарушений сна, а также когнитивных расстройств в виде снижения памяти и умственной работоспособности. Причем пациенты, перенесшие НКИ в легкой форме, не являются исключением: у них наблюдаются все те же проявления. По данным факультета интенсивной терапии FICM британской профессиональной медицинской организации, занимающейся обучением реаниматологов, пациенты с тяжелой формой COVID-19 могут получить столь сильные повреждения легких, что на восстановление им понадобится более 10 лет.

Классические программы пульмонологической реабилитации после тяжелых острых респираторных инфекций, как правило, базируются на трех китах: дозированная физическая нагрузка под контролем специалиста, аппаратная физиотерапия и методы респираторной реабилитации, когда воздействие происходит непосредственно на слизистую оболочку дыхательной системы. Но при всем этом абсолютно не уделяется никакого внимания элементам прямой борьбы с пневмофиброзом, что не приводит к снижению рисков прогрессирования ДН и ее последствий. Восстановление альвеолярных структур в ответ на стимуляцию препаратом Деринат<sup>®</sup> регенерации и репарации при восстановительном лечении пациентов с внебольничной пневмонией различной степени тяжести является основой для компенсаторной реакции по восстановлению газообмена в легких и повышению сатурации в циркулирующей крови пациента. Все это существенно снижает риски гипоксических поражений, прогноз и возможную степень инвалидизации, способствует сохранению здоровья и повышению качества жизни пациентов, перенесших COVID-19. Коронавирус абсолютно непредсказуем, и, к сожалению, он пришел навсегда, чтобы занять свое место в нескончаемом ряду «человеческих вирусов». Несмотря на высокий уровень развития медицины в настоящее время средства борьбы с COVID-19 очень ограничены. Поэтому специалисты здравоохранения по крупицам собирают материалы, которые могут подтвердить эффективность того или иного способа лечения или успешность реабилитации после патологии.

В настоящее время имеется опыт применения препарата Деринат<sup>®</sup> у пациентов на этапе восстановительного лечения. Так, есть клинические данные о том, что качество жизни пациентов при легкой степени течения COVID-19 повысилось

# Инфекции. Вакцинопрофилактика

более чем на 30%, а при средней и среднетяжелой степени — на 41,2% по сравнению с пациентами, не применявшими препарат Деринат® [19]. Показатели оценки функции внешнего дыхания у больных с легкой формой течения COVID-19 улучшились и даже восстановились до нормальных значений при включении в восстановительное лечение препарата Деринат® [23]. На фоне этого сроки временной нетрудоспособности пациентов при легкой степени пневмонии сократились на 4,6 дня, а при средней и среднетяжелой — на 5,1 дня [20].

Комплексное восстановительное лечение пациентов с COVID-19, основанное на индивидуальном подборе не только физических и физиотерапевтических схем лечения, но и на применении лекарственных препаратов, особенно средств, стимулирующих регенерацию и репарацию (препарата Деринат®), позволит избежать многих отрицательных последствий патологии. ■

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

1. Tenforde M. W. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, March–June 2020 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69 (30): 993–998.
2. De Biase S., Cook L., Skelton D. A., Witham M., ten Hove R. The COVID19 rehabilitation pandemic. Age Ageing, 2020.
3. Bartlo P., Bauer N. Pulmonary Rehabilitation Post-Acute Care for Covid-19 (PACER) // Available at: [https://youtu.be/XjY\\_7O3Qpd8](https://youtu.be/XjY_7O3Qpd8) \_accessed 11.05.2020.
4. Klok F. A., Boon G. J. A. M., Barco S., et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19 // Eur Respir J. 2020; 56: 2001494. [<https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>].
5. Steardo L., Steardo L. Jr., Zorec R., et al. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19 // Acta Physiol. 2020; 229: e13473. DOI: 10.1111/apha.13473.
6. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // JAMA. 2020; 324 (6): 603–605.
7. Li Y., Li H., Fan R., et al. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children // Intervirology. 2016; 59 (3): 163–169.
8. Li Y. C., Bai W. Z., Hirano N., et al. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication // J Comp Neurol. 2013; 521 (1): 203–212.
9. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30] // Lancet. 2020; 395 (10223): 497–506.
10. Kress J. P., Hall J. B. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness // N Engl J Med. 2014; 370 (17): 1626–1635.
11. Garg P., Arora U., Kumar A., Wig N. The «postCOVID» syndrome: how deep is the damage? // J Med Virol. 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26465>.
12. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 9. (26.10.2020). МЗ РФ. 236 с. [Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 9. (26.10.2020). MZ RF. P. 236.]
13. Патологическая анатомия легких при COVID-19. Атлас / Под ред. О. В. Зайратъянца. Рязань: Изд-во ГУП Рязанская областная типография, 2020. 52 с., 62 ил. [Pathological anatomy of the lungs in COVID-19. Atlas / Pod red. O. V. Zayrat'yantsa. Ryazan': Izd-vo GUP Ryazanskaya oblastnaya tipografiya, 2020. p 52., 62 il.]
14. Benussi A., Pilotto A., Premi E., et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy [published online ahead of print, 2020 May 22]. Neurology. 2020; 10.1212/WNL.000000000009848.
15. Talevi D., Socci V., Carai M., et al. Mental health outcomes of the CoViD-19 pandemic // Riv. Psichiatr. 2020; 3 (55): 137–144.
16. WHO Media Center 2021: Epidemiological and Operational updates. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5.
17. Pietrobelli A., Pecoraro L., Ferruzzi A., et al. Effects of COVID-19 lockdown on lifestyle behaviors in children with obesity living in Verona, Italy: a longitudinal study // Obesity. 2020; 28: 1382–1385. [<https://doi.org/10.1002/oby.22861>].
18. Геозденко Т. А., Чернак Н. А., Волкова М. В., Белик Л. А. Социально-экономические аспекты восстановительного лечения больных респираторной патологией / Труды НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения. Владивосток: ДВФУ, 2014. С. 6–18. [Gvozdenko T. A., Chernak N. A., Volkova M. V., Belik L. A. Socio-economic aspects of restorative treatment of patients with respiratory pathology / Trudy NII meditsinskoy klimatologii i vosstanovitel'nogo lecheniya. Vladivostok: DVFU, 2014. P. 6–18.]
19. Зайцев А. А., Чернов С. А., Крюков Е. В. с соавт. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) // Лечебный Врач. 2020; 6: 74–79. [Zaytsev A. A., Chernov S. A., Kryukov Ye. V. s soavt. Practical experience in managing patients with a new coronavirus infection COVID-19 in a hospital (preliminary results and recommendations) // The Lechaschi Vrach Journal. 2020; 6: 74–79.]
20. Зуйкова А. А., Красноруцкая О. Н., Комова Ю. А. с соавт. Эффективность включения дезоксирибонуклеата натрия на стадии медикаментозного долечивания пациентов с внебольничной пневмонией // Лечебный Врач. 2020; 6: 80–84. [Zuykova A. A., Krasnorutskaya O. N., Kotova Yu. A. s soavt. The effectiveness of the inclusion of sodium deoxyribonucleate at the stage of medical aftercare of patients with community-acquired pneumonia // The Lechaschi Vrach Journal. 2020; 6: 80–84.]
21. Зуйкова А. А., Бугримов Д. Ю., Красноруцкая О. Н. с соавт. Практический опыт применения программ восстановительного лечения пациентов после COVID-19 в условиях амбулаторно-поликлинических медицинских организаций // Лечебный Врач. 2020; 12: 54–61. [Zuykova A. A., Bugrimov D. Yu., Krasnorutskaya O. N. s soavt. Practical experience in the application of programs for the rehabilitation treatment of patients after COVID-19 in outpatient medical organizations // The Lechaschi Vrach Journal. 2020; 12: 54–61.]
22. Макарова Н. И., Цыгина Т. Ю., Макарова А. В. с соавт. Результаты оздоровительного лечения пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, в условиях фтизиопульмонологического санатория // Медицинский альянс. 2020; 3 (8): 15–24. [Makarova N. I., Tsygina T. Yu., Makarova A. V. s soavt. The results of health-improving treatment of patients who have undergone a new coronavirus infection COVID-19 in a phthisiopulmonological sanatorium // Meditsinskiy al'yans. 2020; 3 (8): 15–24.]
23. Зуйкова А. А., Красноруцкая О. Н., Бугримов Д. Ю. Эффективность применения программ восстановительного лечения пациентов с COVID-19 / Сборник трудов конгресса – XXX Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М., 2020. С. 54. [Zuykova A. A., Krasnorutskaya O. N., Bugrimov D. Yu. The effectiveness of the implementation of rehabilitation treatment programs for patients with COVID-19 / Sbornik trudov kongressa – XXX Natsional'nyy kongress po boleznyam organov dykhaniya. M., 2020. P. 54.]
24. Филатов О. Ю., Назаров В. А. Образпознающие рецепторы врожденного иммунитета и их роль в иммунотерапии (обзор) // Патогенез. 2020; 18 (4): 4–15.

- [Filatov O. Yu., Nazarov V. A. Pattern-recognizing receptors of innate immunity and their role in immunotherapy (review) // Patogenet. 2020; 18 (4): 4-15.]
25. Stefano B., Bruno B., Ilaria P. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalization // Spruit European Respiratory Journal. 2020; 56: 2002096. DOI: 10.1183/13993003.02096-2020/.
26. Bohannon R. W., Crouch R. 1-Minute sit-to-stand test: systematic review of procedures, performance, and clinimetric properties // J Cardiopulm Rehabil Prev. 2019; 39: 2-8. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000336.
27. Halpin S. J., McIvor. C., Whyatt G. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation // J. Med. Virol. 2021; 93: 1013-1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>.

#### Сведения об авторах:

Зуйкова Анна Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; [danikst@mail.ru](mailto:danikst@mail.ru)

Бугримов Даниил Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения

Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; [danikst@mail.ru](mailto:danikst@mail.ru)

Красноруцкая Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; [danikst@mail.ru](mailto:danikst@mail.ru)

#### Information about the authors:

Anna A. Zuikova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya str., Voronezh, 394036, Russia; [danikst@mail.ru](mailto:danikst@mail.ru), ORCID ID: 0000-0003-2392-3134.

Daniil Yu. Bugrimov, MD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya str., Voronezh, 394036, Russia; [danikst@mail.ru](mailto:danikst@mail.ru)

Olga N. Krasnorutskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya str., Voronezh, 394036, Russia; [danikst@mail.ru](mailto:danikst@mail.ru)

Поступила/Received 25.10.2022

Принята в печать/Accepted 28.10.2022

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Деринат® Р N002916/01

<sup>2</sup> Эффективность применения программ восстановительного лечения пациентов с COVID-19 / XXX Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник научных трудов // А.А. Зуйкова с соавторами. — 2020. — С.54.

<sup>3</sup> Эффективность включения дезоксирибонуклеата натрия в комплексное лечение пациентов с внебольничной пневмонией / А.А. Зуйкова, Д.Ю. Бугримов, О.Н. Красноруцкая с соавт. // Лечебный врач, — №6, — 2020. — С. 80-84.

[www.derinat.ru](http://www.derinat.ru)  
Информация для специалистов здравоохранения

на правах рекламы

## Изменение гематологических показателей при COVID-19

Д. Н. Задумина, ORCID: 0000-0001-5802-2462, darya29.08@mail.ru

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

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

**Резюме.** Новая коронавирусная инфекция, ставшая причиной значительной заболеваемости и смертности в большинстве стран мира, была впервые выявлена в декабре 2019 года в городе Ухань в Китае. В марте 2020 года Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции, ставшая вызовом человечеству и медицинскому сообществу. Коронавирусная инфекция COVID-19 представляет собой высококонтагиозное заболевание, возбудителем которого является вирус *SARS-CoV-2*. Специфические протромботические изменения системы гемостаза при COVID-19 ассоциируются с повышенной частотой возникновения венозных тромбоэмбологических осложнений. Одним из наиболее опасных и прогнозически неблагоприятных осложнений COVID-19 является развитие коагулопатии по типу декомпенсированной гиперкоагуляции, вплоть до диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Между гемостатическими нарушениями и системным воспалительным ответом на вирусную инфекцию существует тесная взаимосвязь. Клинические и лабораторные признаки тромботических состояний и их тяжесть прямо коррелируют с выработкой воспалительных цитокинов: ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, G-CSF, IP10, MCP-1, MIP-1A и ФНО- $\alpha$ . Связь между воспалением и тромбозом и способность этих двух процессов усугублять друг друга описаны при многих патологических состояниях. Физиологические про- и антикоагулянты, подобно тромбоцитам, обладают провоспалительными свойствами, не зависящими от их гемостатических функций. Взаимная обусловленность тромботических осложнений и системной воспалительной реакции является одним из основных звеньев патогенеза COVID-19. COVID-19-ассоциированная коагулопатия сопровождается выраженным повышением уровня D-димера и продуктов распада фибриногена, тогда как отклонение других показателей (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, количество тромбоцитов) в начале болезни встречается относительно редко. При коагулопатии, связанной с COVID-19, необходимо проводить эмпирическую антикоагулянтную терапию, направленную на профилактику венозных тромбозов и тромбоэмболий, у всех госпитализированных пациентов, а также стандартную поддерживающую терапию сепсисиндуцированной коагулопатии или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Статья представляет собой обзор литературы по диагностике, лечению и профилактике коагулопатии и венозных тромбоэмбологических осложнений, ассоциированных с COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, D-димер, фибриноген, COVID-19-ассоциированная коагулопатия, нарушения гемокоагуляции.

**Для цитирования:** Задумина Д. Н., Скворцов В. В. Изменение гематологических показателей при COVID-19 // Лечащий Врач. 2022; 11 (25): 30-36. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.005

## Change of hematological parameters in COVID-19

Darya N. Zadumina, ORCID: 0000-0001-5802-2462, darya29.08@mail.ru

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

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

**Abstract.** The new coronavirus infection, which has caused significant morbidity and mortality in most countries of the world, was first identified in December 2019 in Wuhan, China. In March 2020, the World Health Organization declared a pandemic of a new coronavirus infection, which became a challenge to humanity and the medical community. COVID-19 is a highly contagious disease caused by the *SARS-CoV-2* virus. Specific prothrombotic changes in the hemostasis system in COVID-19 are associated with an increased incidence of venous thromboembolic complications. One of the most dangerous and prognostically unfavorable complications of COVID-19 is the development of coagulopathy of the type of decompensated hypercoagulation, up to disseminated intravascular coagulation. There is a close relationship between hemostatic disorders and the systemic inflammatory response to viral infection. Clinical and laboratory signs of thrombotic conditions and their severity are directly correlated with the production of inflammatory cytokines: IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP-1, MIP-1A and TNF- $\alpha$ . The relationship between inflammation and thrombosis and the ability of these two processes to exacerbate each other have been described in many pathological conditions. Physiological pro- and anticoagulants, like platelets, have pro-inflammatory properties independent of their hemostatic functions. Mutual conditioning of thrombotic complications and systemic inflammatory response is one of the main links in the pathogenesis of COVID-19. COVID-19 associated coagulopathy is accompanied by a pronounced increase in the level of D-dimer and fibrin/fibrinogen breakdown products, while the deviation of other indicators (prothrombin time, activated partial thromboplastin time, platelet count) at the onset of the disease is relatively rare. For coagulopathy associated with COVID-19, empiric anticoagulant therapy aimed at preventing venous thrombosis and thromboembolism

should be carried out in all hospitalized patients, as well as standard maintenance therapy for sepsis-induced coagulopathy or disseminated intravascular coagulation syndrome. The article is a review of the literature on the diagnosis, treatment and prevention of coagulopathy and venous thromboembolic complications associated with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, D-dimer, fibrinogen, COVID-19 associated coagulopathy, hemocoagulation disorders.

**For citation:** Zadumina D. N., Skvortsov V. V. Change of hematological parameters in COVID-19 // Lechaschi Vrach. 2022; 11 (25): 30-36.

**DOI:** 10.51793/OS.2022.25.11.005

**K**оронавирусы – это покрытые оболочкой РНК-содержащие вирусы, которые вызывают респираторные заболевания разной степени тяжести. Три из семи коронавирусов являются причиной наиболее тяжелых респираторных инфекций, а именно *SARS-CoV*, идентифицированный в 2003 г. в качестве причины вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС); коронавирус *MERS-CoV*, выделенный в 2012 г. в качестве возбудителя ближневосточного респираторного синдрома (БВРС, или MERS); и, наконец, *SARS-CoV-2*, новый коронавирус, возникший в конце 2019 г. в городе Ухань.

Наряду с дыхательной недостаточностью, связанной с распространенной вирусной пневмонией, которая развивается у большинства пациентов, неблагоприятные исходы клинически проявляются тромбозами, тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и различными клиническими признаками тромбогеморрагического синдрома. Наиудший сценарий при заболевании новой коронавирусной инфекцией (НКИ) – развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), наиболее опасными проявлениями которого являются гипоксия (низкое содержание кислорода в тканях организма) и цитокиновый шторм – появление в крови большого числа маркеров воспаления, таких как цитокины, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ИЛ-1 $\beta$ . Причинно-следственные связи нарушений гемостаза и аутовоспалительного синдрома опосредуются активацией комплемента и кинин-каликреиновой системы. Это приводит к развитию системного воспаления в организме, что может быть одним из факторов развития полиорганной недостаточности, ведущей к летальному исходу. Развитие ОРДС – одна из основных причин высокой смертности у зараженных COVID-19. В этой связи эксперты Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) и Минздрава РФ были опубликованы рекомендации по профилактике и терапии коагулопатии при COVID-19 низкомолекулярными гепаринами (НМГ) под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени, определения фибриногена и D-димера [1].

Большинство пациентов с тяжелой формой НКИ страдают пневмонией и дыхательной недостаточностью, однако во многих случаях по мере развития болезнь приобретает генерализованный характер с прогрессирующим поражением многих органов и функциональных систем. Известно, что у пациентов с COVID-19 преобладают состояния, связанные с гиперкоагуляцией, что повышает риск тромбозов и тромбоэмбологических осложнений. Это состояние также получило название «COVID-19-ассоциированная коагулопатия». Ее принято дифференцировать от синдрома диссеминированного внутреннего свертывания (ДВС), который также встречается у пациентов с тяжелым течением НКИ. В подавляющем большинстве случаев наблюдаются локальные и диффузные макро- и микротромбозы, которые служат причиной полиорганной недостаточности и тромбоэмбологических осложнений.

Нарушения свертываемости крови с развитием гиперкоагуляции и легочного тромбоза являются следствием эндотелиита терминальных сосудов легких и других органов вследствие поражения эндотелия вирусом *SARS-CoV-2*. Об этом свидетельствуют многочисленные обзоры прижизненных лабораторных исследований и данных аутопсии [2].

Патогенез гиперкоагуляции при COVID-19 изучен неполностью, он связан с системным воспалением, включая так называемый цитокиновый шторм. Ученые сходятся на том, что при тяжелом течении заболевания, как правило, присутствуют все три компонента триады Вирхова:

- Повреждение сосудов, что, по некоторым данным, может быть обусловлено инвазией вируса в клетки эндотелия (системный эндотелиит играет центральную роль в патогенезе ОРДС и органной недостаточности у пациентов с тяжелой формой НКИ), цитокинами (в частности ИЛ-6), а также внутрисосудистыми катетерами.
- Стаз, связанный с длительной иммобилизацией пациентов с тяжелым течением заболевания, особенно при госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).
- Гиперкоагуляция у пациентов с тяжелой формой НКИ, что объясняется концентрацией протромботических факторов: увеличение концентрации фактора VIII и фибриногена, повышение вязкости крови, нейтрофильные внеклеточные ловушки. Высокий уровень D-димера, по данным многих наблюдений, коррелирует с тяжестью заболевания. Повышенный уровень этого показателя свидетельствует об активности распада фибрина под действием плазминогена, что происходит практически одновременно с образованием тромбов. То есть по количеству D-димера можно судить об активности тромбообразования.

За сравнительно короткое время распространения пандемии установлены лабораторные признаки угрожающих и текущих нарушений гемостаза, разрабатываются меры специфической профилактики и коррекции тромботических осложнений [3, 4].

## Цитокиновый шторм при COVID-19

Все больше данных свидетельствует о развитии цитокинового шторма при тяжелой форме COVID-19 как ответа на системную воспалительную реакцию. Воспаление – неотъемлемая часть эффективного иммунного ответа, без которого невозможны нейтрализация и элиминация инфекционного агента. Массивное образование воспалительных цитокинов сопутствует выраженному воспалению и приводит к высокой проницаемости кровеносных сосудов, полиорганной недостаточности и к возможной смерти при особенно высоких концентрациях цитокинов в крови [5]. Термин «цитокиновый шторм» применительно к инфекционным заболеваниям появился в начале 2000 г. при изучении цитомегаловирусной инфекции, гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, связанного с вирусом Эпштейна – Барр, стрептококка группы А, вируса гриппа, хантавируса, вируса натуральной оспы и тяжелого ОРДС при НКИ [6].

# Инфекции. Вакцинопрофилактика

Цитокины представляют собой разнообразную группу небольших белков, которые секретируются клетками для межклеточной коммуникации. Сложную сеть цитокинового ответа рассматривают как серию перекрывающихся сетей, каждая из которых имеет свою собственную степень избыточности и альтернативный путь. Эта комбинация перекрытия и избыточности имеет важную роль для определения ключевых этапов реакции цитокинов на инфекцию и определения специфических цитокинов для терапевтического вмешательства. Проведено немало исследований на людях и экспериментальных моделях, которые убедительно доказывают патогенную роль воспалительных цитокинов/хемокинов, происходящих из воспалительных макрофагов и нейтрофилов. Для характеристики влияния коронавируса на выработку цитокинов в острой фазе заболевания, используя специальные панели, определили уровни цитокинов плазмы (ИЛ-1В, ИЛ-1RA, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8 (известный как CXCL8), ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17А, эотаксин (известный как CCL11), основной FGF2, G-CSF (CSF3), GM-CSF (CSF2), IFN- $\gamma$ , IP10 (CXCL10), MCP-1 (CCL2), MIP-1A (CCL3), MIP-1B (CCL4), PDGFB, RANTES (CCL5), TNF- $\alpha$  и VEGFA).

Установлено, что пациенты, находившиеся в реанимации, имели более высокие уровни ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-10, G-CSF, IP10, MCP-1, MIP-1A и TNF- $\alpha$  в плазме. Это позволяет предположить, что цитокиновый штурм связан с тяжестью заболевания [7]. Следовательно, терапевтические вмешательства, направленные на провоспалительные цитокины, могут ослабить избыточные воспалительные реакции. Также важно отметить, что высокие титры вируса на ранних и более поздних стадиях инфекции сильно коррелируют с тяжестью заболевания. Таким образом, стратегии, направленные на контроль вирусной нагрузки, а также ослабление воспалительного ответа, очень важны в тактике лечения и ведения пациентов. Поэтому необходимо больше исследований, направленных на выявление специфических сигнальных путей, которые опосредуют воспалительные реакции у пациентов, инфицированных коронавирусом [8].

## Патогенез COVID-19-ассоциированной коагулопатии

Предполагается, что в основе протромботических изменений при COVID-19 лежит несколько механизмов. Это диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), легочная внутрисосудистая коагулопатия или микроциркуляторный обструктивный тромбовоспалительный синдром легких (MicroCLOTS), вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, тромботическая микроангиопатия и эндотелиит. Развитие ДВС-синдрома было выявлено в двух исследованиях, но не подтвердилось двумя другими работами [9]. Вероятнее всего, ДВС-синдром лежит в основе прогрессирования полиорганной недостаточности, которая быстрее возникает при отсутствии антикоагулянтной профилактики, а также может быть обусловлен возникновением септических осложнений.

Легочная внутрисосудистая коагулопатия (MicroCLOTS) представляет собой феномен тромбоза микроциркуляторного русла, который был ранее описан для ТОРС и неспецифического ОРДС. Последний известен как состояние, сопровождающееся локальной и системной тромботической коагулопатией. Недавние патоморфологические исследования выявили тромбоз ветвей легочной артерии мелкого и среднего калибра, а также микротромбы в альвеолярных капиллярах у большинства скончавшихся пациентов. Тромбы в крупных

ветвях легочной артерии наблюдались в 9-33% случаев [10]. В отличие от ОРДС, ассоциированного с гриппом, микроциркуляторные нарушения при НКИ характеризуются поражением эндотелия с разрушением клеточной мембраны, более частым обнаружением тромбоза альвеолярных капилляров и значительным усилением неоангиогенеза. Основное различие между ТОРС и COVID-19 заключается в наличии микрососудистых тромбов вне легких, которые были найдены в капиллярах почек, печени и кожи. Эта клиническая ситуация может быть интерпретирована как тромботическая микроангиопатия, системная эндотелиальная дисфункция, или эндотелиит.

Хорошо известно, что *SARS-CoV-2* проникает в клетки путем эндоцитоза после связывания с белком трансмембранным аngiotензинпревращающим фермента 2-го типа (АПФ2), экспрессирующегося на клетках легких, сердца, кровеносных сосудов, почек и желудочно-кишечного тракта. Секционные исследования идентифицировали вирусную РНК и частицы патогена в клетках почек, головного мозга, подкожной вены и эндотелия. В трех случаях были обнаружены признаки лимфоцитарного эндотелиита в почках, кишечнике, легких, сердце и печени с апоптотическими изменениями эндотелиоцитов. Повышенный уровень фактора Виллебранда у пациентов с тяжелой формой инфекции также свидетельствует в пользу тромботической микроангиопатии [11].

Тромбовоспалительный ответ может быть опосредован либо эндотелиальным повреждением, либо активацией макрофагов, ведущей к цитокиновому штурму. Эта ситуация может быть интерпретирована как особый вид вторично-го гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, а наблюданное повышение ферритина подтверждает эту гипотезу. Частные механизмы протромботических изменений системы гемостаза могут включать:

- прямое повреждение эндотелия вирусом, гипоксией, ДНК и гистонами эпителиального, эндотелиального и нейтрофильного происхождения (внеклеточные нейтрофильные сети – NETs), воспалительными цитокинами;
- нарушение регуляции активности макрофагов и лимфоцитов;
- снижение количества АПФ2, сопровождающееся увеличением концентрации аngiotензина;
- активацию комплемента;
- раздражение мегакариоцитов легких;
- продукцию антифосфолипидных антител;
- развитие гепарин-индексированной тромбоцитопении.

На сегодняшний день нет доказательств прямой активации системы гемостаза обсуждаемым вирусом. Однако локализация компонентов комплемента C4d, C5b-9 и гликопротеинов оболочки *SARS-CoV-2* позволяет предположить прямую вирусную активацию комплемента. Известно, что воспалительная реакция увеличивает генерацию тромбина, который, в свою очередь, обладает провоспалительными свойствами. Подобное взаимодействие носит название «тромбовоспаление», или иммунный тромбоз. В когорте из 16 пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС была продемонстрирована достоверная корреляция между уровнем ИЛ-6 и концентрацией фибриногена. В то же время параллельное измерение уровня ИЛ-6 и D-димера в динамике продемонстрировало упреждающую активацию системы гемостаза по сравнению с воспалительным ответом [12]. Таким образом, вопрос первичности тромбоза и воспаления при COVID-19 остается открытым.

Популяция мегакариоцитов легких может быть ответственна за выработку активированных тромбоцитов, играющих важную роль в развитии тромбовоспаления. Было показано, что некоторые вирусы (грипп *H1N1*, лихорадка денге, ВИЧ-1, *SARS-CoV*) могут воздействовать на мегакариоциты через специфические рецепторы или путем прямого инфицирования, поэтому аналогичный механизм был предложен для *SARS-CoV-2*. Волчаночный антикоагулянт был выявлен у 88% пациентов с ОРДС, находящихся в ОРИТ, и у 91% инфицированных *SARS-CoV-2* с признаками удлинения АЧТВ. Кроме того, антифосфолипидные антитела были обнаружены у трех пациентов с множественными инфарктами головного мозга. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения была диагностирована у 31% реанимационных пациентов, среди которых были никогда не имевшие контакта с гепарином. По-видимому, все описанные механизмы играют ту или иную роль в развитии COVID-19-ассоциированной коагулопатии [13].

## COVID-19 и нарушения гемокоагуляции

Определяющим для диагностики нарушений гемокоагуляции при COVID-19 является определение уровня D-димера. D-димер является продуктом фибринолитического разрушения фибринов, прошитого фактором XIIIa. Увеличение концентрации D-димера в крови находит применение в клинической лабораторной диагностике как микро-, так и макротромбозов.

В своей работе Hardy и соавт. напоминают, что фибриноген состоит из двух боковых областей «D» и одной центральной области «E», соединенных спиральными катушками: формула DED. Фибринопептиды А и В, расположенные на N-концах цепей А – альфа и В – бета (×2) в области Е, отщепляются от фибриногена тромбином, что приводит к образованию мономера фибринов. Активированный фактор XIII ковалентно сшивает соседние области D (принадлежащие двум мономерам фибринов), что стягивает нить фибринов, увеличивает жесткость сгустка и делает его более устойчивым к разложению плазмином. D-димер отражает распад фибринов, зависящий от активности фибринолитической системы, на которую также влияют факторы, продуцируемые клетками воспаления (нейтрофилами, макрофагами). Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) отражают процесс тромбообразования на ранних стадиях превращения фибриногена в фибрин в сосудах. Таким образом, РФМК лучше отражает тромбообразование в сосудах, а D-димер – тяжесть общего состояния (поражение легких, почек) и прогноз. Для решения вопроса об интенсивности именно коагуляции и необходимости продолжения антикоагулянтной терапии определение РФМК может иметь преимущества [14].

Выявлена зависимость между повышением уровня D-димера и степенью тяжести состояния пациентов, необходимостью проведения более интенсивной терапии, прогнозом заболевания. Tang с соавт. показали, что значительно повышенный уровень D-димера является одним из предикторов смерти: у умерших средний показатель составлял в среднем 2,12 мкг/мл (диапазон 0,77-5,27 мкг/мл), в то время как у выживших – 0,61 мкг/мл (диапазон 0,35-1,29 мг/мл) при норме менее 0,5 мкг/мл. Уровень D-димера > 2500 нг/мл являлся независимым фактором риска утяжеления заболевания до критического у 4103 пациентов с подтвержденной НКИ наряду с насыщением крови кислородом < 88%, уровнем ферритина > 2500 нг/мл и С-реактивного белка > 200 мг/л. Пациентов, у которых уровень D-димера повышен в 3-4 раза, следует госпи-

тализировать даже при отсутствии других симптомов тяжести состояния, поскольку это явно указывает на увеличение выработки тромбина.

Не меньшее значение имеет и другой маркер активации свертывания и фибринолиза – продукты деградации фибринов (ПДФ). У умерших больных НКИ средняя концентрация ПДФ в плазме составила 7,6 мкг/мл, в то время как у выживших – 4,0 мкг/мл ( $p < 0,001$ ) при нормальных значениях < 5,0 мкг/мл.

Другим значимым диагностическим тестом является количество тромбоцитов (PLT). В начале заболевания для COVID-19 характерна умеренная тромбоцитопения. По данным метаанализа 9 исследований, включавших 1779 пациентов с НКИ, при сравнении подгрупп выживших и умерших взвешенная разность средних значений PLT составила  $48 \times 10^9/\text{л}$ . Прогностически неблагоприятным был уровень PLT <  $100 \times 10^9/\text{л}$ ; у наиболее тяжелых пациентов уровень PLT варьировался от 35 до  $29 \times 10^9/\text{л}$ . Тромбоцитопения является своего рода предиктором высокой смертности при сепсисе: она ассоциировалась с 5-кратным увеличением риска летального исхода. Количество PLT рекомендовано использовать в качестве показателя тяжести заболевания при госпитализации.

По данным исследования Guan и соавт., предоставивших данные о 1099 пациентах с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19, уровень D-димера в крови пациентов с НКИ значительно превышает норму в сочетании с высоким уровнем С-реактивного белка. Отклонения лабораторных показателей (лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения) были более выражены в тяжелых случаях по сравнению с легким течением НКИ [9].

Tian и соавт. были описаны 3 случая COVID-19 с тяжелым течением пневмонии, а также с коагулопатией. У всех исследуемых пациентов в анамнезе наблюдалась гипертоническая болезнь, у двоих – ишемическая болезнь сердца (ИБС), у одного – острое нарушение мозгового кровообращения. При проведении осмотра были выявлены признаки ишемии в нижних конечностях с обеих сторон. По данным лабораторных исследований обнаружено повышение протромбинового времени (ПТВ), АЧТВ, уровня фибриногена и D-димера, лейкоцитоз и тромбоцитопения. В крови присутствовали антифосфолипидные антитела, что говорит о развитии антифосфолипидного синдрома. Но выработка данных антител может временно происходить у больных с различными инфекциями, они способны стать причиной тромботических осложнений [15].

В ходе исследования 191 пациента с COVID-19 было выяснено, что у больных с летальным исходом значения D-димера превышают норму почти в 9 раз [15]. Проводился ретроспективный анализ клинических данных 248 пациентов с COVID-19, кроме того, были проанализированы лабораторные параметры и результаты КТ грудной клетки. У 75% обследуемых обнаружено повышение уровня D-димера ( $\geq 0,5 \text{ мг/л}$ ). У пациентов с умеренной тяжестью заболевания среднее значение D-димера было в 7 раз выше нормы. При увеличении тяжести течения COVID-19 у госпитализированных пациентов значительно возрастал уровень D-димера. А наиболее высокие его уровни определялись у имевших сопутствующие хронические заболевания, такие как ХСН, заболевания дыхательной системы, злокачественные новообразования и т. д. [16].

В китайской клинической больнице обследованы 94 пациента с диагнозом COVID-19 и 40 человек контрольной группы, изучена коагулограмма обследуемых, а именно АЧТВ, АТ, ПДФ, ПТВ, МНО, ТВ, D-димер. Во время исследования пациенты с COVID-19 были разделены на 3 группы по степени

# Инфекции. Вакцинопрофилактика

тяжести COVID-19: с обычным, тяжелым или критическим течением болезни. Существенные различия в значениях АЧТВ, ПТВ и международного нормализованного отношения (МНО) в трех подгруппах и контрольной группе не обнаружились. Значение антитромбина в каждой из трех групп пациентов было ниже, чем в контрольной группе. В подгруппах с COVID-19 разница отсутствовала. Что касается D-димера, то у пациентов с тяжелым течением болезни его содержание в крови было значительно выше, чем в контрольной группе [17].

Таким образом, при COVID-19 наблюдаются выраженные изменения лабораторных показателей гемостаза, повышенный уровень D-димера ( $\geq 1$  мкг/мл) считается неблагоприятным прогностическим фактором.

## COVID-19 и тромбоцитопения

Lippi и соавт. провели метаанализ, выявивший снижение уровня тромбоцитов у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (среднее значение –  $31 \times 10^9/\text{л}$  при 95% доверительного интервала от  $29 \times 10^9$  до  $35 \times 10^9/\text{л}$ ), причем тромбоцитопения связана с пятикратным увеличением риска развития тяжелой формы НКИ. Тромбоцитопения часто встречается у пациентов с критическим течением болезни и, как правило, сочетается с полиорганной патологией и коагулопатией, развивающейся по типу ДВС-синдрома. Тромбоцитопения, которая считается фактором риска летального исхода, выявлена у 55% пациентов с тяжелым ОРДС [18].

Тромбоцитопения при COVID-19, помимо расходования тромбоцитов на тромбообразование, связана со способностью коронавируса поражать непосредственно элементы костного мозга, что приводит к аномальному гемопоэзу или запускает аутоиммунный ответ на гемопоэтические и стромальные клетки костного мозга. Уровень тромбоцитов при COVID-19 является простым и легкодоступным биомаркером, связанным с клинической картиной заболевания и риском летального исхода. Важно отметить, что низкое содержание тромбоцитов коррелирует с высокими показателями тяжести заболевания и полиорганной дисфункции, такими как новая упрощенная оценка острой физиологии (SAPS II) II, а также как оценка острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния (APACHE II) II [4].

## Другие гематологические изменения при COVID-19

Наиболее частые гематологические находки включают лимфоцитопению, нейтрофилию, эозинопению, легкую тромбоцитопению и, реже, тромбоцитоз. Количество лейкоцитов может быть нормальным, сниженным или повышенным. Согласно проведенному метаанализу, лейкоцитоз, лимфопения и тромбоцитопения связаны с более тяжелым течением заболевания и даже летальным исходом в случае заражения COVID-19. По мнению Террос и соавт., в первые дни болезни, когда у пациентов проявляются неспецифические симптомы, количество лейкоцитов и абсолютное содержание лимфоцитов остаются нормальными или немного снижаются. Позже, примерно на 7–14 день инфекции, она начинает поражать такие органы с большей экспрессией рецептора SARS-CoV-2, АПФ2, как легкие, сердце и желудочно-кишечный тракт. На этой стадии заболевания наблюдаются более выраженные гематологические изменения, в частности значительное снижение количества лимфоцитов. Это более характерно для летального исхода. У выживших пациентов самый низкий уровень лимфоцитов выявлен примерно на 7-й день появления симптомов с последующим выздоровлением.

Таким образом, можно допустить, что динамика абсолютного количества лимфоцитов, т. е. их серийный подсчет, может быть предиктором клинического исхода заболевания. Анализ опубликованных данных показал, что из всех гематологических изменений лимфоцитопению можно воспринимать как один из самых частых признаков летального исхода. По показателям анализа крови можно рассчитать соотношения между его параметрами, интерпретация которых имеет большое клиническое значение. Таким образом, уже сообщалось, что пониженное соотношение количества лимфоцитов/лейкоцитов указывает на тяжелое заболевание и/или летальный исход. Точно так же повышенное соотношение нейтрофилов/лимфоцитов и нейтрофилов/тромбоцитов может указывать на повреждение миокарда и повышенный риск смерти, поэтому важно следить за гематологическими параметрами, чтобы попытаться оценить прогрессирование и прогноз COVID-19 [3].

## Профилактика и лечение коагулопатии при COVID-19

Высокая частота тромботических осложнений обусловила интерес к тромбопрофилактике и антикоагулянтной терапии при COVID-19. В качестве патогенетического обоснования лечения используются данные о системной гиперкоагуляции вплоть до массивной тромбинемии и диффузного микротромбоза, сопровождающегося полиорганной недостаточностью. Таким образом, ингибирование образования и/или активности тромбина в крови потенциально может уменьшить риск и распространность тромбозов и снизить летальность при COVID-19.

Самым распространенным методом профилактики и лечения тромбозов у пациентов с COVID-19 является применение НМГ. НМГ следует назначать всем пациентам (включая некритических), которым требуется госпитализация по поводу COVID-19, при отсутствии противопоказаний (активное кровотечение и уровень тромбоцитов менее  $25 \times 10^9/\text{л}$ ). При COVID-19 гепарины используются для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и для предотвращения образования воспалительных тромбов. Рекомендуется назначение НМГ в профилактической дозе всем пациентам с COVID-19, нуждающимся в госпитализации, при отсутствии противопоказаний (активное или недавнее кровотечение, низкое количество тромбоцитов).

В многоцентровом проспективном когортном исследовании, включавшем 150 пациентов с COVID-19 и ОРДС, которые получали антикоагулянты в профилактической (80%) или лечебной (20%) дозе, ТЭЛА была выявлена в 16,7% случаев. Авторы отметили шестикратное увеличение частоты ТЭЛА в сравнении с пациентами с ОРДС, не связанным с COVID-19 [19].

Эффективность профилактической гепаринотерапии показана в исследовании при участии 449 пациентов с тяжелой формой COVID-19, из которых 99 получали гепарин (в основном НМГ) в профилактических дозах. Хотя различий в 28-дневной смертности среди получавших и не получавших гепарин не было, однако у пациентов с более выраженными нарушениями гемостаза (при значениях индекса сепсис-индуцированной коагулопатии  $\geq 4$ ) антикоагулянтная терапия НМГ существенно уменьшала летальность (40% против 64%,  $p = 0,029$ ). Гепаринотерапия снижала летальность у пациентов с повышенным в 6 раз и более уровнем D-димера (33% против 52%,  $p = 0,017$ ). Кроме того, назначение НМГ уменьшало риск ТЭЛА у критически больных пациентов [20].

В исследовании F. A. Klok и соавт., включавшем 184 тяжелых пациента с COVID-19, находящихся в трех ОИТ и получавших гепарины в профилактической дозе, у 25 больных были выявлены венозные тромбозы. Следует отметить, что в двух из трех ОИТ первоначально использованные дозы НМГ были ниже стандартных и повышались со временем. Возраст пациента и коагулопатия были независимыми предикторами тромботических событий. Результаты этого исследования позволяют предположить, что у тяжелых пациентов с COVID-19 ВТЭ может развиваться на фоне введения НМГ в профилактической дозе [21].

При определении дозы НМГ следует учитывать возможное влияние других лекарств, которые могут принимать пациенты. Приблизительно 50% пациентов, которые умерли от COVID-19 в Италии, имели несколько сопутствующих заболеваний, таких как мерцательная аритмия или ИБС, требующих антикоагулянтной или антиагрегантной терапии. Лечение таких пациентов представляет особенно сложную задачу из-за потенциального взаимодействия гепарина и других препаратов, например новых оральных антикоагулянтов, которые хорошо зарекомендовали себя в профилактике и лечении ВТЭ, и эти препараты также могут быть перспективными для снижения тромбообразования у пациентов с COVID-19.

Существует несколько экспериментальных методов лечения, в том числе восполнение содержания антитромбина и использование рекомбинантного тромбомодулина, основанных на гипотезе избыточного образования тромбина, а также иммуносупрессивная терапия, включая ингаляционные препараты, которые могут контролировать иммунотромбоз (дву направленная связь между воспалением и тромбозом).

Тромболитическая терапия у подавляющего большинства пациентов с COVID-19 вне рамок клинического исследования не рекомендуется ввиду отсутствия доказательной базы эффективности тромболитиков и высокого риска неблагоприятных событий, за исключением других клинических показаний для тромболизиса (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, острый ишемический инсульт или массивная ТЭЛА с высокой степенью риска) [22].

## Постгоспитальная антикоагулянтная терапия

Для профилактики тромбозов рекомендуется использовать наиболее изученные пероральные антикоагулянты ривароксабан и бетриксабан, которые являются прямыми ингибиторами активированного фактора свертывания Ха, и НМГ эноксапарин. Коррекцию дозы эноксапарина следует проводить на основании массы тела пациента, функции почек и печени, а также с учетом лекарственного взаимодействия. Бетриксабан применяется у госпитализированных пациентов с факторами риска во время их нахождения в стационаре и в течение 35–42 дней после выписки. В отличие от других ингибиторов фактора свертывания Ха бетриксабан практически не метаболизируется цитохромом CYP3A4 и не обладает существенной почечной экскрецией. Этот препарат в РФ еще не зарегистрирован. Предлагается ограничить общую продолжительность постгоспитальной терапии на основании данных, полученных в клинических исследованиях (эноксапарин – 6–14 дней, ривароксабан – 31–39 дней, бетриксабан – 35–42 дня).

При появлении у пациента клинических и/или инструментальных признаков тромбоза вен и ТЭЛА необходимо назначить НМГ в лечебной дозе (например, эноксапарин

натрия подкожно в дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). Даже при отсутствии тяжелой симптоматики госпитализация показана пациентам с повышением уровня D-димера в 3–4 раза и более, при увеличении ПТВ и содержания тромбоцитов [3].

## Отдаленные гематологические последствия COVID-19

Тромбоцитопения, коагулопатия (повышенный D-димер и фибриноген), а вместе с ними лейкоцитоз и лимфопения демонстрируют отрицательную прогностическую характеристику у пациентов с COVID-19. Характерной чертой COVID-ассоциированной коагулопатии является гиперфибриногемия как проявление системного воспаления с переходом у 14% пациентов в гипофибриногемию за счет печеночной дисфункции и коагулопатии потребления. Обследование 50 пациентов в среднем спустя 68 дней после выписки из стационара или после регресса симптомов НКИ выявило статистически значимое увеличение показателей теста генерации тромбина (максимальное количество тромбина) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, плазменный уровень фактора VIII и фактора Виллебранда, уровни растворимого тромбомодулина в плазме крови были значительно повышены у реконвалесцентов [9]. Здесь же впервые установлено, что устойчивая эндотелиопатия сохраняется до 10 недель после острой НКИ.

Тесты на гемостаз, проведенные у 19 пациентов с COVID-19 при поступлении и в течение 4 мес наблюдения, по сравнению со здоровыми контрольными группами показали стойкое повышение значений по истечении 4 мес. Таким образом, у пациентов с COVID-19 наблюдаются протромботические изменения, о чем свидетельствуют повышенная способность генерировать тромбин и снижение фибринолитического потенциала плазмы через 4 мес после выписки из больницы. В исследовании 68 пациентов с COVID-19 маркеры активации эндотелиальных клеток и тромбоцитов, включая фактор фон Виллебранда, были значительно повышены у пациентов в ОРИТ по сравнению с пациентами в отделении. Также фактор фон Виллебранда был выше у 16 из 20 пациентов отделения. С фактором фон Виллебранда и растворимым тромбомодулином также коррелировал показатель смертности среди госпитализированных с COVID-19 [23].

## Заключение

У пациентов с COVID-19 часто развиваются нарушения гемостаза по типу гиперкоагуляции различной степени выраженности. Характерными лабораторными признаками этих нарушений являются тромбоцитопения, а также повышенные значения концентрации D-димера, фибриногена, удлинение ПТВ и АЧТВ, особенно характерные для пациентов с тяжелой формой НКИ. Динамическое определение данных параметров гемостаза может отражать трансформацию клинического течения болезни в более тяжелый вариант. Наиболее выраженные изменения гемостаза при COVID-19 имеют неблагоприятное прогностическое значение. С учетом повышенного риска тромбоэмбологических осложнений у пациентов с COVID-19 оправдано профилактическое и лечебное применение антикоагулянтов и прежде всего НМГ. ■

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

# Инфекции. Вакцинопрофилактика

## Литература/References

1. Бовт Е. А., Бражник В. А., Буланов А. Ю., Васильева Е. Ю., Вуймо Т. А., Затейщиков Д. А., Румянцев А. Г. Результаты многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных COVID-19 // Педиатрия. 2020; 6 (96). [Bovt E. A., Brazhnik V. A., Bulanov A. Yu., Vasilyeva E. Yu., Vuimo T. A., Zateishchikov D. A., Rumyantsev A. G. Results of multicenter monitoring of hemostasis parameters in COVID-19 patients // Pediatriya. 2020; 6 (96).]
2. Wichmann D., Sperhake J. P., Lutgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A., et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19 // Ann Intern Med. 2020; 173 (4): 268-277. DOI: 10.7326/M20-2003.
3. Barnes G. D., Burnett A., Allen A., Blumenstein M., Clark N. P., Cuker A., et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum // J Thromb Thrombolysis. 2020; 50 (1): 72-81. DOI: 10.1007/s11239-020-02138-z.
4. Fox S. E., Akmatbekov A., Harbert J. L., Li G., Quincy Brown J., Vander Heide R. S. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans // The Lancet Respiratory Medicine. 2020; 8 (7): 681-686. DOI: 10.1016/s2213-2600 (20)30243-5.
5. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K. L., Li J., et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection // Clin Chem Lab Med. 2020; 58 (7): 1116-1120. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188.
6. Bowles L., Platon S., Yarney N., Dave M., Lee K., Hart D. P., et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19 // New England Journal of Medicine. 2020; 383 (3): 288-290. DOI: 10.1056/NEJMCo2013656.
7. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T., et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy // Thromb Res. 2020; 191: 9-14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
8. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // Lancet Respir Med. 2020; 8 (4): 420-422. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30076-X.
9. Fogarty H., Townsend L., et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome // J Thromb Haemost. 2021; 19 (10): 2546-2553. DOI: 10.1111/jth.15490.
10. Lax S. F., Skok K., Zechner P., Kessler H. H., Kaufmann N., Koelblinger C., et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series // Ann Intern Med. 2020; 173 (5): 350-361. DOI: 10.7326/M20-2566.
11. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis // J Thromb Haemost. 2020; 18 (7): 1738-1742. DOI: 10.1111/jth.14850.
12. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis // Cell Research. 2020; 30 (5): 367-369. DOI: 10.1038/s41422-020-0327-4.
13. Liu X., Zhang X., Xiao Y., Gao T., Wang G., Wang Z., et al. Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment // MedRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.23.20076851.
14. Омарова Д. А., Маммаев С. Н., Каримова А. М. К вопросу диагностики ДВС-синдрома при COVID-19 // Omarova D. A., Mammaev S. N., Karimova A. M. On the diagnosis of DIC in COVID-19 // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2021; 2 (39): 48-53. EDN NKCLYD.. 2021; 2 (39): 48-53. EDN NKCLYD. [Omarova D. A., Mammaev S. N., Karimova A. M. On the diagnosis of DIC syndrome in COVID-19 // Vestnik Dagestanskoi gosudarstvennoi medicinskoi akademii. 2021; 2 (39): 48-53. EDN NKCLYD.]
15. Tian S., Xiong Y., Liu H., Niu L., Guo J., Liao M., et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies // Mod Pathol. 2020; 33 (6): 1007-1014. DOI: 10.1038/s41379-020-0536-x.
16. Becker R. C. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy // J Thromb Thrombolysis. 2020; 50: 54-67. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3.
17. Di Micco P., Russo V., Carannante N., Imparato M., Rodolfi S., Cardillo G., et al. Clotting Factors in COVID-19: Epidemiological Association and Prognostic Values in Different Clinical Presentations in an Italian Cohort // J Clin Med. 2020; 9 (5): 1371. DOI: 10.3390/jcm9051371.
18. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R., Pellegrinelli A., Zerbini P., et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy // medRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.19.20054262.
19. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clerc-Jehl R., Schenck M., Gonet F. F., Faf-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Anglés-Cano E., Sattler L., Mertes P. M., Meziani F.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Re# search in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with se# vere SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // Intensive Care Medicine. 2020; 46 (6): 1089-1098.
20. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19 // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020; 18 (5): 1020-1022.
21. F. A., Kruip M. J. H. A., van der Meer N. J. M., Arbous M. S., Gommers D. A. M. P. J., Kant K. M., Kaptein F. H. J., van Paassen J., Stals M. A. M., Huisman M. V., Endeman H. Incidence of thrombot# ic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // Thrombosis Research. 2020; 191: 145-147.
22. Barnes G. D., Burnett A., Allen A., Blumenstein M., Clark N. P., Cuker A., Dager W. E., Deitelzweig S. B., Ellsworth S., Garcia D., Kaatz S., Minichiello T. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guid# ance from the anticoagulation forum // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2020; 50 (1): 72-81.
23. Goshua G., Pine A. B., Meizlish M. L., et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study // Lancet Haematol. 2020; 7 (8): e575-e582. DOI: 10.1016/S2352-3026 (20)30216-7.

## Сведения об авторах:

Задумина Дарья Николаевна, студентка Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; darya29.08@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:

Dariya N. Zadumina, student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; darya29.08@mail.ru

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

Поступила/Received 19.08.2022

Принята в печать/Accepted 07.10.2022

## Заболеваемость гриппом беременных и необходимость возможных профилактических мер

А. З. Хашукоева<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-7591-6281, azk05@mail.ru

Т. Е. Дмитрашко<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0002-0523-846X, lesnoy\_elf@list.ru

З. А. Беслангурова<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0001-6261-6781, beszarema@mail.ru

Д. М. Ляфишева<sup>4</sup>, ORCID: 0000-0001-5812-3490, dzhemila91@gmail.com

<sup>1</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>2</sup> Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 129226, Россия, Москва, 1-я ул. Леонова, 16

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Майкопский государственный технологический университет; 385000, Россия, Майкоп, ул. Первомайская, 191

<sup>4</sup> Медицинский центр «Мой Доктор»; 385008, Россия, Майкоп, ул. Школьная, 196

**Резюме.** В настоящее время, несмотря на значительные успехи в развитии медицины в целом и диагностических и терапевтических подходов в частности, проблема заболеваемости гриппом все еще крайне актуальна. На протяжении последних лет отмечено существенное снижение инфицированности населения. Кроме того, грипп во многих случаях имеет достаточно благоприятное течение, что обусловлено пассивной иммунизацией. Однако это обстоятельство не отменяет того, что вирус может оказывать крайне негативное влияние на человеческий организм, что существенно снижает качество жизни и имеет негативные прогностические последствия для здоровья. Также заболеваемость гриппом обуславливает отрицательные социально-экономические последствия, которые находят свое отражение в снижении трудоспособности и, соответственно, производительности труда, а также в росте затрат на диагностику, лечение и реабилитацию заболевших. Повышенное внимание клиницистов, рассматривающих течение инфекционного процесса и его вероятные осложнения, обращено к пациентам из группы риска. Особенного подхода требуют беременные, у которых из-за физиологической иммунодепрессии, а также анатомо-физиологических особенностей грипп может протекать достаточно тяжело с формированием большого количества осложнений, имеющих негативные последствия как для здоровья будущей матери, так и для исхода гестации и дальнейшего развития новорожденного. Цель статьи состоит в детальном рассмотрении вероятных осложнений на фоне гриппозной инфекции, а также путей предупреждения их развития путем вакцинопрофилактики. На современном этапе развития фармации у врачей появились препараты, содержащие ослабленные возбудители заболевания, которые можно применять у беременных во II и III триместре гестации. Многочисленные исследования подтвердили, что введение четырехвалентной инактивированной расщепленной гриппозной вакцины беременным не оказывает какого-либо негативного влияния на состояние будущей матери и плода, а создаваемый вакцинацией протективный эффект, защищающий беременных от развития тяжелых и осложненных форм заболевания, может стать залогом сохранения здоровья будущих мам и последующего поколения.

**Ключевые слова:** грипп, осложнения гриппа у беременных, тяжелое течение гриппа у беременных, инактивированная вакцина.

**Для цитирования:** Хашукоева А. З., Дмитрашко Т. Е., Беслангурова З. А., Ляфишева Д. М. Заболеваемость гриппом беременных и необходимость возможных профилактических мер // Лечашний Врач. 2022; 11 (25): 37-42. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.006

## The incidence of influenza in pregnant women and the relevance of possible preventive measures

Asiyat Z. Khashukoeva<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-7591-6281, azk05@mail.ru

Tatyana E. Dmitrashko<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0002-0523-846X, lesnoy\_elf@list.ru

Zarema A. Beslangurova<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0001-6261-6781, beszarema@mail.ru

Dzhemila M. Lyafisheva<sup>4</sup>, ORCID: 0000-0001-5812-3490, dzhemila91@gmail.com

<sup>1</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>2</sup> Separate Structural Subdivision «Russian Gerontological Scientific and Clinical Center» of the Federal State Autonomous Educational

# Инфекции. Вакцинопрофилактика

Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 16 1st Leonova str., Moscow, 129226, Russia

3 Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University; 191 Pervomaiskaya str., Maikop, 385000, Russia

4 Medical Center «Moi Doktor»; 196 Shkolnaya str., Maikop, 385008, Russia

**Abstract.** Currently, despite significant advances in the development of medicine in general, and diagnostic and therapeutic approaches in particular, the problem of influenza is still extremely relevant. Over the past years, there has been a significant decrease in the infection rate of the population. In addition, influenza in many cases has a fairly favorable course, due to passive immunization. However, this circumstance does not negate the fact that the virus can have an extremely negative impact on the human body, which significantly reduces the quality of life and predictively has negative health consequences. Also, the incidence of influenza causes negative socio-economic consequences, which are reflected in a decrease in the working capacity and, accordingly, in the labor productivity of the population, as well as in an increase in the costs of diagnosing, treating and rehabilitating the sick. In terms of considering the course of the infectious process and its likely complications, clinicians pay increased attention to patients at risk. Pregnant women require a special approach, in which, due to the presence of physiological immunosuppression, as well as anatomical and physiological features, the flu can be quite severe with the formation of a large number of complications that have negative consequences both for the health of the expectant mother and of the outcome of gestation and further development of the newborn. The goal, which was set in the article, pursues a detailed consideration of the likely complications against the background of influenza infection, as well as ways to prevent their development through vaccination. At the present stage of development of pharmacy, doctors have drugs containing weakened pathogens that can be used in pregnant women in the II and III trimester of gestation. Numerous studies have confirmed that the introduction of a quadrivalent inactivated split influenza vaccine to pregnant women does not have any negative impact on the condition of the future mother and fetus, and the protective effect of vaccination that protects pregnant women from the occurrence of severe and complicated forms of the disease can become a guarantee of maintaining the health of pregnant women and next generation.

**Keywords:** influenza, complications of influenza in pregnant women, severe course of influenza in pregnant women, inactivated vaccine.

**For citation:** Khashukoeva A. Z., Dmitrashko T. E., Beslangurova Z. A., Lyafisheva D. M. The incidence of influenza in pregnant women and the relevance of possible preventive measures// Lechaschi Vrach. 2022; 11 (25): 37-42. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.006

**П**о данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) грипп занимает лидирующие позиции в структуре инфекционной заболеваемости населения всего мира [1]. Разработка и внедрение в медицинскую практику современных профилактических мер в виде вакцинации качественно изменили ситуацию с частотой встречаемости различных форм инфекции в положительную сторону [2]. Однако, несмотря на все предпринимаемые меры, проблематика заболеваемости гриппом не теряет своей актуальности ввиду тяжелого течения инфекционного процесса у лиц из группы риска, а также вследствие развития большого количества осложнений, негативно влияющих на качество жизни и снижающих показатели соматического здоровья [3, 4]. Кроме того, вспышки гриппа приводят к значительному экономическому ущербу за счет увеличения расходов на проведение диагностических и лечебных мероприятий, а также временной потери трудоспособности или снижения производительности труда [3, 5].

Грипп представляет собой вирусную инфекцию, для которой характерны высокая контагиозность, острое начало, а также воздушно-капельный механизм передачи патогена [6]. Заболеваемость имеет ряд важных особенностей: помимо короткого инкубационного периода, быстрой манифестации клинической картины с формированием катарального и интоксикационного синдромов, для этой вирусной инфекции характерно стремительное распространение вплоть до возникновения эпидемий и пандемий [7, 8]. Последнее обстоятельство определяется не только воздушно-капельным механизмом передачи вирусов, но и высокой способностью к мутациям и рекомбинациям генов, что обуславливает появление новых вариантов вируса с модифицированными биологическими свойствами. На сегодняшний день известно более 2000 штаммов вируса гриппа, различия между которыми определяет антигенный спектр вирионов.

Вирус гриппа стал известен относительно давно. Впервые о нем заговорили в начале 30-х годов прошлого века [6].

Отечественные ученые внесли существенный вклад в изучение этиологии и патогенеза инфекционного заболевания. Так, серологический тип вируса гриппа А был выделен профессором А. А. Смородинцевым совместно с группой ученых. Серотипы В и С идентифицированы несколько позже – в 40-х и 50-х годах XX века [9]. Также был выявлен род D, однако он поражает лишь крупный рогатый скот, а на человека не оказывает влияния. Приналежность к тому или иному серотипу определяется антигенностю белков, входящих в состав вириона. Наибольшее клиническое значение отводится роду А, так как В и С значительно уступают по своему эпидемиологическому статусу, что отчасти связано с тем, что грипп А встречается не только у людей, но и у животных. Остальные варианты выявляются только в человеческой популяции [6].

Грипп А, как правило, обуславливает развитие клинической картины средней или тяжелой степени выраженности. Именно этот род вируса провоцирует появление эпидемий и даже пандемий [10, 11]. Вирус гриппа А обладает самой высокой вирулентностью, тогда как у вирусов группы С она наименее выражена [9]. Данный род способен активно менять свою антигенную структуру [10]. Дело в том, что на поверхности вирусных единиц рода А и В расположены две группы белков – нейраминидазы и гемагглютинины, различные подтипы которых и определяют дальнейшее деление вирусов на серотипы. В настоящее время известно, что род вируса гриппа А имеет 11 подтипов нейраминидазы (NA) и 18 подтипов гемагглютининов (HA), различные комбинации которых и обуславливают многообразие штаммов. Наиболее распространенными, провоцирующими эпидемии, считаются варианты *H1N1* либо *H3N2* [1, 12, 13]. Изменчивость вирусных частиц, которая наиболее выражена у рода А, проходит по двум основным путям – антигенный дрейф и антигенный шифт. Первый опосредован возникновением точечных мутаций по типу инсерции, делеции или замены, что приводит к частичному обновлению нейраминидазы или гемагглютинина.

в рамках одного подтипа [14]. В результате происходит образование нового штамма [3]. Антигенный шифт представляет собой полное замещение участка генома, отвечающего за кодировку гемагглютинина или же его комбинации с нейраминидазой. В итоге данных превращений возникает новый подтипа вируса, что сопровождается развитием эпидемии [3, 10].

Грипп В также обладает способностью к мутациям, обуславливающим появление новых штаммов со своей обновленной антигенной структурой. Однако подобные мутации у гриппа В менее выражены, чем у рода А. Грипп В, как правило, не вызывает пандемии, хотя может стать причиной эпидемии. Стоит отметить, что в целом для заболевания гриппом В не характерно столь тяжелое течение инфекционного процесса, как при гриппе А.

Вирус гриппа С обладает наибольшей стабильностью в отношении своих антигенных и биологических свойств, хотя и до сих пор является наименее изученным видом. Симптомы, вызванные гриппом С, легкие; нередко он протекает бессимптомно, не приводя к вспышкам эпидемий и развитию тяжелых осложнений [9].

Входными воротами для вируса гриппа являются слизистые оболочки дыхательных путей, преимущественно носоглотки. За счет характерной для вирусов эпителиотропности инфекционный агент достаточно быстро проникает в клетки, где начинает активное размножение. В ответ на внедрение вируса возникают гиперемия и отек слизистых (реализация воспалительной реакции). Накопившиеся в клетках вирионы разрушают клеточные мембранны, выходят из эпителиоцитов и попадают в кровь, провоцируя развитие гипоксии, общей интоксикации, аллергизации и нарушение микроциркуляции [6]. При тяжелом течении инфекционного процесса возможно присоединение вторичной инфекции, формирование геморрагического синдрома, который при ухудшении состояния пациента может перейти в синдром полиорганной недостаточности и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

## Эпидемиологические аспекты гриппа

Необходимо отметить, что заболеваемость гриппом имеет строго определенную сезонность. Как правило, вспышки наблюдаются в холодный, осенне-зимний период, что особенно актуально для нашей страны, расположенной в северных широтах [4]. Однако спорадически возникающие эпизоды инфекционного заболевания возможны и в теплое время. Например, в южных странах возникновение заболевания могут регистрировать в течение всего календарного года, где пик выпадает на сезон дождей.

Хотя вирус гриппа является высококонтагиозным инфекционным агентом и к нему в высокой степени восприимчивы абсолютно все категории пациентов, инфекционисты выделяют группу высокого риска заболевания и развивающихся после него осложнений [1]. В нее входят военнослужащие, медики, сотрудники образовательных организаций, коммунальной сферы, транспорта, взрослые старше 60 лет, дети с 6 месяцев, учащиеся, пациенты с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, имеющие метаболические нарушения и ожирение. Однако наиболее пристального внимания заслуживает совершенно особенная когорта пациентов – беременные [15, 16]. Профилактика и лечение гриппа у беременных представляют собой серьезную проблему ввиду того, что вирус воздействует не только на организм матери, нарушение работы которого может привести к патологии беременности вплоть до ее прерывания и мертворождения [14, 17]. Посредством трансплацентарного перехода, что наи-

более часто наблюдается при инфицировании штаммом *H1N1*, вирус гриппа способен оказывать негативное воздействие и на плод, что прогностически может привести как к патологии гестационного периода, так и к снижению соматического здоровья ребенка в последующем [4, 13].

## Патогенетические особенности течения вирусной инфекции у беременных

Физиологическим состоянием в период гестации является снижение иммунной защиты [5]. Развитие иммуносупрессии имеет колоссальное биологическое значение: по сути, это защита плода от воздействия иммунной системы матери, поскольку плод на 50% является чужеродным для женщины и иммунитетом воспринимается как антиген. Подтверждением снижения активности иммунной защиты беременных является уменьшение бактерицидной активности плазмы, недостаточно адекватная реакция макроорганизма на проведение туберкулинового теста, снижение активности Т-клеточного ответа на воздействие инфекционных факторов [16]. Достаточно показательным фактом, подтверждающим формирование иммуносупрессии у беременных, является снижение активности аутоиммунных заболеваний вплоть до их перехода в стадию ремиссии. Помимо естественной иммуносупрессии, в организме беременных происходит существенная гормональная перестройка, которая также отчасти снижает адаптогенные свойства макроорганизма.

Так, во время гестации отмечается повышение концентрации прогестерона,  $\alpha$ -фетопротеина и  $\beta$ -2-микроглобулина [5, 16]. Вследствие снижения защитного барьера организм беременной становится более восприимчивым к вирусу гриппа, а само заболевание может протекать тяжелее, чем у остальных групп пациентов, с формированием осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода [4, 11, 12]. Помимо функциональных перестроек в организме беременной, развитию инфекционного процесса способствуют и временные анатомические изменения в организме женщин. На поздних сроках беременности за счет роста плода происходит углубление реберно-диафрагмального синуса и около половины беременных испытывают одышку, которая может быть выражена даже при обычных движениях [16]. Поэтому даже при минимальном изменении работы дыхательной системы на фоне вирусной инфекции самочувствие беременных заметно ухудшается, что обусловлено развитием гипоксического состояния [4, 5]. Стоит отметить, что гипоксия запускает целый каскад патологических реакций. Так, под влиянием гипоксии происходит образование большого количества свободных радикалов кислорода. Вследствие молекулярной нестабильности свободные радикалы, обладая высоким реакторенным потенциалом, существенно ухудшают газообменную функцию легких и плаценты, что сказывается на состоянии матери и плода [17, 18]. При присоединении вирусной инфекции формируется провоспалительная реакция [7]. Она опосредована влиянием свободнорадикальных молекул кислорода на транскрипционные факторы, которые активируют гены, кодирующие синтез провоспалительных цитокинов [13]. Таким образом, гипоксия, которая может возникать при смещении анатомических структур в организме беременных и имеет тенденцию к нарастанию на фоне присоединившейся вирусной инфекции, способствует развитию провоспалительной реакции вплоть до генерализованной формы [7].

## Течение заболевания и осложнения гестации

Важно отметить, что, несмотря на состояние физиологической иммуносупрессии, грипп у беременных может протекать

# Инфекции. Вакцинопрофилактика

достаточно благоприятно [5]. Как правило, заболевание длится 2-5 дней и имеет доброкачественное течение. Однако клиническая картина бывает очень вариабельной, что определяется состоянием иммунной системы беременной, серотипом вируса гриппа, наличием сопутствующих соматических заболеваний (патология сердечно-сосудистой системы, заболевания щитовидной железы, ожирение, сахарный диабет) и степенью их компенсации, с чем также связаны риски по развитию осложнений инфекционного заболевания [2, 8, 16]. Существенный негативный вклад в развитие осложнений на фоне заболевания гриппом вносит позднее начало этиологической и патогенетической терапии. Таким образом, осложнения и формирующаяся на этом фоне патология беременности могут значительно ухудшать состояние матери и плода [12].

Вирус гриппа представляет опасность для беременных на всех этапах гестации. Учеными достаточно давно доказан факт миграции вируса через плацентарный барьер, который должен защищать плод от внутриутробного инфицирования [18, 19]. Попадая в кровь, вирус гриппа внедряется в межворсинчатое пространство, откуда мигрирует в ворсины хориона или плаценту [13, 20]. Для I триместра беременности характерен высокий темп обменных процессов у эмбриона при его минимальной иммунной защите. Поэтому патогенное влияние вируса гриппа может приводить к таким осложнениям, как аномалии развития плода [17, 19]. Пороки развития плода формируются на фоне выраженной вирусемии, которая особенно губительна в критические периоды беременности [12]. Наиболее часто у новорожденных от матерей, перенесших грипп, выявляют хейлосхизис, который может быть изолированным или сочетающимся с волчьей пастью [4]. Кроме того, вирус гриппа увеличивает частоту развития дефектов нервной трубы [17]. Множественные нарушения эмбриогенеза, возникшие в ответ на распространение инфекции в пределах фетоплацентарного комплекса, нередко несовместимы с жизнью [21]. Однако авторы некоторых исследований утверждают, что врожденные дефекты обусловлены не самим влиянием вируса на процессы эмбриогенеза, а являются следствием гипертермии на фоне манифестиации инфекции. Основанием для данного утверждения стали результаты применения жаропонижающих средств у беременных во время заболевания: при проведении симптоматической терапии частота врожденных пороков была ниже, чем в группе, в которой препараты не принимались.

При заболевании беременных во II и III триместрах могут развиваться фетоплацентарная недостаточность, маловодие, задержка роста плода, преэклампсия и другие состояния, нередко угрожающие жизни [18, 19, 22]. Частым осложнением, возникающим в процессе гестации, является синдром потери плода, к которому относят его внутриутробную гибель, самопроизвольные аборты и преждевременные роды [4]. Синдром потери плода обусловлен эмбриотоксическим влиянием вируса гриппа и нарушений маточно-плацентарного кровотока (очаговые кровоизлияния в пуповину и в базальную пластинку плаценты) [1, 4, 13, 19, 22].

Безусловно, риск развития данных патологических состояний возможен и у неболеющих беременных. Однако на фоне инфекции частота развития осложнений существенно выше, чем у остальных пациенток [7]. Так, преждевременные роды у беременных с гриппом наступают в 3 раза чаще, а встречаемость такого грозного осложнения, как антенатальная и перинатальная гибель плода, выше в 5 раз, чем в популяции [1, 21].

Ввиду крайне негативного влияния вируса гриппа на состояние здоровья беременных и исход гестации, ВОЗ включила беременных в группу риска развития тяжелого/осложненного

течения инфекции [21]. На основании анализа эпидемиологических данных было показано, что беременные нуждаются в стационарном лечении в 4 раза чаще, чем небеременные женщины. Помимо патологии гестационного периода, во время заболевания у пациенток значительно ухудшаются показатели соматического здоровья, что наиболее выражено при наличии отягощенного анамнеза [8, 17]. Так, более 8% беременных, госпитализированных по поводу гриппа, нуждаются в проведении интенсивной терапии [6, 21].

При тяжелом течении заболевания, что более характерно для пациенток в III триместре гестационного периода, приблизительно у трети женщин состояние осложняется развитием бронхитов и пневмоний [12]. Относительно гриппозных пневмоний известно, что у плодов во время течения данного осложнения чаще развивается внутриутробное поражение легочной ткани, судорожный синдром, внутрижелудочковые кровоизлияния вследствие влияния вируса на гладкую мускулатуру сосудов [11]. Также у большой части пациенток регистрируются гаймориты, отиты, синуситы, лакунарная и фолликулярная ангина, которые, безусловно, могут осложнить течение заболевания у любой группы пациентов, однако у беременных они встречаются существенно чаще, чем в популяции [1, 14]. В ряде ситуаций, когда наблюдаются массивная вирусемия и токсемия, вероятно развитие дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, отека головного мозга, респираторного дистресс-синдрома, в результате которых возможен летальный исход [12].

Представляют особый интерес отдаленные последствия перенесенного гриппа у беременных. Помимо формирования новых соматических заболеваний с их вероятной хронизацией, состояние здоровья детей, рожденных у таких женщин, также страдает. Рядом исследователей была выявлена взаимосвязь между перенесенным женщинами гриппом и частотой образования опухолей мозга и нейробластом у их детей [14]. Другие ученые указывают на вероятность развития аутизма, шизофрении, разнообразных неврологических патологий.

Безусловно, заболевание гриппом во время беременности может привести к абсолютно непредсказуемым последствиям, однако сам факт заболевания данной инфекцией не является показанием для abortивных вмешательств [8]. Задача, стоящая перед врачами, состоит в том, что беременных, заболевших гриппом, необходимо предупреждать о вероятности перинатальных осложнений. Так же принципиально важным считается раннее начало этиотропной терапии [12, 20]. При развитии тяжелого течения основного заболевания, появлении пневмонии или осложнений необходима немедленная госпитализация беременных в отделение реанимации или интенсивной терапии стационара соответствующего уровня для проведения лечебных мероприятий и тщательного динамического наблюдения врачами различных специальностей [21].

## Вакцинопрофилактика

Учитывая высокую вероятность неблагоприятных исходов при тяжелом или осложненном течении заболевания гриппом, значительное внимание специалистов должно быть направлено не только на его лечение, но и на профилактику [15, 23]. Помимо ведения здорового образа жизни и лечения сопутствующих соматических заболеваний, эффективность чего бесспорна, необходимо заниматься вакцинопрофилактикой [2, 24].

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено большое количество препаратов для вакцинации [15, 24]. Особое внимание заслуживает четырехвалентная инактивированная расщепленная гриппозная вакцина (Ультрикс® Квадри), которая была разработана в нашей стране. В ее состав входят антигены

типа А и В. Причем род А представлен наиболее распространенными антигенами, которые провоцируют возникновение пандемий, – *H1N1* и *H3N2* [11]. Содержание гемагглютинина каждого штамма в одной дозе вакцины составляет 15 мкг, что соответствует требованиям ВОЗ. Результаты изучения активности Ультрикс® Квадри свидетельствуют о том, что препарат полностью соответствует критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин, принятых в РФ и Евросоюзе. Стоит отметить, что данный препарат не имеет в своем составе ни иммуномодуляторов, ни консервантов, что на момент его «выхода в фармацевтический свет» делало препарат Ультрикс® Квадри поистине уникальным. Ранее введение вакцины было разрешено людям в возрасте от 18 до 60 лет, пациентам, часто болеющим ОРВИ и/или имеющим отягощенный соматический анамнез, а также лицам, род деятельности которых предполагает высокую вероятность заболевания острыми респираторными вирусными инфекциями (военнослужащие, сотрудники транспортной, социальной и коммунальной сфер, а также работники медицинских и образовательных учреждений) [23]. Однако несколько позже спектр лиц, подлежащих вакцинопрофилактике, был расширен [8, 15]. Данные клинических исследований четырехвалентной инактивированной вакцины в группе беременных говорят о том, что вакцина, введенная в период II и III триместров гестации, не оказывает отрицательного влияния ни на развивающийся плод, ни на организм женщины [23, 24].

Безусловно, окончательное решение о вакцинации беременных должно приниматься врачом с позиции персонализированного подхода к каждой отдельно взятой пациентке с учетом риска заражения гриппом и возможных осложнений, вызванных инфекционным заболеванием [23].

Опыт применения вакцины Ультрикс® Квадри значительно снижает как саму заболеваемость гриппом, так и количество случаев тяжелого течения инфекции, одновременно с тем уменьшая частоту развития осложнений заболевания. Достижение данных результатов способно достоверно улучшить показатели состояния здоровья женщин и их детей благодаря формированию специфического иммунитета у будущих матерей с реализацией трансплацентарной защиты плода [24]. Перспективность проведения вакцинопрофилактики обусловлена реальной возможностью снизить распространенность заболевания и тем самым качественно изменить показатели летальности. Предупреждение развития инфекционного процесса не только способствует сохранению соматического здоровья, но и опосредованно позволяет бороться с потенциальной лекарственной резистентностью и ростом экономических затрат на диагностику, лечение и уход [3, 23]. ■

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

1. Припутневич Т. В., Ачкасова Е. Н., Чубаров В. В. и др. Острые респираторные заболевания и грипп в современном акушерстве: эпидемиологические особенности и проблемы диагностики: обзор литературы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019; 3 (18): 89-97.  
[Priputnevich T. V., Achkasova Ye. N., Chubarov V. V. i dr. Acute respiratory diseases and influenza in modern obstetrics: epidemiological features and diagnostic problems: a review of the literature // Epidemiologiya i vaktsinoprophilaktika. 2019; 3 (18): 89-97.]
2. Карапетян С. Б., Романова Е. Н., Раднаева С. Ц., Ринчинова Д. В. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных в амбулаторном звене / VIII съезд терапевтов Забайкальского края. Сборник научных трудов. Чита, 2020. С. 37-39.  
[Karapetyan S. B., Romanova Ye. N., Radnayeva S. Ts., Rinchinova D. V. Vaccinal prophylaxis of influenza in pregnant women in the outpatient setting / VIII s"yezd terapevtov Zabaykal'skogo kraja. Sbornik nauchnykh trudov. Chita, 2020. P. 37-39.]
3. Рыжов Г. Э., Турапова А. Н., Понежева Ж. Б., Ромейко В. Б. Грипп у беременных: клинический случай // Лечащий Врач. 2022; 4: 44-48.  
[Ryzhov G. E., Turapova A. N., Ponezheva Zh. B., Romeyko V. B. Influenza in pregnant women: a clinical case // The Lechaschi Vrach Journal. 2022; 4: 44-48.]
4. Авдеева М. Г., Гафурова О. Р. Высокопатогенный грипп А(H1N1) у беременных, влияние на исходы родов // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018; 3 (23): 119-125.  
[Avdeyeva M. G., Gafurova O. R. Highly pathogenic influenza A (H1N1) in pregnant women, the impact on birth outcomes // Epidemiologiya i infektionnye bolezni. 2018; 3 (23): 119-125.]
5. Зенин И. В., Попов А. Ф., Горелова И. С., Симакова А. И., Дмитренко К. А. Клиническая картина гриппа у беременных // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018; 1 (23): 15-22.  
[Zenin I. V., Popov A. F., Gorelova I. S., Simakova A. I., Dmitrenko K. A. Clinical picture of influenza in pregnant women // Epidemiologiya i infektionnye bolezni. 2018; 1 (23): 15-22.]
6. Карапетян С. Б. Грипп и пневмония у беременных // Справочник врача общей практики. 2019; 8: 40-56.  
[Karapetyan S. B. Influenza and pneumonia in pregnant women // Spravochnik vracha obshchey praktiki. 2019; 8: 40-56.]
7. Романовская А. В., Давыдов А. И., Хворостухина Н. Ф., Михайлова Е. В., Малеев В. В. Клиническое значение цитокинового профиля у беременных с гриппом // Инфекционные болезни. 2018; 3 (16): 87-92.  
[Romanovskaya A. V., Davyдов A. I., Khvorostukhina N. F., Mikhaylova Ye. V., Maleyev V. V. Clinical significance of the cytokine profile in pregnant women with influenza // Infektionnye bolezni. 2018; 3 (16): 87-92.]
8. Романовская А. В., Хворостухина Н. Ф., Михайлова Е. В., Степанова Н. Н. Факторы риска и прогнозирование осложненного течения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций при беременности // Практическая медицина. 2019; 8 (17): 74-78.  
[Romanovskaya A. V., Khvorostukhina N. F., Mikhaylova Ye. V., Stepanova N. N. Risk factors and prediction of the complicated course of influenza and acute respiratory viral infections during pregnancy // Prakticheskaya meditsina. 2019; 8 (17): 74-78.]
9. Брико Н. И., Салтыкова Т. С., Герасимов А. Н. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в 2015-2016 и 2016-2017 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017; 4 (16): 4-13.  
[Briko N. I., Saltykova T. S., Gerasimov A. N. i dr. Clinical and epidemiological characteristics of influenza in 2015-2016 and 2016-2017. // Epidemiologiya i infektionnye bolezni. Aktual'nyye voprosy. 2017; 4 (16): 4-13.]
10. Yuan S., Wen L., Zhou J. Inhibitors of influenza A virus polymerase // ACS Infect Dis. 2018; 3 (4): 218-222.
11. Посисеева Л. В., Куksa Д. С. Профилактика в акушерстве и гинекологии ОРВИ и беременность: возможности профилактики // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 6 (19): 145-152.  
[Posiseyeva L. V., Kuksa D. S. Prevention in obstetrics and gynecology of acute respiratory viral infections and pregnancy: prevention opportunities // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2020; 6 (19): 145-152.]
12. Баранов И. И., Арсланян К. Н., Нестерова Л. А. Грипп у беременных // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; 2: 42-51.  
[Baranov I. I., Arslanyan K. N., Nesterova L. A. Influenza in pregnant women // Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2018; 2: 42-51.]
13. Шатунова Е. П., Линёва О. И., Калиматова Д. М. Клинические и иммунологические аспекты течения беременности и родов у беременных с гриппом А(H1N1) // Практическая медицина. 2020; 2 (18): 51-54.  
[Shatunova Ye. P., Linova O. I., Kalimatova D. M. Clinical and immunological aspects of the course of pregnancy and childbirth in pregnant women with influenza A (H1N1) // Prakticheskaya meditsina. 2020; 2 (18): 51-54.]
14. Припутневич Т. В., Ачкасова Е. Н., Чубаров В. В., Гордеев А. Б. Острые респираторные заболевания и грипп в современном акушерстве: эпидемиологические особенности и проблемы диагностики: обзор литературы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019; 3 (18): 89-95.

# Инфекции. Вакцинопрофилактика

- [Priputnevich T. V., Achkasova Ye. N., Chubarov V. V., Gordeyev A. B. Acute respiratory diseases and influenza in modern obstetrics: epidemiological features and diagnostic problems: a review of the literature // Epidemiologiya i vaktsinoprophilaktika. 2019; 3 (18): 89-95.]
15. Клыкова Т. Г., Прокоп'ева Е. А. Особенности клинического течения гриппа у беременных женщин и анализ приверженности работников родовспомогательных учреждений к вакцинации беременных против гриппа // Инфекция и иммунитет. 2017; 5: 565.
- [Klykova T. G., Prokop'yeva Ye. A. Features of the clinical course of influenza in pregnant women and analysis of the adherence of employees of obstetric institutions to vaccination of pregnant women against influenza // Infektsiya i imunitet. 2017; p: 565.]
16. Куклина Л. В., Кравченко Е. Н., Ожерельева М. А., Задорожная Е. А., Выжлова Е. Н., Баранов И. И. Факторы риска заболеваемости острыми вирусными инфекциями у беременных. Эффективность профилактических мер // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 3 (20): 85-91.
- [Kuklina L. V., Kravchenko Ye. N., Ozherel'yeva M. A., Zadorozhnaya Ye. A., Vyzhlova Ye. N., Baranov I. I. Risk factors for acute viral infections in pregnant women. The effectiveness of preventive measures // Voprosy ginekologii, akusherskogo i perinatologii. 2021; 3 (20): 85-91.]
17. Калинина З. П., Молчановская М. А., Злоказов М. Д., Петрова И. Г., Нечаев В. В., Гончар Н. Т. Заболеваемость гриппом беременных в Санкт-Петербурге. Влияние заболевания беременной на здоровье новорожденного // Профилактическая и клиническая медицина. 2018; 3 (68): 13-19.
- [Kalinina Z. P., Molchanovskaya M. A., Zlokazov M. D., Petrova I. G., Nechayev V. V., Gonchar N. T. Influenza incidence in pregnant women in St. Petersburg. Influence of a pregnant woman's disease on the health of a newborn // Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2018; 3 (68): 13-19.]
18. Посисеева Л. В., Киселева О. Ю., Глик М. В. Задержка роста плода: причины и факторы риска // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2021. Т. 9. № 2 (32). С. 92-99.
- [Posiseyeva L. V., Kisleva O. Yu., Glik M. V. Fetal growth retardation: causes and risk factors // Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye. 2021. T. 9. № 2 (32). P. 92-99.]
19. Костинов М. П., Лукачёв И. В., Мещерякова А. К. и др. Профилактика осложнений у беременных с лёгкой и средней тяжестью течения острых респираторных инфекций // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 1 (17): 62-73.
- [Kostinov M. P., Lukachov I. V., Meshcheryakova A. K. i dr. Prevention of complications in pregnant women with mild and moderate acute respiratory infections // Epidemiologiya i Vaktsinoprophilaktika. 2018; 1 (17): 62-73.]
20. Куклина Л. В., Кравченко Е. Н., Калыгина Н. Е. Акушерские и перинатальные исходы перенесенного гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у беременных в период эпидемии и их профилактика // Дальневосточный медицинский журнал. 2018; 3: 16-18.
- [Kuklina L. V., Kravchenko Ye. N., Kalygina N. Ye. Obstetric and perinatal outcomes of influenza and acute respiratory viral infections in pregnant women during the epidemic and their prevention // Dal'nevostochnyy meditsinskii zhurnal. 2018; 3: 16-18.]
21. Панова И. А., Малышкина А. И., Сотникова Н. Ю., Чаша Т. В. Профилактика гриппа и острых вирусных инфекций у беременных и новорожденных // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017; 1: 3-41.
- [Panova I. A., Malyshkina A. I., Sotnikova N. Yu., Chasha T. V. Prevention of influenza and acute viral infections in pregnant women and newborns // Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye. 2017; 1: 3-41.]
22. Романовская А. В., Давыдов А. И., Хворостухина Н. Ф., Новичков Д. А., Трушина О. В., Степанова Н. Н., Плеханов А. А. Фетоплацентарная недостаточность и сроки ее коррекции у беременных гриппом // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018; 3 (17): 41-44.
- [Romanovskaya A. V., Davyдов A. I., Khorostukhina N. F., Novichkov D. A., Trushina O. V., Stepanova N. N., Plekhanov A. A. Fetoplaental insufficiency and terms of its correction in pregnant women with influenza // Voprosy ginekologii, akusherskogo i perinatologii. 2018; 3 (17): 41-44.]
23. Кудряшова О. А., Постникова В. В., Божкова М. Э. Влияние вакцинации против гриппа на течение беременности, развитие плода и новорожденных // Студенческий вестник. 2019; 28-2 (78): 17-19.
- [Kudryashova O. A., Postnikova V. V., Boshkova M. E. Influence of vaccination against influenza on the course of pregnancy, fetal and newborn development // Studencheskii vestnik. 2019; 28-2 (78): 17-19.]
24. SteelFisher G. K., Caporello H. L., Broussard C. S., Schafer T. J., Ben-Porath E. N., Blendon R. J. Seasonal Influenza Vaccine in Pregnant Women: Views and Experiences of Obstetrician-Gynecologists // J Womens Health (Larchmt). 2021; 8 (30): 1086-1094.

## Сведения об авторах:

**Хашукова Асият Зульчифовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии 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; azk05@mail.ru

**Дмитрашко Татьяна Евгеньевна**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии 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; акушер-гинеколог Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 129226, Россия, Москва, 1-я ул. Леонова, 16; lesnoy\_elf@list.ru

**Беслангурова Зарема Аслановна**, к.м.н., декан лечебного факультета Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Майкопский государственный технологический университет; 385000, Россия, Майкоп, ул. Первомайская, 191; beszarema@mail.ru

**Ляфишева Джемила Мухамедовна**, акушер-гинеколог Медицинского центра «Мой Доктор»; 385008, Россия, Майкоп, ул. Школьная, 196; dzhemila91@gmail.com

## Information about the authors:

**Asiyat Z. Khashukoeva**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology 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; azk05@mail.ru

**Tatyana E. Dmitrashko**, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology 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; obstetrician-gynecologist of the Separate Structural Subdivision «Russian Gerontological Scientific and Clinical Center» 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; 16 Ist Leonova str., Moscow, 129226, Russia; lesnoy\_elf@list.ru

**Zarema A. Beslangurova**, MD, Dean of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University; 191 Pervomaiskaya str., Maikop, 385000, Russia; beszarema@mail.ru

**Dzhemila M. Lyafisheva**, obstetrician-gynecologist of the Medical Center «Moi Doktor»; 196 Shkolnaya str., Maikop, 385008, Russia; dzhemila91@gmail.com

Поступила/Received 18.10.2022

Принята в печать/Accepted 21.10.2022

## ЧЕТЫРЕХВАЛЕНТНАЯ ИНАКТИВИРОВАННАЯ РАСЩЕПЛЕННАЯ ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА



### ПРОИЗВОДСТВО

Российское производство полного цикла по стандартам GMP. Действующие вещества-антигены вирусов гриппа получают из очищенных вирусов гриппа типа А и В, выращенных раздельно в развивающихся куриных эмбрионах.

### РЕЗУЛЬТАТ

Соответствует критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин, принятых в Евросоюзе и Российской Федерации.

### 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.

### ПРИМЕНЕНИЕ

Однократное введение вакцины «Ультрикс.Квадри» формирует стойкий длительный иммунитет. Разрешена детям с 6 месяцев и беременным женщинам.

## Анализ эпидемиологической ситуации истинной пузырчатки в Азербайджане в процессе многолетней динамики

Г. З. Фараджева, ORCID: 0000-0002-2048-4124, [mic\\_amu@mail.ru](mailto:mic_amu@mail.ru)

Азербайджанский медицинский университет; AZ 1078, Азербайджан, Баку, ул. Э. Гасымзаде, 14

**Резюме.** В настоящее время истинная акантолитическая пузырчатка относится к тяжелым аутоиммунным заболеваниям, которые при отсутствии своевременной адекватной терапии могут перейти в аутоагgression с возможным летальным исходом. Регулярно поступающая информация из различных регионов Азербайджанской Республики о росте заболеваемости в последнее десятилетие, сведения о сложности дифференциальной диагностики, резистентности к терапии некоторых форм (паранеопластических, герпетiformных) истинной пузырчатки диктуют необходимость разработки новых положений в сложившейся клинико-эпидемиологической ситуации. Целью данного исследования явилось изучение эпидемиологической ситуации, динамики и закономерностей развития истинной акантолитической пузырчатки в Азербайджане, а также выявление особенностей клинического течения с учетом новых реалий. Проведен анализ течения истинной акантолитической пузырчатки у 554 пациентов, находившихся под нашим наблюдением в течение 13 лет. Для более глубокого изучения интенсивности эпидемиологического процесса и получения более достоверных данных нами была поставлена задача проанализировать рост заболеваемости в многолетней динамике (охват большого периода совместно с результатами С. А. Алиевой, которые были получены с 1956-го по 1985 г.). Установлено, что шел неуклонный рост заболеваемости с 13-14-летним циклом увеличения в 2,5-3 раза, а начиная с 2006 г. скорость нарастания заболеваемости увеличилась и перешла на 6-летний цикл. Изменилось и течение болезни, став более тяжелым и резистентным к проводимой терапии. Возросло число больных истинной акантолитической пузырчаткой среди людей младше 40 лет (где отмечалось двукратное преобладание женщин). Преобладание распространенных форм над ограниченными, сокращение периода поражения слизистой, омоложение формирования болезни, резистентность к проводимой терапии (необходимость двукратного повышения дозы глюкокортикоидов) позволяют высказать суждение об изменении течения болезни.

**Ключевые слова:** истинная акантолитическая пузырчатка, эпидемиология, заболеваемость, резистентность к терапии.

**Для цитирования:** Фараджева Г. З. Анализ эпидемиологической ситуации истинной пузырчатки в Азербайджане в процессе многолетней динамики // Лечашний Врач. 2022; 11 (25): 44-47. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.007

## Analysis of the epidemiological situation of true pemphigus in Azerbaijan in the process of long-term dynamics

Gunay Z. Faradzheva, ORCID: 0000-0002-2048-4124, [mic\\_amu@mail.ru](mailto:mic_amu@mail.ru)

Azerbaijan Medical University; 14 E. Gasimzade str., Baku, AZ 1078, Azerbaijan

**Abstract.** Currently, true acantholytic pemphigus refers to severe autoimmune diseases, which, in the absence of timely adequate therapy, can turn into autoaggression with a possible fatal outcome. Regularly received information from various regions of the Republic of Azerbaijan about the increase in the incidence in the last decade, information about the complexity of differential diagnostics, resistance to therapy of some forms (paraneoplastic, herpetiform) of pemphigus vera dictate the need to develop new provisions in the current clinical and epidemiological situation. The aim of this study was to study the epidemiological situation, dynamics and patterns of development of true acantholytic pemphigus in Azerbaijan, as well as to identify the features of the clinical course, taking into account new realities. An analysis of 554 true acantholytic pemphigus patients under our supervision over a 13-year period was carried out. With the aim of a deeper study of the intensity of the epidemiological process and obtaining more reliable data, we set the task of analyzing the increase in morbidity in long-term dynamics (coverage of a large period, together with the results of S. A. Alieva, which were obtained since 1956 to 1985). It was found that there was a steady increase in the incidence with a 13-14 year cycle of 2.5-3 times increase, and since 2006 the rate of disease growth has increased and switched to a 6 year cycle. The course of the disease has changed, it has become more severe and resistant to the therapy. The number of patients with true acantholytic pemphigus P increased in persons under 40 years of age (where there was a twofold predominance of women). The prevalence of common forms over limited, a reduction in the period of mucosal lesions, rejuvenation of the formation of the disease, resistance of the disease to the therapy (a two-fold increase in the dose of glucocorticoids) make it possible to make judgments about the change in the course of the disease.

**Keywords:** true acantholytic pemphigus, epidemiology, morbidity, resistance to therapy.

For citation: Faradzheva G. Z. Analysis of the epidemiological situation of true pemphigus in Azerbaijan in the process of long-term dynamics // Lechaschi Vrach. 2022; 11 (25): 44-47. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.007

**И**стинную акантолитическую пузырчатку (ИАП) относят к тяжелым аутоиммунным заболеваниям, которые при отсутствии своевременной адекватной терапии могут перейти в аутоаггрессию с возможным летальным исходом [1-3].

ИАП характеризуется хроническим волнообразным течением, развитием на неизмененной коже и слизистых оболочках пузырей, имеющих тенденцию к генерализации и слиянию. Основной поражаемый возраст составляет 40-65 лет. По данным литературы, на 100 000 населения приходится 0,1-0,5 случая ИАП, с большей частотой встречается у индусов и евреев, а в Европе эти показатели составляют 0,05-0,39 на 100 000 населения [4, 5].

Клинические проявления поражений кожи у больных ИАП хорошо изучены, описаны и классифицированы, что отражено в статьях и монографиях многих авторов [3, 6]. Однако регулярно поступающая информация из различных регионов Азербайджанской Республики о росте заболеваемости в последнее десятилетие, сведения о сложности дифференциальной диагностики, резистентности к терапии некоторых форм (паранеопластических, герпетiformных) истинной пузырчатки диктуют необходимость разработки новых положений в сложившейся клинико-эпидемиологической ситуации.

Целью данного исследования явилось изучение эпидемиологической ситуации, динамики и закономерности развития ИАП в Азербайджане, а также выявление особенностей клинического течения с учетом новых реалий.

## Материалы и методы исследования

Проведен анализ течения ИАП у 554 больных, находившихся под нашим наблюдением на протяжении 13 лет (с 1999 по 2011 г.) на базе кафедры дерматовенерологии Азербайджанского медицинского университета. Для более глубокого изучения интенсивности эпидемиологического процесса и получения более достоверных данных была поставлена задача проанализировать рост заболеваемости в многолетней динамике (охват большого периода). Проведены анализ и интерпретация наших данных совместно с результатами, полученными С. А. Алиевой с 1956-го по 1985 г. (за 29 лет). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью анализа результатов по программам электронных таблиц Microsoft Excel 2010 (Statistica 7.0), сформированных в соответствии с задачами проводимых исследований. Использовались непараметрические методы вычислений и сравнений. Вычислялись средняя (M), стандартная ошибка средней (m). Достоверность межгрупповых различий установлена вычислением U-критерия Манна – Уитни как не требующего проверки выборки на нормальность. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Анализируя эпидемиологическую ситуацию начиная с 1956 г. за три изучаемых периода (1956-1970, 1971-1985 и 1999-2011), мы установили, что шел неуклонный рост заболеваемости (рис. 1).

Так, с 1956-го по 1970 г. зарегистрированы 74 пациента (в среднем  $5,1 \pm 0,73$  случая в год), а за последующие 14-15 лет (с 1971-го по 1985 г.) – 231 больной (в среднем  $15,4 \pm 1,68$  случая в год), что превысило предыдущие показатели в 3 раза ( $p < 0,001$ ). С 1999-го по 2011 г. зарегистрированы уже

554 пациента (в среднем  $42,6 \pm 6,3$  случая в год), что превышало показатели предыдущего периода в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ). Однако начиная с 2006 г. число случаев болезни увеличилось в 2,5 раза по сравнению с предыдущим 6-летним периодом (369 против 185) и составило в среднем  $61,5 \pm 8,32$  случая в год против  $26,4 \pm 1,84$  за период 1999-2005 гг. ( $p < 0,001$ ). Пик заболеваемости был в 2011 г. и составлял 90 больных в год (рис. 2).

По нашим данным, в настоящее время частота встречаемости ИАП в Азербайджане составляет 0,8-1,0 случая на 100 000 населения.

Оценка гендерного распределения показала, что в группе больных от 40 до 60 лет ( $n = 485$ , средний возраст  $48,6 \pm 5,3$  года) отмечалось преобладание на 2% женщин (247 женщин и 238 мужчин). Это соотношение резко менялось в группе больных до 40 лет ( $n = 69$ , средний возраст  $26,5 \pm 4,1$  года) и составляло 46 женщин (66,7%) и 23 мужчины (33,3%), обнаруживая двукратное превышение женщин ( $p < 0,001$ ).

При анализе соотношения различных форм ИАП установлено, что из 4 основных клинических форм 96,4% случаев

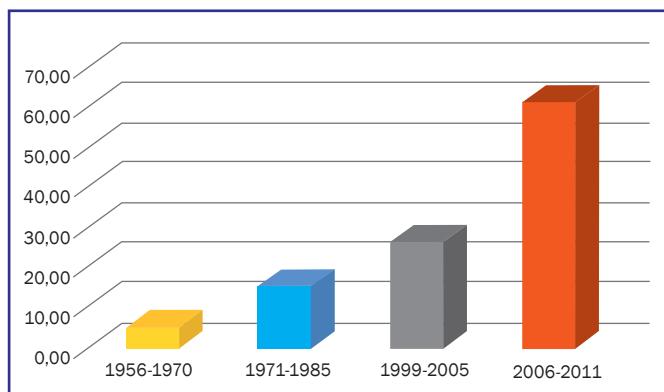


Рис. 2. Среднее количество случаев пемфигуса в Азербайджанской Республике за периоды 1956-1970, 1971-1985, 1999-2005 и 2006-2011 гг. [составлено автором] / Average number of pemphigus cases in the Republic of Azerbaijan for the periods 1956-1970, 1971-1985, 1999-2005, 2006-2011 [compiled by the author]

## Инфекции. Вакцинопрофилактика

(534 больных) приходилось на вульгарную форму пузырчатки и лишь 3,6% (20 больных) – на остальные клинические формы. Начало процесса с поражения слизистой при вульгарной форме пузырчатки отмечалось у 98,9% (528 больных). Однако наши наблюдения показали, что произошло изменение времени поражения слизистой, после которого возникает манифестация процесса на коже: оно сократилось до 1-3 месяцев в период 1999-2011 гг. (в среднем  $2,1 \pm 0,4$  месяца) по сравнению с предыдущими периодами –  $3,2 \pm 0,5$  месяца в период с 1971-го по 1985 г.,  $p < 0,05$ ;  $4,4 \pm 0,7$  месяца в период с 1956-го по 1970 г.,  $p < 0,01$  (рис. 3).

У большинства наблюдавшихся нами больных с вульгарной формой пузырчатки после поражения слизистой (1-3 месяца) высыпания на коже быстро расширялись и носили распространенный характер у 90% (500 больных), ограниченные высыпания были только у 10% (55 больных).

Анализ проводимой терапии за весь этот период показал, что если до 2000 г. доза глюкокортикоидов (ГКС), которая необходима для купирования аутоиммунного процесса, составляла 60-80 мг в сутки (в среднем  $66,4 \pm 3,2$  мг), то после 2000 г. она в среднем составляет 80-150 мг в сутки (в среднем –  $114,5 \pm 6,1$  мг). Необходимая доза увеличилась в 2 раза ( $p < 0,001$ ).

Итак, полученные нами данные о росте заболеваемости ИАП в Азербайджане свидетельствуют о неблагоприятной тенденции, которая с течением времени меняет свою цикличность. На нынешний момент частота встречаемости ИАП в Азербайджане, согласно нашим данным, в 2-10 раз выше, чем среднестатистические значения [7].

Изменение интенсивности эпидемиологического процесса может быть связано с изменениями как природных (метеорологических), так и социальных, территориально-популяционных и демографических условий, которым не соответствуют реакции внутренних адаптационных перестроек генетических и эндокринно-иммунологических систем, что, возможно, и является причиной «поломок», которые могут привести к росту заболеваемости [2, 8].

Однако анализ исследований других авторов позволяет заключить, что подобный рост заболеваемости нельзя считать локальным явлением. Аналогичные исследования, проведенные среди жителей Москвы (О. Ф. Рабинович и соавт., 2019), показали сходную тенденцию к ее повышению от средних показателей 3,7 случая на 10 тыс. населения за 10 лет до 45 случаев в год в 2016 г. [9]. Также о росте показателей заболеваемости говорится в работе Khalaf Kridin и соавт., 2021 [10], проанализировавших эпидемиологические данные в различных странах по всему миру. По всей вероятности, эти данные свидетельствуют об общемировой тенденции к росту заболеваемости истинной пузырчаткой.

В отношении осложнения заболевания, которое наблюдалось в нашем исследовании, в доступной литературе нет однозначных данных. Если сравнивать с выводами других авторов, проводивших изучение этого аспекта в аналогичный с нами период, наши данные можно сопоставить с результатами когортного исследования Yu-Huei Huang и соавт. (2012), которые в 2002-2009 гг., изучая частоту ИАП у 853 пациентов, установили их средний возраст –  $52,5 \pm 15,9$  года [11]. Однако указанные авторы не сопоставляли свои результаты с данными предыдущих лет. И. Ю. Дороженок и соавт. (2017) установили средний возраст заболевания –  $51,1 \pm 13,7$  года (заболевают в основном в возрасте 50-60 лет), однако в этой работе также нет сравнительного анализа за другие временные промежутки [12]. Поэтому можно говорить о тенденции роста и формирования болезни в Азербайджане даже в более молодом возрасте, чем указано в данных по другим странам. Вместе с тем в аналогич-

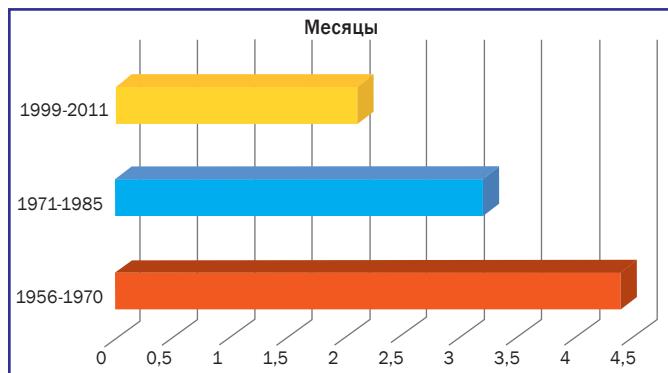


Рис. 3. Продолжительность поражения слизистой оболочки до манифестации процесса на коже у больных с пемфигусом в Азербайджанской Республике за периоды 1956-1970, 1971-1985, 1999-2011 гг.  
[составлено автором] / Duration of mucosal lesions before the manifestation of the process on the skin in patients with pemphigus in the Republic of Azerbaijan for the periods 1956-1970, 1971-1985, 1999-2011 [compiled by the author]

ных исследованиях других авторов отмечается, что наиболее тяжело ИАП протекает именно у пациентов 35-40 лет [4, 10, 13]. В связи с этим логично, что осложнение заболевания повышает риск развития большего числа тяжелых форм.

Что касается гендерных различий, то полученные нами результаты соотношения женщин и мужчин согласуются с указаниями большинства авторов о преобладании женщин среди пациентов с ИАП. Так, данные общемировой статистики показывают, что в среднем соотношение женщин и мужчин равняется 1,6:1 [12]. Однако повозрастные различия, выявленные нами (1:1 в возрасте 40-60 лет и 2:1 в более молодом возрасте до 40 лет), в сравнительном аспекте другими авторами практически не изучались. Из доступной нам литературы только в работе Yu-Huei Huang и соавт. (2012) приводится общее соотношение женщин и мужчин 1,3:1, но при этом указывается, что после 60 лет это соотношение составило 1,13:1, в то время как у пациентов младше 40 лет оно в большей степени перераспределялось в сторону женщин (1,43:1) [11]. Эти данные соответствуют выявленной нами тенденции.

Тот факт, что у большинства наблюдавшихся нами больных с вульгарной формой пузырчатки после поражения слизистой в течение достаточно короткого времени (1-3 месяца) высыпания на коже быстро расширялись и носили распространенный характер, может указывать на большую интенсивность и скорость протекающих аутоиммунных процессов и быстрый переход в аутоаггрессию у больных с ИАП. По данным литературы, средний срок перехода поражения со слизистых оболочек на кожу длится больше, чем в нашем исследовании, и составляет 3-6 месяцев (Бахмутова и соавт., 2015) [14], по другим источникам (М. А. Пальцев и соавт., 2010) – 3-9 месяцев [13].

В свете вышесказанного (более агрессивное течение, склонность к распространенным поражениям кожи и т. д.) логичной представляется и выявленная в наших наблюдениях нарастающая торpidность к терапии ГКС, которая проявилась в необходимости практически вдвое повышать дозу у больных по сравнению с предыдущими периодами наблюдения. Эта тенденция также не является присущей только Азербайджанской Республике, подобные данные достаточно широко представлены в литературе. О. В. Дикова (2006) рекомендует дозу в 120-180 мг/сут, в крайне тяжелых случаях –

пульстерапию 1000 мг/сут внутривенно однократно [15]. Бахмутова и соавт. (2015) пишут даже о более высоких дозах (от 60-100 до 150-300 мг/сут преднизолонового эквивалента) [14], а в ряде случаев в настоящее время проводится сочетанная терапия ГКС с цитостатическими препаратами [16, 17].

## Выходы

На основании анализа собственных клинических наблюдений и катамнестических данных было сделано следующее заключение:

1. Имеет место неуклонный рост заболеваемости с 13-14-летним циклом увеличения в 2,5-3 раза ( $p < 0,001$ ); начиная с 2006 г. скорость нарастания болезни изменилась, увеличилась, составив 6-летний период (цикл) повышения числа случаев в 2,5 раза ( $p < 0,001$ );

2. Преобладание распространенных форм над ограниченными, сокращение периода поражения слизистой до 1-3 месяцев, рост заболеваемости в возрастной группе младше 40 лет (омоложение формирования болезни), резистентность к проводимой терапии (двукратное повышение дозы ГКС) позволяют высказать суждение об изменении течения болезни в современный период. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Теплюк Н. П., Теплюк Д. А., Шарафетдинов Х. Х. Современные подходы к комплексной терапии истинной акантолитической пузырчатки // Клиническая дерматология и венерология. 2011; 4 (9): 37-41.  
[Teplyuk N. P., Teplyuk D. A., Sharafetdinov H. H. Modern approaches to the complex therapy of true acantholytic pemphigus // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2011; 9 (4): 37-41.]
2. Матушевская Е. Б., Кубанова А. А., Самсонов В. А. и др. Аутоантитела и аутоантителы при пузырчатке и пемфигоиде // Вестник дерматологии и венерологии. 1995; 5: 28-33.  
[Matushevskaya E. B., Kubanova A. A., Samsonov V. A., et al. Autoantibodies and autoantigens in pemphigus and pemphigoid // Vestnik dermatologii i venerologii. 1995; 5: 28-33.]
3. Карзанов О. В. Истинная акантолитическая пузырчатка: патогенез, диагностика, лечение // Доктор.Ру. 2008; 2 (39): 58-61.  
[Karzanov O. V. True acantholytic pemphigus: pathogenesis, diagnosis, treatment // Doktor.Ru. 2008; 39 (2): 58-61.]
4. Miletta N., Miller M. E., Lam T., Chung K. K., Hivnor C. The management of pemphigus vulgaris in a burn intensive care unit: a case report and treatment review // J. Burn Care Res. 2014; 35 (5): 357-363.
5. Tsuruta D., Kobayashi H. Recent patents in pemphigus research, prophylaxis, diagnosis and treatment in USA (1988-2006) // Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov. 2007; 1 (1): 77-81.
6. Адаскевич В. П., Козин В. М. Кожные и венерические болезни. Учебное пособие. М.: Мед. лит., 2006. 672 с.  
[Adaskevich V. P., Kozin V. M. Skin and venereal diseases Manual. Moscow: Med. lit., 2006. 672 p.]
7. Потекаев Н. С., Кочергин Н. Г., Теплюк Н. П. и др. Терапевтическая тактика при стероидно-резистентной пузырчатке // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003; 2: 11-14.  
[Potekaev N. S., Kochergin N. G., Teplyuk N. P., et al. Therapeutic tactics for steroid-resistant pemphigus // Rossijskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei. 2003; 2: 11-14.]
8. Гайнулин Ш. М., Гребенюк В. Н., Резникова М. М., Цацаниди М. А. Вульгарная пузырчатка (клиническое наблюдение атипичного случая) // Клиническая дерматология и венерология. 2011; 2: 40-44.  
[Gajnulin Sh. M., Grebenyuk V. N., Reznikova M. M., Cacanidi M. A. Pemphigus vulgaris (clinical observation of an atypical case) // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2011; 2: 40-44.]
9. Рабинович О. Ф., Рабинович И. М., Абрамова Е. С. Эпидемиология, этиология, патогенез буллезных поражений слизистой оболочки рта // Стоматология. 2019; 2: 71-75. https://doi.org/10.17116/stomat20199802171.  
[Rabinovich O. F., Rabinovich I. M., Abramova E. S. Epidemiology, etiology, pathogenesis of bullous lesions of the oral mucosa // Stomatologiya. 2019; 2: 71-75. https://doi.org/10.17116/stomat20199802171.]
10. Kridin K., Schmidt E. Epidemiology of Pemphigus // JID Innov. 2021; 1 (1): 100004. Published 2021 Feb 20. DOI: 10.1016/j.jid.2021.100004.
11. Yu-Huei H., Chang-Fu K., Yi-Hua Ch., et al. Patients with Pemphigus in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study // Journal of Investigative Dermatology. 2012; 132: 92-97. DOI: 10.1038/jid.2011.249.
12. Дороженок И. Ю., Теплюк Н. П., Катранова Д. Г. Истинная акантолитическая пузырчатка с позиции психосоматической медицины // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017; 3 (20): 157-163. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-3-157-163.  
[Dorozhenok I. Yu., Teplyuk N. P., Katranova D. G. True acantholytic pemphigus from the standpoint of psychosomatic medicine // Rossijskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei. 2017; 20 (3): 157-163. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-3-157-163.]
13. Пальцев М. А., Потекаев Н. Н., Казанцева И. А., Кряжева С. С. Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2010. 512 с.  
[Palcev M. A., Potekaev N. N., Kazanceva I. A., Kryazheva S. S. Clinical and morphological diagnostics and principles of treatment of skin diseases. A guide for doctors. Moscow: Medicina. 2010; 512 p.]
14. Бахмутова Э. Г., Умерова А. Р., Ткаченко Т. А. и др. Клинический случай вульгарной пузырчатки в пожилом возрасте // РМЖ. 2015; 19: 1187. http://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Klinicheskiy\_sluchay\_vulgarnej\_puzyrchatki\_v\_pogihilom\_vozraste/?print\_page=Y#ixzz7HnYHw5Th.  
[Bakhmutova E. G., Umerova A. R., Tkachenko T. A., et al. Clinical case of pemphigus vulgaris in the elderly // RMZh. 2015; 19: 1187. http://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Klinicheskiy\_sluchay\_vulgarnej\_puzyrchatki\_v\_pogihilom\_vozraste/?print\_page=Y#ixzz7HnYHw5Th.]
15. Дикова О. В. Анализ заболеваемости истинной пузырчаткой в Республике Мордовия за 2001-2005 гг. // Вестник Мордовского Университета. 2006; 2: 206.  
[Dikova O. V. Analysis of the incidence of true pemphigus in the Republic of Mordovia for 2001-2005 // Vestnik Mordovskogo Universiteta. 2006; 2: 200-206.]
16. Литвинов В. А. Акантолитическая пузырчатка: осложнения после проведения терапии глюкокортикоидами // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2012; 1-4: 235-237.  
[Litvinov V. A. Acantholytic pemphigus: sedimentation after glucocorticosteroid therapy // Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya. 2012; 1-4: 235-237.]
17. Quaresma M. V., Bernardes-Filho F., Hezel J., et al. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris: adverse effects and its importance as a corticosteroid sparing agent // An. Bras. Dermatol. 2015. Vol. 90 (3 Suppl. 1). P. 51-54.

## Сведения об авторе:

**Фараджева Гюнаи Зульфугар гызы, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан, AZ 1078, ул. Э. Гасымзаде, 14; mic\_amu@mail.ru**

## Information about the author:

**Gunay Z. Faradzheva, MD, Assistant of the Department of Dermatovenereology, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan, AZ 1078, E. Gasimzade str., 14; mic\_amu@mail.ru**

Поступила/Received 24.01.2022

Принята в печать/Accepted 07.10.2022

## Бактериальные осложнения гриппа (обзор литературы)

А. А. Скрябина<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2098-222X, anna.skryabina.85@mail.ru

В. В. Никифоров<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2205-9674, v.v.nikiforov@gmail.com

М. З. Шахмardанов<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-3168-2169, mur2025@rambler.ru

М. С. Застрожин<sup>2, 3</sup>, ORCID: 0000-0002-3964-9726, mszastrozhin@gmail.com

**1** 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

**2** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы; 109390, Россия, Москва, ул. Люблинская, 37/1

**3** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

**Резюме.** Эпидемии гриппа вызывают заболеваемость и смертность как вследствие прямого действия вируса в течение первых нескольких дней, так и по причине развития вторичных бактериальных осложнений, которые обычно проявляются после первой недели. По данным исследований, до 65% лабораторно подтвержденных случаев инфицирования гриппом сопровождаются вторичной бактериальной инфекцией, которая может иметь тяжелые последствия, особенно для пациентов из групп риска. Цель настоящей работы состояла в систематизации доступных научных данных о патогенезе бактериальных осложнений гриппа. По результатам обзора установлено, что грипп типа А наиболее часто осложняется присоединением вторичной бактериальной инфекции, причем инфицирование подтипами, содержащими в своем составе нейраминидазу N2, обычно сопряжено с более тяжелым течением инфекции. Воздушителями, наиболее часто осложняющими течение гриппа с конца 1800-х годов, являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *S. aureus*. Показано, что инфицирование вирусом гриппа приводит к возникновению многочисленных изменений эпителия респираторного тракта и нарушениям иммунных реакций, что предрасполагает к присоединению бактериальных осложнений. Вирус гриппа способен повреждать клетки эпителия дыхательных путей и ингибиовать механизмы мукозилиарного клиренса. После бактериальной колонизации развитие заболевания происходит благодаря специфическим характеристикам вирусной инфекции, которые облегчают адгезию и проникновение бактерий. Кроме того, показано, что в альвеолярных макрофагах, нейтрофилах, дендритных и NK-клетках изменяются цитокиновые профили, вследствие чего нарушаются функции указанных клеток. Это приводит к усилению воспалительной реакции и снижению эрадикации бактерий. Однако, несмотря на увеличивающееся количество работ, подробно описывающих различные аспекты патогенеза бактериальных осложнений гриппа, определение точного вклада каждого из описанных факторов представляет собой сложную задачу, решить которую могут помочь дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** грипп, острые респираторные вирусные инфекции, бактериальные осложнения, пандемии, эпидемический процесс, инфекционные болезни, эпидемиология.

**Для цитирования:** Скрябина А. А., Никифоров В. В., Шахмardанов М. З., Застрожин М. С. Бактериальные осложнения гриппа (обзор литературы) // Лечачий Врач. 2022; 11 (25): 48-54. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.008

## Bacterial complications of influenza (literature review)

Anna A. Skryabina<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2098-222X, anna.skryabina.85@mail.ru

Vladimir V. Nikiforov<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2205-9674, v.v.nikiforov@gmail.com

Murad Z. Shakhmardanov<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-3168-2169, mur2025@rambler.ru

Mikhail S. Zastrozhin<sup>2, 3</sup>, ORCID: 0000-0002-3964-9726, mszastrozhin@gmail.com

**1** 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

**2** State Budgetary Healthcare Institution Moscow Research and Practical Center of Addictions of the Department of Health of the City of Moscow; 37/1 Lublinskaya str., Moscow, 109390, Russia

**3** 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, p. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia

**Abstract.** Influenza epidemics cause morbidity and mortality, both through the direct action of the virus during the first days of disease and through the development of secondary bacterial complications that usually occur after the first week. Studies show that up to 65% of laboratory-confirmed cases of influenza infection are accompanied by secondary bacterial infection, which may have severe consequences,

especially for patients in risk groups. This study aimed to systematize the available scientific evidence on the pathogenesis of bacterial complications of influenza. The review showed that secondary bacterial infection occurs typically in patients with influenza A, and those infected with the neuraminidase N2 subtypes usually experience a more severe course of the disease. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *S. aureus* have been the most frequent pathogens complicating the influenza since the late 1800s. Influenza virus infection has been shown to cause various changes to the respiratory tract epithelium and to alter the immune response, predisposing patients to bacterial complications. The influenza virus is able to damage respiratory epithelial cells and inhibit mucociliary clearance mechanisms. Following bacterial colonization, the development of the disease is due to the specific characteristics of the viral infection, which facilitates bacterial adhesion and penetration. In addition, cytokine profiles have been shown to change in alveolar macrophages, neutrophils, dendritic cells and NK cells, resulting in impaired function of these cells. This leads to an increased inflammatory response and decreased bacterial eradication. However, despite a growing body of work detailing different aspects of the pathogenesis of bacterial complications of influenza, determining the exact contribution of each of the factors described is a complex task to which further research may be helpful.

**Keywords:** Influenza, acute respiratory viral infections, bacterial complications, pandemics, epidemic process, infectious diseases, epidemiology.

*For citation:* Skryabina A. A., Nikiforov V. V., Shakhmardanov M. Z., Zastrozhin M. S. Bacterial complications of influenza (literature review) // Lechaschi Vrach. 2022; 11 (25): 48-54. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.008

**О**стрые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп и COVID-19, являются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями. Грипп (от франц. *gripper* – хватать) – острая инфекционная болезнь с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся массовым распространением, кратковременной лихорадкой, интоксикацией и поражением респираторного тракта [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в Европейском регионе ежегодные эпидемии гриппа обычно отмечаются в осенний и зимний периоды и способны охватывать до 20% населения [2].

## История заболевания

Хотя еще в 412 г. до н. э. Гиппократ описал вспышку гриппоподобного респираторного заболевания – «перинфекционного кашля», включая несколько случаев, осложненных пневмонией [3], достоверных сведений о вышеуказанной болезни до эпохи Средневековья в доступных литературных источниках не встречается [4]. В последующие века произошло несколько эпидемий [5]. Жертвой масштабной эпидемии 1557–1558 гг. считается королева Англии Мария I Тюдор, смерть которой позволила ее младшей сестре Елизавете взойти на престол [6]. Три основные пандемии охватили Европу в XVIII веке, причем пандемия 1781–1782 гг., получившая название «русская болезнь» [7], возможно, является величайшим проявлением инфекционного заболевания в истории: считается, что пострадало более трех четвертей всего английского населения [8], а в Петербурге в январе 1781 г. в течение одного дня заболели 40 тыс. человек при численности насе-

ния 192 тыс. [7]. В ходе эпидемии гриппа 1830–1833 гг., охватившей Москву и Санкт-Петербург, врачами были выделены три градации гриппа: катаральный, катарально-ревматический и катарально-гастрический [9]. Пандемия 1889–1890 гг., унесшая жизни около миллиона человека, стала первой мировой, а не только евразийской, эпидемией и была прозвана «русским гриппом», поскольку пришла в Россию из Средней Азии и впоследствии распространялась на Европу.

В конце Первой мировой войны пандемия гриппа типа А (так называемой испанки, вызванной штаммом *H1N1*), состоявшая из трех волн, прокатилась по всему земному шару, охватив около 550 млн человек, или 29,5% населения планеты [10]. По распространенной версии, источник пандемии находился в штате Канзас и передался человеку от свиньи, после чего вирус пересек Атлантику на военных кораблях и попал в Европу [11, 12].

До 1933 г. бактериологи пытались установить связь между испанским гриппом и описанной Р. Пфайффером в 1892 г. гемоглобинофильной бактерией – «палочкой инфлюэнзы» (*Haemophilus influenzae*) [13]. Вирус гриппа А был впервые изолирован от свиней американским вирусологом Ричардом Шоупом в 1930 г.; от людей – в 1933 г. группой английских ученых – Вильсоном Смитом, Кристофером Эндрюсом и Патриком Лейдлоу [14]. Грипп вновь стал объектом международной озабоченности в конце Второй мировой войны, а в 1952 г. была создана Глобальная система эпиднадзора за гриппом и принятия ответных мер ВОЗ [15].

Последующие пандемии – так называемый азиатский (штамм *H2N2*) в 1957 г., гонконгский (*H3N2*) в 1968 г. и свиной грипп в 1976 г. в США – были

вызваны новыми штаммами вируса, происходящими из природных резервуаров (свиньи и дикие птицы) [5]. В 1997 г. впервые зарегистрировано заражение человека вирусом птичьего гриппа *A(H5N1)*, вызвавшее вспышку заболевания в Гонконге [16]. При этом из 18 пациентов с документально подтвержденным диагнозом птичьего гриппа умерли шестеро [17]. Весной 2009 г. началась пандемия свиного гриппа *A(H1N1)*, поразившая множество людей в Мексике и некоторых частях США [18]. По данным ВОЗ, в 2009 г. во всем мире пандемия вызвала от 123 000 до 203 000 смертей, связанных с респираторными нарушениями [2]. После 2009 г. следующие эпидемии гриппа *A(H1N1)* происходили каждые 2–3 года и имели эпидемиологические характеристики, сходные с другими эпидемиями сезонного гриппа [2].

Антигенная изменчивость вируса определяет высокую восприимчивость населения к гриппу. Механизмы изменчивости вирусов гриппа представлены антигенным дрейфом и антигенным шифтом. Возникновение пандемии гриппа с большим числом тяжелых форм, приводящих к летальному исходу, связано с отсутствием специфического иммунитета к шифтовым вариантам вируса [1]. В 2009 г. грипп типа *A(H1N1)* имел тройное смешанное происхождение: в его геноме содержались гены вирусов человека, свиней и птиц [19].

Человек является источником вируса гриппа в остром периоде болезни, а также при ее протекании в легкой и бессимптомной формах, реже – на стадии реконвалесценции (в течение двух недель от начала заболевания) [20]. Воздушно-капельный механизм передачи остается основным и реализуется следующими путями: воздушно-капельным, воз-

# Инфекции. Вакцинопрофилактика

душно-пылевым и, в меньшей степени, контактным [21].

Существенное разнообразие клинических проявлений гриппа зависит не только от возраста и уровня иммунитета больных (иммунного статуса), но и от серотипа вируса. Чаще всего пациенты предъявляют жалобы на высокую температуру тела, слабость, снижение аппетита (признаки интоксикации), боли в мышцах, суставах, при движениях глазных яблок, а также на насморк, першение в горле, кашель, ощущение царапанья за грудиной [22]. Большинство симптомов регрессируют в течение недели, однако кашель и общее недомогание могут сохраняться до двух недель [1].

Большой части пациентов с осложненным течением гриппа необходимо лечение в стационаре [23, 24]. Заболевание может способствовать обострению хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, присоединению вторичной инфекции с развитием внебольничной пневмонии [25-27]. Проведенный анализ историй болезни госпитализированных взрослых пациентов в Санкт-Петербурге показал, что в период 2018-2019 гг. основными осложнениями гриппа являлись бронхит и пневмония (56,9% и 11,1% случаев) [28].

## Бактериальные осложнения гриппа: общие сведения

Эпидемии гриппа вызывают заболеваемость и смертность как вследствие прямого действия вируса в течение первых нескольких дней, так и по причине развития вторичных бактериальных осложнений, которые обычно проявляются позже (после первой недели) [29]. Проведенные лабораторные, клинические и эпидемиологические исследования подтверждают, что бактериальные инфекции могут в значительной степени увеличить заболеваемость и смертность от гриппа [30].

В клинических рекомендациях «Грипп у взрослых» 2021 г. дано такое определение: «Осложненный грипп – грипп, требующий госпитализации и/или с симптомами и признаками инфекции нижних отделов дыхательного тракта (гипоксемия, одышка, легочный инфильтрат), вовлечения центральной нервной системы и/или значительного обострения основного заболевания» [1].

Зарождение гриппом приводит к повреждению дыхательных путей посредством прямого патогенного действия, которое впоследствии предрас-

полагает к присоединению вторичной бактериальной инфекции [31]. Во время пандемии 1918 г. бактериальная пневмония была основной причиной заболеваемости и смертности, как показали исследования того времени, а также ретроспективный анализ [32]. Считается, что высокий уровень смертности был частично обусловлен неспособностью эффективно лечить вторичный бактериальный сепсис [29].

Исследования показали, что до 65% лабораторно подтвержденных случаев инфицирования гриппом сопровождаются вторичной бактериальной инфекцией [33]. В условиях эпидемии или пандемии гриппа вторичная бактериальная инфекция может иметь тяжелые последствия, особенно для пациентов из групп риска – например, с ослабленным иммунитетом. Иммуносупрессия сопряжена с более тяжелой заболеваемостью и гораздо более высоким риском смертности от вторичной бактериальной инфекции [34]. Во время пандемии гриппа 2009 г. наблюдался рост числа случаев внутрибольничной пневмонии в результате присоединения вторичной бактериальной пневмонии, которая была выявлена в 29-55% смертельных случаев [35, 36].

Результаты проведенных исследований показывают, что в дыхательных путях содержится разнообразная микробиота, включающая ряд бактериальных патобионтов, или оппортунистических патогенов, то есть бактерий, способных вызывать развитие заболевания в определенных условиях [37, 38]. В литературе описаны случаи коинфекции вирусом гриппа и следующими возбудителями: *Legionella pneumophila* [39], *Streptococcus pyogenes* [40], *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* [41], *Pseudomonas aeruginosa*, а также другими представителями родов *Streptococcus* и *Staphylococcus* [42].

На сегодняшний день установлено, что грипп типа А наиболее часто осложняется присоединением вторичной бактериальной инфекции, причем инфицирование подтипами вируса, содержащими нейраминидазу N2, обычно сопряжено с более тяжелым течением инфекции [43]. Грипп типа В также может осложниться присоединением тяжелой вторичной бактериальной инфекции [44]. Известно, что на тяжесть течения гриппа и вероятность бактериальных осложнений оказывают влияние различные факторы, в частности типы поверхностных антигенов – гемагглютинина (H) и нейраминидазы (N) [33].

Гемагглютинин опосредует связывание вириона с клеткой-хозяином через рецепторы, в состав которых входят сиаловые кислоты [45]. После этого вирус проникает в клетку посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза с образованием эндоцомы [46, 47]. Гемагглютинин связывается с сиалилгликанами, которые обнаруживаются на поверхности эпителиальных клеток [48]; обычно в организме человека вирус гриппа типа А связывается с  $\alpha$ -2-6-сиалил-гликанами клеток верхних дыхательных путей, тогда как высокопатогенный штамм H5N1 связывается с  $\alpha$ -2-3-сиалил-гликанами пневмоцитов 2-го типа, выстилающих альвеолы легких [49]. Установлено, что тип гемагглютинина влияет на место и развитие инфекции [33]. Низкий уровень pH в эндоцоме, содержащей вирус и формирующейся для его проникновения в клетку, вызывает конформационное изменение гемагглютинина, что является важной стадией проникновения вируса в клетку. Поэтому тип гемагглютинина и доступность соответствующих протеаз в клетках макроорганизма являются детерминантами инфекционности [46].

Нейраминидаза обуславливает высвобождение новых вирионов: посредством гидролиза концевых остатков сиаловых кислот и их отделения от гемагглютинина вирион высвобождается из клетки-хозяина [50]. При этом нейраминидаза должна быть комплементарной и обладать такой же рецепторной специфичностью, как и гемагглютинин: так, если гемагглютинин вируса связывается с  $\alpha$ -2-3-сиаловой кислотой, то нейраминидаза также должна гидролизовать  $\alpha$ -2-3-сиаловую кислоту [51].

Выделение вирусных пептидов, влияющих на целостность клеток хозяина, является еще одним важным фактором развития вторичной бактериальной инфекции [33]. Вирус гриппа типа А может продуцировать вирусный белок PB1-F2 [52], который играет роль в развитии воспаления и, следовательно, повреждении клеток хозяина и адгезии бактерий, что приводит к увеличению показателей заболеваемости и смертности [53]. PB1-F2-индуцированный апоптоз, который наиболее выражен в тканевых макрофагах (в частности, в альвеолярных макрофагах), приводит к снижению гуморального и клеточного иммунного ответа в дыхательных путях и снижению бактериального клиренса, вследствие чего увеличиваются частота возникновения и тяжесть протекания вторичной бактериальной инфекции [52, 54].

## Патогенез бактериальных осложнений гриппа

Развитие бактериальных осложнений при гриппе начинается с преодоления патогенами аппарата мукоцилиарного клиренса, который в норме обеспечивает местную защиту слизистой оболочки дыхательных путей. Секреторные железы бокаловидных клеток эпителия респираторного тракта вырабатывают слизь, выступающую в роли барьера, а ресничатый аппарат носовой полости, трахеи и бронхов очищает поверхность дыхательных путей от экзогенных патогенов [55]. Помимо обеспечения барьерной функции, эпителиальные клетки осуществляют распознавание микрорганизмов посредством экспрессии паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRRs), к которым относятся толл-подобные рецепторы (toll-like receptors, TLRs), RIG-1-подобные рецепторы (RIG-1-like receptors, RLRs) и NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors, NLRs) [56]. Если эпителий оказывается неспособен самостоятельно препятствовать проникновению патогенов, то им запускаются сигнальные механизмы для рекрутинга

резидентных клеток иммунной системы, например, альвеолярных макрофагов [57]. Вирус гриппа способен повреждать клетки эпителия дыхательных путей и ингибировать механизмы мукоцилиарного клиренса [58].

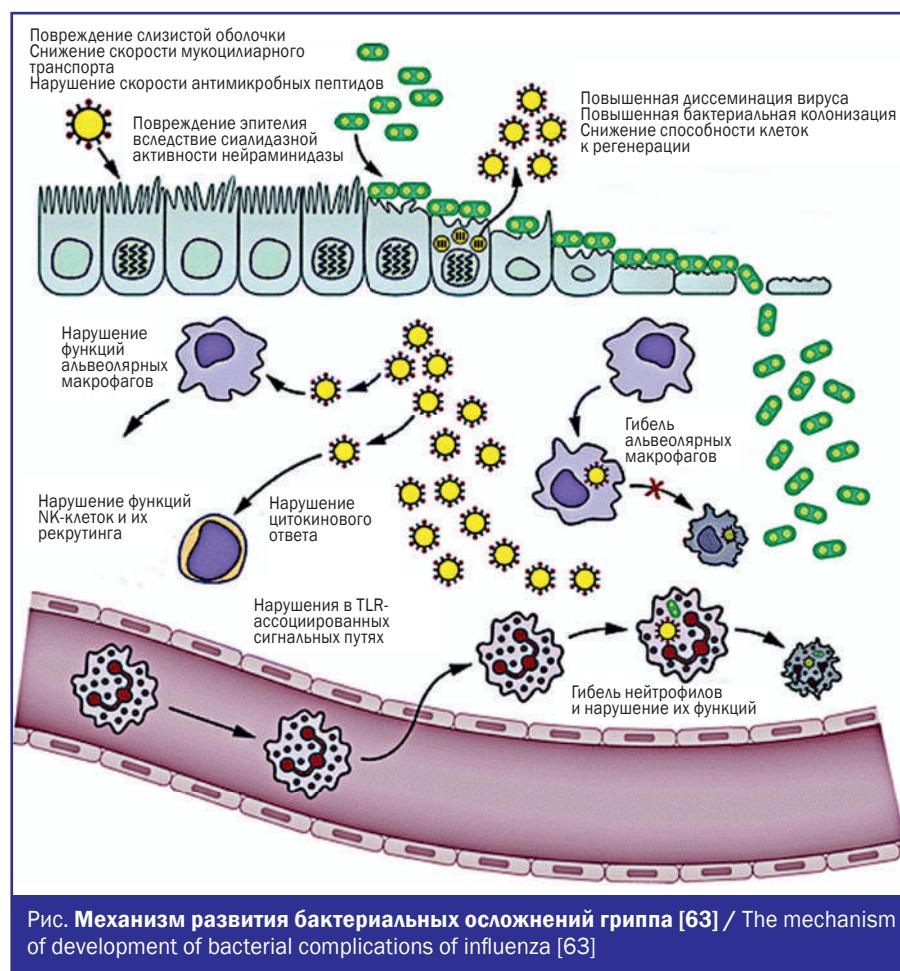
Общая схема механизма развития бактериальных осложнений при гриппе приведена на рис. При инфицировании вирусом гриппа отмечаются многочисленные изменения эпителия респираторного тракта и нарушения иммунных реакций, что предрасполагает к присоединению бактериальных осложнений. Поскольку вирус гриппа проникает в клетки и приводит к их гибели, эпителиальные клетки респираторного тракта повреждаются и допускают адгезию бактерий. Повреждаются физические барьеры (в частности, мукоцилиарный транспорт), нарушаются распознавание патогена, подавляется экспрессия antimикробных пептидов, усиливается продукция вирусов, происходит трансэпителиальная миграция бактерий, а также утрачиваются механизмы репарации. В альвеолярных макрофагах, нейтрофилах, дендритных и NK-клетках изменяются цитокиновые профиля,

в результате чего нарушаются функции указанных клеток. Эти изменения приводят к усилению воспалительной реакции и снижению эрадикации бактерий [63].

После бактериальной колонизации развитие заболевания происходит благодаря специфическим характеристикам вирусной инфекции, которые облегчают адгезию и проникновение бактерий [59]. Нейраминидаза гриппа увеличивает адгезию некоторых видов бактерий за счет удаления остатков сиаловых кислот [60]. В то же время некоторые бактерии (например, стрептококки группы В) содержат сиаловую кислоту, которая обеспечивает прямое связывание с гемагглютинином вируса, экспрессируемым клетками, инфицированными вирусом гриппа [61]. Клетки хозяина, поврежденные непосредственно вирусом или вследствие развития воспаления и иммунных реакций, содержат дополнительные места адгезии, что приводит к повышенной бактериальной адгезии [33].

Установлено, что в процессах адгезии важную роль играют интегрины – суперсемейство трансмембранных рецепторов, ответственных за взаимодействие с компонентами внеклеточного матрикса, а также белками, расположенными на поверхности бактериальных клеток [62]. Интегрины опосредуют, в частности, адгезию таких бактерий, как *S. aureus* и *P. aeruginosa* [63]. Воспалительная реакция, развивающаяся в ответ на вирусную инфекцию, может вызывать повышенную экспрессию молекул, которые бактерии способны использовать в качестве рецепторов [61]. Так, в ряде исследований показано, что некоторые бактерии, например, *S. pneumoniae*, могут использовать рецепторы фактора активации тромбоцитов (platelet-activating factor, PAF), сопряженные с G-белком, для прикрепления и колонизации в эндотелиальных клетках [64, 65]. В то же время в другом исследовании было высказано предположение, что receptor PAF не влияет на первоначальную бактериальную адгезию и колонизацию, но в большей степени содействует проникновению бактерий в кровь и их распространению [66].

Грипп повышает уязвимость дыхательных путей организма хозяина к бактериальной инфекции, изменения и ослабляя реакции иммунного ответа различными способами (табл.) [67]. Вирусная иммуносупрессия способствует присоединению бактериальной инфекции, поскольку при гриппе подавляются иммунные реакции и снижа-



# Инфекции. Вакцинопрофилактика

Таблица  
Основные звенья патогенеза гриппа, играющие роль в развитии бактериальных осложнений [67] / The main links in the pathogenesis of influenza that play a role in the development of bacterial complications [67]

Проявления прямого действия вируса гриппа	Механизмы врожденного иммунного ответа	Механизмы приобретенного иммунного ответа
Гибель эпителиальных клеток (вследствие апоптоза и некроза)	Местная и системная продукция цитокинов	Избыточный Т-клеточный иммунный ответ (CD4 и CD8 клетки)
Повреждение альвеол	Инфильтрация клетками врожденного иммунного ответа (нейтрофилы, воспалительные моноциты)	Избыточная продукция цитокинов
Денудация дыхательных путей (оголение базальных мембран аэрогематического барьера)	Деградация внеклеточного матрикса	Денудация эпителия, обусловленная иммунокитами Усиление воспаления, а также местной и системной продукции цитокинов

ется способность организма к сопротивлению [68]. Многие исследования, проведенные на животных моделях, показали, что грипп усиливает и продлевает бактериальный рост вследствие сниженного накопления макрофагов и уменьшения бактериального клиренса, что связано со снижением фагоцитарной активности [33, 69]. Кроме того, недавно доказано, что коинфекция гриппа и *S. pneumoniae* приводит к сокращению количества резидентных альвеолярных макрофагов, что обусловлено их гибелью вследствие апоптоза и некроза [70]. Уменьшение количества альвеолярных макрофагов, вероятно, препятствует бактериальному клиренсу, приводя к повышенной бактериальной нагрузке и длительной воспалительной реакции.

Установлено, что грипп приводит к продукции интерферонов (ИФН); легочные провоспалительные цитокины ИФН- $\gamma$  продуцируются естественными киллерами, являющимися компонентами врожденного иммунного ответа, а также CD4 и CD8 Т-клетками, являющимися компонентами приобретенного иммунного ответа [71]. Они стимулируют активацию макрофагов в рамках врожденного иммунного ответа, однако при Т-клеточном ответе на вирусную инфекцию они ингибируют бактериальный клиренс из дыхательной системы макрофагами. Подавление фагоцитоза открывает путь для бактериальной инфекции [69]. Кроме того, установлено, что высокие уровни интерферонов первого типа, сопутствующие вирусной инфекции, могут ухудшать антибактериальный иммунный ответ [55]. Интерфероны первого типа ингибируют интерлейкин-23 (ИЛ-23)-зависимую активацию Т-хелперов 17 (Th17), регули-

рующих воспалительный ответ и нейтрофильные реакции, тем самым приводя к сокращению количества CD4+ Т-клеток и гамма/дельта Т-клеток и, следовательно, к снижению продукции интерлейкина-17 (ИЛ-17) и интерлейкина-22 (ИЛ-22), что препятствует бактериальному клиренсу [72]. В исследованиях также показано, что грипп типа А значительно снижает продукцию интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), играющего роль в поляризации Th17 [73]. При присоединении бактериальной инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, интерфероны первого типа ингибируют продукцию специфических хемокинов нейтрофилов (KC/CXCL1 и Mip2/CXCL2), в результате чего нейтрофилы не рекрутируются в очаг поражения [74]. Как сказано выше, инфицирование вирусом гриппа приводит к снижению продукции ИЛ-17 и ИЛ-22. ИЛ-17 играет важную роль в клиренсе *S. aureus* нейтрофилами [75], а ИЛ-22 вовлечен в процессы контроля продукции антимикробных пептидов [76]. Кроме того, грипп способствует колонизации *S. aureus*, усиливая экспрессию интерферона типа III, который опосредованно через ИЛ-22 нарушает экспрессию антимикробных пептидов в организме хозяина [72].

## Заключение

Инфицирование вирусом гриппа может способствовать развитию бактериальных осложнений сразу несколькими способами, включая повышение бактериальной адгезии, нарушение иммунных реакций и разрушение клеток и тканей, обеспечивающее распространение бактерий и развитие инвазивной инфекции. Бактериальные осложнения гриппа утяжеляют течение заболевания и ухудшают

клинический исход. Исходя из этого, специалистам необходимо лучше понимать механизмы взаимодействия между вирусами, бактериями и макроорганизмом, а также патогенез бактериальных осложнений гриппа, особенно в свете повышенной резистентности бактерий к антибиотикам и их способности адаптироваться и уклоняться от индуцированного вакциной иммунитета. ■

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

1. Клинические рекомендации «Грипп у взрослых» (утв. Минздравом России, 2021 г.): <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/KP%20грипп.pdf>. [Clinical recommendations «Influenza in adults» (utv. Minzdravom Rossii, 2021g.): <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/KP%20грипп.pdf>.]
2. World Health Organization. Non-pharmaceutical public health measures for mitigating the risk and impact of epidemic and pandemic influenza; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Mamas I. N., Spandidos D. A. Paediatric Virology in the Hippocratic Corpus // Exp Ther Med. 2016; 12 (2): 541-549. DOI: 10.3892/etm.2016.3420.
4. Taubenberger J. K., Morens D. M. Influenza: The Once and Future Pandemic // Public Health Rep. 2010; 125 (Suppl 3): 16-26.
5. Barnett R. Influenza // Lancet. 2019; 393 (10170): 396. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30148-5.
6. Keynes M. The aching head and increasing blindness of Queen Mary I // J Med Biogr. 2000; 8 (2): 102-109. DOI: 10.1177/09677720000800207.
7. Брико Н. И. 100 лет пандемии: уроки истории. Новый этап вакцинопрофилактики // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17. № 4 (101). С. 68-75. [Briko N. I. 100 years of the pandemic: the lessons of history. New stage of vaccinal prevention // Epidemiologiya i vaksinoprophylaktika. 2018. T. 17. № 4 (101). P. 68-75.]
8. Vasold M. The influenza pandemic of 1782, with special reference to its occurrence in the Imperial City of Nuremberg // Wurzbg Medizinhist Mitt. 2011; 30: 386-417.
9. Широких К. Е., Мазурок О. И. История эпидемий гриппа // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015; 3 (21): 73-77. [Shirokikh K. Ye., Mazurok O. I. History of influenza epidemics // Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor. 2015; 3 (21): 73-77.]
10. Gómez L., Gómez L. A. A century after the 'Spanish flu': Role of the Great War and the knowledge about the genome as a tool for the control of influenza // Biomedica. 2019; 39 (1): 17-21. DOI: 10.7705/biomedica.v39i1.4884.

11. Barry J. M. The Great Influenza: the Epic Story of the Deadliest Plague in History. First. New York: Viking; 2004.
12. Humphreys M. The influenza of 1918: Evolutionary perspectives in a historical context // *Evol Med Public Health.* 2018; 2018 (1): 219-229. DOI: 10.1093/emp/ey024.
13. Васильев К. К., Васильева Е. Г. Из истории борьбы с испанской болезнью в Советской России // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. 2021; 3: 10-15. [Vasilev K. K., Vasil'yeva Ye. G. From the history of the fight against Spanish disease in Soviet Russia // *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N. A. Semashko.* 2021; 3: 10-15.]
14. Щелканов М. Ю., Колобухина Л. В., Львов Д. К. Грипп: история, клиника, патогенез // *Лечебный Врач.* 2011; 10: 33-38. [Shchelkanov M. Yu., Kolobukhina L. V., Lvov D. K. Influenza: history, clinic, pathogenesis // *The Lechaschi Vrach Journal.* 2011; 10: 33-38.]
15. Ziegler T., Mamahit A., Cox N. J. 65 years of influenza surveillance by a World Health Organization-coordinated global network // *Influenza Other Respir Viruses.* 2018; 12 (5): 558-565. DOI: 10.1111/irv.12570.
16. Monto A. S., Fukuda K. Lessons From Influenza Pandemics of the Last 100 Years // *Clin Infect Dis.* 2020; 70 (5): 951-957. DOI: 10.1093/cid/ciz803.
17. Lai S., Qin Y., Cowling B. J., Ren X., Wardrop N. A., Gilbert M., Tsang T. K., Wu P., Feng L., Jiang H., Peng Z., Zheng J., Liao Q., Li S., Horby P. W., Farrar J. J., Gao G. F., Tatem A. J., Yu H. Global epidemiology of avian influenza A H5N1 virus infection in humans, 1997-2015: a systematic review of individual case data // *Lancet Infect Dis.* 2016; 16 (7): e108-e118. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00153-5.
18. Ильчева Т. Н. Две пандемии XXI века: COVID-19 и «свиной» грипп 2009 // Медицинская иммунология. 2020; 6 (22): 1035-1044. [Il'icheva T. N. Two pandemics of the 21st century: COVID-19 and swine flu 2009 // *Meditinskaya immunologiya.* 2020; 6 (22): 1035-1044]
19. Khandaker G., Dierig A., Rashid H., King C., Heron L., Booy R. Systematic review of clinical and epidemiological features of the pandemic influenza A (H1N1) 2009 // *Influenza Other Respir Viruses.* 2011; 5 (3): 148-56. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2011.00199.x.
20. Carrat F., Vergu E., Ferguson N. M., Lemaitre M., Cauchemez S., Leach S., Valleron A. J. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies // *Am J Epidemiol.* 2008; 167 (7): 775-785. DOI: 10.1093/aje/kwm375.
21. Krammer F., Smith G. J. D., Fouchier R. A. M., Peiris M., Kedzierska K., Doherty P. C., Palese P., Shaw M. L., Treanor J., Webster R. G., García-Sastre A. Influenza // *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4 (1): 3. DOI: 10.1038/s41572-018-0002-y.
22. Keilman L. J. Seasonal Influenza (Flu) // *Nurs Clin North Am.* 2019; 54 (2): 227-243. DOI: 10.1016/j.cnur.2019.02.009.
23. Uyeki T. M., Bernstein H. H., Bradley J. S., Englund J. A., File T. M., Fry A. M., Gravenstein S., Hayden F. G., Harper S. A., Hirshon J. M., Ison M. G., Johnston B. L., Knight S. L., McGeer A., Riley L. E., Wolfe C. R., Alexander P. E., Pavía A. T. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza // *Clin Infect Dis.* 2019; 68 (6): 895-902. DOI: 10.1093/cid/ciy874.
24. Yokomichi H., Mochizuki M., Lee J. J., Kojima R., Yokoyama T., Yamagata Z. Incidence of hospitalisation for severe complications of influenza virus infection in Japanese patients between 2012 and 2016: a cross-sectional study using routinely collected administrative data // *BMJ Open.* 2019; 9 (1): e024687. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024687.
25. Taubenberger J. K., Morens D. M. The pathology of influenza virus infections // *Annu Rev Pathol.* 2008; 3: 499-522. DOI: 10.1146/annurev.path-mechdis.3.121806.154316.
26. Rothberg M. B., Haessler S. D., Brown R. B. Complications of viral influenza // *Am J Med.* 2008; 121 (4): 258-264. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.10.040.
27. Rothberg M. B., Haessler S. D. Complications of seasonal and pandemic influenza // *Crit Care Med.* 2010; 38 (4 Suppl): e91-97. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c92eeb.
28. Волошук Л. В., Го А. А., Писарева М. М., Гужов Д. А., Бичурина М. А., Петрова П. А. Клинико-лабораторная характеристика гриппозной инфекции у госпитализированных взрослых больных в эпидсезон 2018-2019 гг. // Инфекция и иммунитет. 2021; 11 (1): 191-196. DOI: 10.15789/2220-7619-CAL-1467. [Voloschuk L. V., Go A. A., Pisareva M. M., Guzhov D. A., Bichurina M. A., Petrova P. A. Clinical and laboratory characteristics of influenza infection in hospitalized adult patients in the epidemiological season 2018-2019 gg. // *Infektsiya i imunitet.* 2021; 11 (1): 191-196. DOI: 10.15789/2220-7619-CAL-1467.]
29. MacIntyre C. R., Chughtai A. A., Barnes M., Riddi I., Seale H., Toms R., Heywood A. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pd09 // *BMC Infect Dis.* 2018; 18 (1): 637. DOI: 10.1186/s12879-018-3548-0.
30. Gupta R. K., George R., Nguyen-Van-Tam J. S. Bacterial pneumonia and pandemic influenza planning // *Emerg Infect Dis.* 2008; 14 (8): 1187-1192. DOI: 10.3201/eid1408.070751.
31. Madhi S. A., Klugman K. P., Vaccine Trialist Group. A role for Streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia // *Nat Med.* 2004; 10 (8): 811-813. DOI: 10.1038/nm1077.
32. Brundage J. F., Shanks G. D. Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic // *Emerg Infect Dis.* 2008; 14 (8): 1193-1199. DOI: 10.3201/eid1408.071313.
33. Morris D. E., Cleary D. W., Clarke S. C. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics // *Front Microbiol.* 2017; 8: 1041. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01041.
34. Rice T. W., Rubinson L., Uyeki T. M., Vaughn F. L., John B. B., Miller R. R. 3rd, Higgs E., Randolph A. G., Smoot B. E., Thompson B. T., NHLBIARDS Network. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States // *Crit Care Med.* 2012; 40 (5): 1487-1498. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182416f23.
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) – United States, May–August 2009 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58 (38): 1071-1074.
36. Weinberger D. M., Simonsen L., Jordan R., Steiner C., Miller M., Viboud C. Impact of the 2009 influenza pandemic on pneumococcal pneumonia hospitalizations in the United States // *J Infect Dis.* 2012; 205 (3): 458-465. DOI: 10.1093/infdis/jir749.
37. Hooper L. V., Littman D. R., Macpherson A. J. Interactions between the microbiota and the immune system // *Science.* 2012; 336 (6086): 1268-1273. DOI: 10.1126/science.1223490.
38. Cauley L. S., Vella A. T. Why is coinfection with influenza virus and bacteria so difficult to control? // *Discov Med.* 2015; 19 (102): 33-40.
39. Rizzo C., Caporali M. G., Rota M. C. Pandemic influenza and pneumonia due to Legionella pneumophila: a frequently underestimated coinfection // *Clin Infect Dis.* 2010; 51 (1): 115. DOI: 10.1086/653444.
40. Chertow D. S., Memoli M. J. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review // *JAMA.* 2013; 309 (3): 275-282. DOI: 10.1001/jama.2012.194139.
41. Cruz C. S. D., Wunderink R. G. Respiratory viral and atypical pneumonias // *Clin Chest Med.* 2017; 38 (1): xiii-xiv. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.12.001.
42. Yang M., Gao H., Chen J., Xu X., Tang L., Yang Y., Liang W., Yu L., Sheng J., Li L. Bacterial coinfection is associated with severity of avian influenza A (H7N9), and procalcitonin is a useful marker for early diagnosis // *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016; 84 (2): 165-169. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.10.018.
43. Peltola V. T., Murti K. G., McCullers J. A. Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia // *J Infect Dis.* 2005; 192 (2): 249-257. DOI: 10.1086/430954.
44. Aebi T., Weisser M., Bucher E., Hirsch H. H., Marsch S., Siegemund M. Co-infection of Influenza B and Streptococci causing severe pneumonia and septic shock in healthy women // *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 308. DOI: 10.1186/1471-2334-10-308.
45. Плехова Н. Г., Соловьева Л. М. Современные представления о механизмах входа вирусов в клетку // *Успехи современной биологии.* 2009; 1 (129): 39-50.

# Инфекции. Вакцинопрофилактика

- [Plekhova N. G., Somova L. M. Modern ideas about the mechanisms of virus entry into the cell // Uspekhi sovremennoy biologii. 2009; 1 (129): 39-50.]
46. Samji T. Influenza A: understanding the viral life cycle // Yale J Biol Med. 2009; 82 (4): 153-159.
47. Бревнов В. В. Формирование и рН-индуцированное разрушение слоя матрикского белка M1 вируса гриппа А. Диссертация на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук / Московский физико-технический институт. М., 2017. [Brevnov V. V. Formation and pH-induced destruction of the M1 matrix protein layer of the influenza A virus. Dissertatsiya na soiskaniye uchonoy stepeni kandidata fiziko-matematicheskikh nauk / Moskovskiy fiziko-tehnicheskiy institut. M., 2017.]
48. Сорокин Е. В. Эпитопное картирование молекулы гемагглютинина вирусов гриппа в ямагатской и викторианской эволюционных линий с использованием моноклональных антител. Диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук / Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева. СПб, 2021. [Sorokin Ye. V. Epitope mapping of the hemagglutinin molecule of influenza viruses in the Yamagata and Victorian evolutionary lines using monoclonal antibodies. Dissertatsiya na soiskaniye uchonoy stepeni kandidata biologicheskikh nauk / Nauchno-issledovatel'skiy institut grippa im. A. A. Smorodintseva. SPb, 2021.]
49. Shinya K., Ebina M., Yamada S., Ono M., Kasai N., Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway // Nature. 2006; 440 (7083): 435-436. DOI: 10.1038/440435a.
50. Zambon M. C. The pathogenesis of influenza in humans // Rev Med Virol. 2001; 11 (4): 227-241. DOI: 10.1002/rmv.319.
51. Baum L. G., Paulson J. C. The N2 neuraminidase of human influenza virus has acquired a substrate specificity complementary to the hemagglutinin receptor specificity // Virology. 1991; 180 (1): 10-15. DOI: 10.1016/0042-6822(91)90003-t.
52. Conenello G. M., Palese P. Influenza A virus PB1-F2: a small protein with a big punch // Cell Host Microbe. 2007; 2 (4): 207-209. DOI: 10.1016/j.chom.2007.09.010.
53. Lee P. H., Bird N., MacKenzie-Kludas C., Mansell A., Kedzierska K., Brown L., McAuley J. Induction of memory cytotoxic T cells to influenza A virus and subsequent viral clearance is not modulated by PB1-F2-dependent inflammasome activation // Immunol Cell Biol actions Search in PubMed Search in NLM Catalog Add to Search. 2016; 94 (5): 439-446. DOI: 10.1038/icb.2015.115.
54. Щелканов М. Ю., Попов А. Ф., Симакова А. И., Зенин И. В., Прошина Е. С., Кириллов И. М., Дмитриенко К. А., Шевчук Д. В. Патогенез гриппа: механизмы модуляции белками возбудителя // Журнал инфектологии. 2015; 7 (2): 31-46. [Shchelkanov M. Yu., Popov A. F., Simakova A. I., Zenin I. V., Proshina Ye. S., Kirillov I. M., Dmitriyenko K. A., Shevchuk D. V. Influenza pathogenesis: mechanisms of modulation by pathogen proteins // Zhurnal infektoligii. 2015; 7 (2): 31-46.]
55. Балмасова И. П., Малова Е. С., Сепиашвили Р. И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины // Вестник Российской университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018; 1 (22): 29-42. [Balmasova I. P., Malova Ye. S., Sepiashvili R. I. Viral-bacterial coinfections as a global problem of modern medicine. // Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina. 2018; 1 (22): 29-42.]
56. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Пашченков М. В. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммунотропных средств // Иммунология. 2020; 41 (2): 107-113. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-107-113. [Khaitov R. M., Pinegin B. V., Pashchenkov M. V. Epithelial cells of the respiratory tract as equal participants in innate immunity and potential targets for immunotropic drugs // Immunologiya. 2020; 41 (2): 107-113. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-107-113.]
- Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>
- Сведения об авторах:**
- Скрябина Анна Александровна**, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного 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; anna.skryabina.85@mail.ru
- Никифоров Владимир Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного 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; v.v.nikiforov@gmail.com
- Шахмardanov Murad Ziyadunovich**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного 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; v.v.nikiforov@gmail.com
- Шахмardanov Murad Ziyadunovich**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного 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; v.v.nikiforov@gmail.com
- 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; mur2025@rambler.ru
- Застрожин Михаил Сергеевич**, д.м.н., ведущий научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы; 109390, Россия, Москва, ул. Люблинская, 37/1; ассистент кафедры наркологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; mszastrozhin@gmail.com
- Information about the authors:**
- Anna A. Skryabina**, Assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Medical 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; anna.skryabina.85@mail.ru
- Vladimir V. Nikiforov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Medical 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; v.v.nikiforov@gmail.com
- Murad Z. Shakhmardanov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Medical 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; mur2025@rambler.ru
- Mikhail S. Zastrozhin**, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the State Budgetary Healthcare Institution Moscow Research and Practical Center of Addictions of the Department of Health of the City of Moscow; 37/1 Lublinskaya str., Moscow, 109390, Russia; Assistant of the Department of Narcology 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, p. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; mszastrozhin@gmail.com
- Поступила/Received** 07.10.2022  
**Принята в печать/Accepted** 07.10.2022

# Эффективность энтеросорбции при гастроинтестинальной аллергии у детей раннего возраста

Т. Г. Маланичева<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-7027-0319, [tgmal@mail.ru](mailto:tgmal@mail.ru)

Н. В. Зиатдинова<sup>1</sup>, [ziatdin@mail.ru](mailto:ziatdin@mail.ru)

З. Р. Шархымуллина<sup>2</sup>, [zulfyasn.66@mail.ru](mailto:zulfyasn.66@mail.ru)

В. А. Ольшанский<sup>3</sup>, [olshansky@enterosgel.ru](mailto:olshansky@enterosgel.ru)

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49

<sup>2</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан; 420138, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, 140

<sup>3</sup> Общество с ограниченной ответственностью «ТНК Силма»; 115573, Россия, Москва, ул. Шипиловская, д. 50, корп. 1, стр. 2

**Резюме.** Пищевая аллергия относится к числу наиболее распространенных аллергических заболеваний у детей. Аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста связано с воздействием генетических факторов и сенсибилизацией организма к пищевым аллергенам и прежде всего к белкам коровьего молока. Гастроинтестинальная аллергия занимает второе место среди патологии, связанной с пищевой аллергией. При гастроинтестинальной аллергии, вызванной пищевыми аллергенами, развивается аллергическое воспаление в желудочно-кишечном тракте. Повреждение слизистой оболочки сопровождается проникновением бактериального эндотоксина (липополисахарида) из просвета кишечника в кровоток, что приводит к нарушению процессов микроциркуляции в слизистой оболочке и развитию ее ишемии. Нарушаются процессы ее регенерации и усиливаются процессы повреждения. По этой причине детям с гастроинтестинальными симптомами аллергии показано назначение препаратов, оказывающих сорбционное и цитопротективное действие. Значительное улучшение морфофункционального состояния слизистой оболочки кишечника отмечается в результате применения энтеросорбента. Данное исследование показало эффективность кремнийорганического энтеросорбента у детей с гастроинтестинальной формой аллергии в возрасте от 2 месяцев до 1 года. Открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование проведено на базе Детской республиканской клинической больницы г. Казань. От родителей всех детей получено информированное согласие на включение в исследование. Под наблюдением находились 57 детей с гастроинтестинальными формами аллергии. Мальчики составили 52,6%, девочки – 47,4%. Появление симптомов гастроинтестинальной аллергии у детей связано с переводом на искусственное вскармливание адаптированными смесями на основе коровьего молока. Включение в состав комплексной противоаллергической терапии кремнийорганического энтеросорбента в возрастной дозировке приводит к положительному клиническому эффекту в 90% случаев с сокращением периода обострения в 1,5 раза на фоне снижения уровня общего IgE и специфических IgE к белкам коровьего молока и казеину. Кремнийорганический энтеросорбент может быть рекомендован детям грудного возраста с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии к белкам коровьего молока в комплексе с диетотерапией и антигистаминными препаратами.

**Ключевые слова:** адсорбент, гастроинтестинальная форма аллергии, энтеросорбент, энтеросорбция.

Для цитирования: Маланичева Т. Г., Зиатдинова Н. В., Шархымуллина З. Р., Ольшанский В. А. Эффективность энтеросорбции при гастроинтестинальной аллергии у детей раннего возраста // Лечящий Врач. 2022; 11 (25): 55-58. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.009

## Efficiency of enterosorption in gastrointestinal allergy in young children

Tatyana G. Malanicheva<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-7027-0319, [tgmal@mail.ru](mailto:tgmal@mail.ru)

Nelli V. Ziatdinova<sup>1</sup>, [ziatdin@mail.ru](mailto:ziatdin@mail.ru)

Zulfiya R. Sharkhymullina<sup>2</sup>, [zulfyasn.66@mail.ru](mailto:zulfyasn.66@mail.ru)

Valeriy A. Olshansky<sup>3</sup>, [olshansky@enterosgel.ru](mailto:olshansky@enterosgel.ru)

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> State Autonomous Healthcare Institution Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburg tract str., Kazan, 420138, Russia

<sup>3</sup> Limited Liability Company «TNK Silma»; 50, bldg. 1, p. 2 Shipilovskaya str., Moscow, 115573, Russia

**Abstract.** Food allergies are among the most common allergic diseases in children. Allergic damage to the gastrointestinal tract in young children is associated with the influence of genetic factors and sensitization of the body to food allergens, and primarily to cow's milk proteins. Gastrointestinal allergy ranks second among the pathologies associated with food allergies. With gastrointestinal allergies caused by food allergens, allergic inflammation develops in the gastrointestinal tract. Damage to the mucous membrane is accompanied by the penetration of bacterial endotoxin (lipopolysaccharide) from the intestinal lumen into the bloodstream, which leads to disruption of microcirculation processes in the mucous membrane and the development of its ischemia. The processes of its regeneration are disturbed and the processes of damage are intensified. For this reason, children with gastrointestinal symptoms of allergy are shown to prescribe drugs that have a sorption and cytoprotective effect. A significant improvement in the morphofunctional state of the intestinal mucosa is noted as a result of the use of the enterosorbent. This study showed the effectiveness of organosilicon enterosorbent in children with gastrointestinal allergy aged 2 months to 1 year. An open prospective randomized clinical trial was conducted at the Children's Republican Clinical Hospital in Kazan. Informed consent was obtained from the parents of all children for inclusion in the study. 57 children with gastrointestinal forms of allergy were under observation. Boys made up 52.6%, girls – 47.4%. The appearance of symptoms of gastrointestinal allergy in children is associated with the transfer to artificial feeding with adapted mixtures based on cow's milk. The inclusion of organosilicon enterosorbent in the complex antiallergic therapy at an age dosage leads to a positive clinical effect in 90% of cases with a 1.5-fold reduction in the exacerbation period against the background of a decrease in the level of total IgE and specific IgE to cow's milk proteins and casein. Silicone enterosorbent can be recommended for infants with gastrointestinal manifestations of food allergy to cow's milk proteins in combination with diet therapy and antihistamines.

**Keywords:** adsorbent, gastrointestinal form of allergy, enterosorbent, enterosorption.

**For citation:** Malanicheva T. G., Ziatdinova N. V., Sharkhymullina Z. R., Olshansky V. A. Efficiency of enterosorption in gastrointestinal allergy in young children // Lechaschi Vrach. 2022; 11 (25): 55-58. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.009

**П**ищевая аллергия (ПА) относится к числу самых распространенных аллергических заболеваний у детей раннего возраста [1, 2]. Гастроинтестинальная аллергия (ГИА) занимает второе место среди патологий, связанных с ПА. Аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей раннего возраста связано с воздействием генетических факторов и сенсибилизацией организма к пищевым аллергенам, прежде всего к белкам коровьего молока [3-5]. У детей раннего возраста чаще встречаются IgE-опосредованные реакции, клинически проявляющиеся гастроинтестинальными симптомами (тошнотой, обильными срыгиваниями, рвотой, болью в животе, диареей), которые вызваны приемом пищи и возникают непосредственно после употребления аллергена или в течение первых двух часов [6-8]. Среди проявлений ГИА, опосредованных клеточными реакциями, выделяют индуцированный пищей энтероколит, проктоколит, индуцированный пищевыми белками, и индуцированные пищей энтеропатии. Также возможно развитие смешанных IgE-опосредованных и клеточных реакций, проявляющихся в виде эозинофильного эзофагита (ЭоЕ), эозинофильного гастрита, гастроэнтерита и колита [9, 10]. В лечении ГИА важное место занимает гипоаллергенная диета. При грудном вскармливании из диеты корымящей матери исключаются все продукты, которые содержат белки коровьего молока, а также говядина. При искусственном вскармливании ребенку назначаются специализированные смеси на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот. Из медикаментозных средств при IgE-опосредованных реакциях показаны антигистаминные препараты, а при развитии эозинофильных поражений – топические или системные глюкокортикоиды (ГКС).

При ГИА, вызванной пищевыми аллергенами, имеет место развитие аллергического воспаления в ЖКТ. Повреждение слизистой оболочки (СО) сопровождается проникновением бактериального эндотоксина (липополисахарида, ЛПС) из кишечной полости в кровоток, что приводит к нарушению процессов микроциркуляции в СО и развитию ее ишемии [11, 12]. Нарушается регенерация, и усиливаются процессы повреждения СО [13]. Поэтому детям с гастроинтестинальными симптомами аллергии показано назначение препаратов, оказывающих сорбционное и цитопротекторное действие.

Значительное улучшение морфофункционального состояния СО кишечника отмечается в результате применения энтеросорбента Энтеросгель. Снижение уровня ЛПС в результате сорбции Энтеросгелем приводит к восстановлению процессов микроциркуляции в СО кишечника и восстановлению кишечного барьера [13, 14], в результате чего устанавливается физиологическая концентрация ЛПС в общем кровотоке.

Эффективность Энтеросгеля подтверждается как многочисленными постмаркетинговыми исследованиями, так и результатами применения в реальных условиях у детей раннего возраста и взрослых [15-17]. Прием Энтеросгеля рекомендован в Программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ 2019 г. [18].

Исходя из изложенного выше, исследование предпринималось с целью изучения эффективности лекарственного средства Энтеросгель в составе комплексной терапии детей раннего возраста с ГИА.

## **Материалы и методы исследования**

Открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование проведено на базе Детской республиканской клинической больницы Казани. От родителей всех детей получено информированное согласие на участие в исследовании.

Под наблюдением находились 57 детей с гастроинтестинальными формами аллергии в возрасте от 2 месяцев до 1 года. Мальчики составили 52,6%, девочки – 47,4%, дети до 6 месяцев – 59,6%, от 6 месяцев до 1 года – 40,4%. Появление симптомов ГИА у младенцев связано с переводом на искусственное вскармливание адаптированными смесями на основе коровьего молока. У наблюдавшихся детей выявлялись следующие симптомы ГИА: кишечные колики отмечались в 87,7% случаев, кишечная диспепсия (неустойчивый стул с примесью слизи, метеоризм) – в 78,9%, желудочная диспепсия (обильные срыгивания, рвота) – в 73,6%, колит с ректальными кровотечениями – в 12,2%. Сочетанные проявления ГИА и атопического дерматита отмечались у 56,1% обследованных детей.

Проводились сбор аллергологического анамнеза, полное клиническое обследование (с оценкой выраженности гастроинтестинальных и кожных симптомов ПА), общий анализ

крови и мочи, анализ кала на яйца гельминтов и цисты простейших, определение общего IgE в сыворотке крови (методом иммуноферментного анализа, ИФА), а также специфические аллергологические методы исследования – выявление аллергенспецифических IgE к белкам коровьего молока и казеину.

Для оценки эффективности терапии дети с ГИА были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 30 детей, получающих в составе комплексной терапии препарат Энтеросгель (полиметилсиликсана полигидрат). Препарат назначался в возрастной дозе: по 1 чайной ложке 3 раза в день (15 г) в форме пасты внутрь за 1-2 часа до или после еды или приема других лекарств. В группу сравнения вошли 27 детей с ГИА, которые получали традиционную терапию без добавления в состав лечения лекарственного средства Энтеросгель. Традиционная терапия включала замену смесей на основе коровьего молока на специализированные продукты на основе высокогидролизованного молочного белка. Назначение антигистаминных препаратов в сравниваемых группах не различалось. Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести течения заболевания.

Оценку эффективности проводимой терапии осуществляли на основе динамики клинических симптомов заболевания, а также снижения уровня общего IgE и специфических IgE к белкам коровьего молока и казеину.

Клиническую эффективность диетотерапии в комплексном лечении гастроинтестинальных форм пищевой аллергии оценивали на основе общего терапевтического эффекта (ОТЭ) и индивидуального терапевтического эффекта (ИТЭ). При высоком ИТЭ наступление ремиссии происходило через 7-10 дней от начала лечения, при среднем ИТЭ ремиссия отмечалась через 11-14 дней. ОТЭ оценивали по проценту больных, показавших положительный ИТЭ от лечения.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета программ Statistica 10 (StatSoft, США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Проводили расчет среднего арифметического (M) и средних ошибок средней арифметической (m). Сравнение двух независимых выборок проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали значения, соответствующие  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ данных показал (табл. 1), что у детей с гастроинтестинальной формой ПА в основной группе ОТЭ был в 1,2 раза выше, чем в группе сравнения, и составил 90,0% и 74,0% соответственно,  $p < 0,05$ . При этом высокий ИТЭ отмечался в 53,3% случаев, что в 1,6 раза выше, чем в группе сравнения

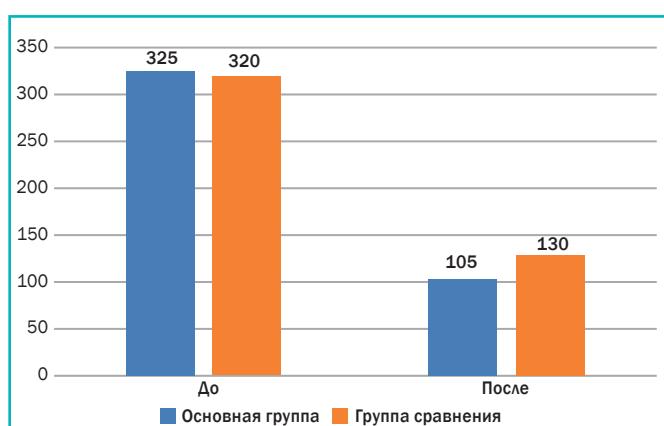


Рис. Динамика уровня общего IgE при ГИА у детей в сравниваемых группах [составлено авторами] / Dynamics of the level of total IgE in gastrointestinal allergy in children in the compared groups [compiled by the authors]

(33,3%),  $p < 0,05$ . Тогда как низкий ИТЭ встречался, наоборот, в 2,6 раза чаще в группе сравнения,  $p < 0,05$ . У 84,0% больных с гастроинтестинальной формой аллергии в основной группе с первых дней от начала лечения уменьшились кишечные колики, улучшился характер стула, исчезали проявления метеоризма и желудочной диспепсии (срыгивания, рвота), а к  $10 \pm 2,3$  дня отмечалось наступление клинической ремиссии заболевания, тогда как в группе сравнения – к  $15 \pm 2,8$  дня. Таким образом, в основной группе детей период обострения сократился в 1,5 раза в сопоставлении с группой сравнения.

В основной группе детей, которые имели сочетанные проявления ГИА и атопического дерматита, с первых дней от начала лечения отмечалась положительная динамика со стороны кожного процесса, что проявилось в уменьшении площади поражения кожных покровов в 1,7 раза, улучшении объективных симптомов на коже, снижении интенсивности зуда и улучшении качества сна. У 75,0% детей основной группы в среднем через 9-15 дней отмечалось полное исчезновение воспалительных элементов на коже (гиперемии, высыпаний, расчесов, шелушения и мокнущия). У части детей сохранилась только сухость кожи. Средняя продолжительность обострения составила 12 дней, а в группе сравнения – 16 дней.

При оценке результатов аллергологического обследования у 92,9% детей с ГИА выявлено повышение в сыворотке крови

Таблица 1  
Оценка клинической эффективности ГИА у детей в зависимости от вида терапии [таблица составлена авторами] / Evaluation of clinical efficacy in gastrointestinal allergy in children depending on the type of therapy [table compiled by the authors]

Группы	ИТЭ высокий	ИТЭ средний	ОТЭ	Низкий ИТЭ	Средняя длительность обострения
Основная (n = 30)	53,3%*	36,7%	90,0%*	10,0%*	$10 \pm 2,3$ дня*
Сравнения (n = 27)	33,3%	40,7%	74,0%	26,0%	$15 \pm 2,8$ дня

Примечание. \* Достоверность различий  $p < 0,05$  между сравниваемыми группами.

Таблица 2  
Динамика показателей специфических IgE (МЕ/мл) в сыворотке крови у детей с ГИА в сравниваемых группах [таблица составлена авторами] / Dynamics of indicators of specific IgE (IU/ml) in the blood serum of children with gastrointestinal allergy in the compared groups [table compiled by the authors]

Специфические IgE	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Молоко коровье, IgE (F2)	$6,8 \pm 2,2$	$2,9 \pm 1,5^*$	$7,2 \pm 2,4$	$4,5 \pm 1,9$
Казеин, IgE (F78)	$5,4 \pm 1,8$	$2,2 \pm 0,9^*$	$5,9 \pm 2,0$	$3,9 \pm 1,1$

Примечание. \* Достоверность различий  $p < 0,05$  между сравниваемыми группами.

уровня общего IgE, а его средние значения составили 320 МЕ/мл в основной группе и 325 МЕ/мл – в группе сравнения. После проведенного лечения уровень общего IgE снизился в 3,0 раза и составил 105 МЕ/мл в основной группе и в 2,5 раза в группе сравнения – до 130 МЕ/мл,  $p < 0,05$ . (рис.)

У 92,9% наблюдаемых детей было выявлено повышение в сыворотке крови аллергенспецифических IgE-антител к белкам коровьего молока и казеину. Оценка динамики показателей специфических IgE через 2 месяца после лечения показала (табл. 2), что уровень сенсибилизации к белкам коровьего молока снизился в основной группе в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), а к казеину – в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), тогда как в группе сравнения – в 1,6 и 1,5 раза соответственно,  $p > 0,05$ .

Таким образом, у детей раннего возраста с гастроинтестинальными формами аллергии включение в состав комплексной противоаллергической терапии препарата Энтеросгель в возрастной дозе приводит к положительному клиническому эффекту в 90% случаев с сокращением периода обострения в 1,5 раза на фоне снижения уровня общего IgE и специфических IgE к белкам коровьего молока и казеину. Препарат Энтеросгель может быть рекомендован для детей грудного возраста с гастроинтестинальными проявлениями ПА к белкам коровьего молока в комплексе с диетотерапией и антигистаминными препаратами. ■

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

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

**Литература/References**

1. Лечение аллергических заболеваний у детей / Под ред. И. И. Балаболкина. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. С. 315–349. [Treatment of allergic diseases in children / Pod red. I. I. Balabolkina. M.: OOO «Meditinskoye informatsionnoye agentstvo», 2008. p. 315–349]
2. Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Вишнева Е. А., Ерешко О. А., Гордеева И. Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей // Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (3): 202–212. [Makarova S. G., Namazova-Baranova L. S., Vishnova Ye. A., Yereshko O. A., Gordeeva I. G. Gastrointestinal food allergy in children // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2017; 16 (3): 202–212]
3. Prescott S., Allen K. J. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic // Pediatr Allergy Immunol. 2011; 22 (2): 155–160.
4. Fiocchi A., Brozek J., Schunemann H., et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines // Pediatr Allergy Immunol. 2010; 21.
5. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 55 (2): 221–229.
6. Werfel T., Asero R., Ballmer-Weber B. K., et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens // Allergy. 2015; 70 (9): 1079–1090.
7. Price A., Ramachandran S., Smith G. P., et al. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome) // Dermatitis. 2015; 26 (2): 78–88.
8. Worm M., Jappe U., Kleine-Tebbe J., et al. Food allergies resulting from immunological cross-reactivity with inhalant allergens // Allergologie. 2014; 37 (5): 170–189.
9. Canonica G. W., Ansotegui I. J., Pawankar R., et al. A WAO/ARIA/GALEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics // World Allergy Organ J. 2013; 6 (1): 1.
10. Furuta G. T., Katzka D. A. Eosinophilic Esophagitis // N Engl J Med. 2015; 373 (17): 1640–1648.
11. Таболин В. А., Яковлев М. Ю., Ильина А. Я., Лиходед В. Г., Лазарева С. И. Патогенетические механизмы и клинические аспекты действия термостабильного эндотоксина кишечной микрофлоры (обзор литературы) // РМЖ. Педиатрия. 2003; 3: 126. [Tabolin V. A., Yakovlev M. Yu., Il'ina A. Ya., Likhoded V. G., Lazareva S. I. Pathogenetic mechanisms and clinical aspects of the action of thermostable endotoxin of the intestinal microflora (literature review) // RMJ. Pediatriya. 2003; 3: 126]
12. Яковлев М. Ю. Системная эндотоксикемия. М.: Нauka, 2021. 184 с. ISBN 978-5-02-040858-6. [Yakovlev M. Yu. Systemic endotoxinemia. M.: Nauka, 2021. 184 s. ISBN 978-5-02-040858-6.]
13. Пасечко Н. В. Морфологія тонкої кишки при опіковій хворобі та її корекція ентеросорбентами. Докторська дисертація за спеціальністю 14.03.09 – гістологія, цитологія, ембріологія. Київ, 1995. [Pasechko N. V. morphology of the small intestine in burn disease and its correction with enterosorbents. Doctoral dissertation in the specialty 14.03.09-Histology, Cytology, Embryology. Kiev, 1995.]
14. Черникова Е. А., Аніховська І. А., Гатаулін Ю. К., Закирова Д. З., Іванов В. Б., Савельєв А. А., Яковлев М. Ю. Ентеросорбція як важливе засідство устріння хронічної эндотоксінової агресії // Фізіологія людини. 2007; 3 (33): 135–136. [Chernikova Ye. A., Anikhovskaya I. A., Gataullin Yu. K., Zakirova D. Z., Ivanov V. B., Savel'yev A. A., Yakovlev M. Yu. Enterosorption as an important means of eliminating chronic endotoxin aggression // Fiziologiya cheloveka. 2007; 3 (33): 135–136.]
15. Маланичева Т. Г., Закирова А. М., Сулейманова З. Я. Ефективність єнтеросорбції у дітей з бронхіальною астмою, протекаючою в умовах эндотоксініемії. Казанський державний медичний університет // Фарматека. 2017; 1: 46–49. [Malanicheva T. G., Zakirova A. M., Suleymanova Z. Ya. Efficiency of enterosorption in children with bronchial asthma occurring under conditions of endotoxemia. Kazan State Medical University // Farmateka. 2017; 1: 46–49.]
16. Шамов Б. А., Маланичева Т. Г. Корекція системної эндотоксініемії у дітей з атопічним дерматитом // Лечачий Врач. 2011; 4. [Shamov B. A., Malanicheva T. G. Correction of systemic endotoxinemia in children with atopic dermatitis // The Lechaschi Vrach Journal. 2011; 4.]
17. Хованов А. В. Современная єнтеросорбція в профілактиці і ліченні алергіческих захворювань // Современная медицина. 2021; 1 (20). [Khovanov A. V. Modern enterosorption in the prevention and treatment of allergic diseases // Sovremennaya meditsina. 2021; 1 (20).]
18. МЗ РФ Методические рекомендации. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. 2019. [Ministry of Health of the Russian Federation Guidelines. The program for optimizing the feeding of children in the first year of life in the Russian Federation. 2019.]

**Сведения об авторах:**

**Маланичева Татьяна Геннадьевна**, д.м.н, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; tgmal@mail.ru

**Зиатдинова Нелли Валентиновна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; ziatdin@mail.ru

**Шархымуллина Зульфия Раисовна**, педиатр Государственного автономного учреждения здравоохранения Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан; 420138, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, 140; zulfiya.sn.66@mail.ru  
**Ольшанский Валерий Андреевич**, руководитель научного сектора медицинского отдела Общества с ограниченной ответственностью «ТНК Силма»; 115573, Россия, Москва, ул. Шипиловская, д. 50, корп. 1, стр. 2; olshansky@enterosgel.ru

**Information about the authors:**

**Tatyana G. Malanicheva**, Dr. of Sci (Med), Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics with a course of children's diseases of the medical Faculty 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; tgmal@mail.ru

**Nelli V. Ziatdinova**, MD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics with a course of children's diseases of the medical Faculty 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; ziatdin@mail.ru

**Zulfiya R. Sharkhymullina**, Pediatrician of the State Autonomous Healthcare Institution Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburg tract str., Kazan, 420138, Russia; zulfiya.sn.66@mail.ru

**Valeriy A. Olshansky**, Head of the Scientific Sector of the Medical Department at the Limited Liability Company «TNK Silma»; 50, bldg. 1, p. 2 Shipilovskaya str., Moscow, 115573, Russia; olshansky@enterosgel.ru

**Поступила/Received** 19.10.2022

**Принята в печать/Accepted** 21.10.2022



Enterosgel®

**ЭНТЕРОСГЕЛЬ**  
Энтеросорбирующее средство

# ЭНТЕРОСГЕЛЬ – энтеросорбент №1 \*

ПОЛИМЕТИЛСИЛОКСАНА ПОЛИГИДРАТ

Для дезинтоксикации при вирусной  
инфекции у взрослых и детей.

Временные методические рекомендации  
по лечению нового коронавируса **COVID-19**

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации 2020

\*по данным розничного аудита DSM Group, 2020

Энтеросгель®

Паста для приема внутрь, 225 г.  
Рег. № Р N003719/02



Горячая линия

+ 7 495 646 14 33

[www.enterosgel.ru](http://www.enterosgel.ru)

г. Москва, ул. Шипиловская, д. 50, корп. 1, стр. 2  
ООО «ТНК СИЛМА»



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО  
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

РЕКЛАМА

## Ребенок с кашлем на приеме у педиатра

Э. Э. Локшина<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-6006-7846, elokshina@yandex.ru

О. В. Зайцева<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0003-3426-3426, olga6505963@yandex.ru

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

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, 1/3

**Резюме.** Статья посвящена проблеме кашля в детском возрасте. Кашель у детей является одним из наиболее частых поводов для обращения к врачу. Выделяют физиологический и патологический кашель. При патологическом кашле у детей существенно ухудшается качество жизни. Учитывая большое разнообразие причин кашля, диагностический поиск врача может быть непростым. Приведены опасные сигналы (красные флаги), сопровождающие кашель, на которые должны обращать внимание родители, чтобы своевременно обратиться к врачу. Рассмотрены современные возможности выявления причин кашля педиатром, в том числе необходимость проведения тщательного анализа анамнестических данных, особенно при хроническом кашле, и оценки разных характеристик кашля (частота, тембр, ритм, интенсивность, время появления, длительность, продуктивность, при наличии мокроты – ее характер и т. д.) для сужения диагностического поиска, в зависимости от характера кашля следует дифференцированно назначать лабораторные и инструментальные методы исследования. В статье приводятся наиболее частые причины кашля у детей, описаны особенности кашля при разных нозологических формах, острых респираторных инфекциях, в том числе актуальных вариантах новой коронавирусной инфекции. Рассмотрены диагностические и терапевтические возможности в педиатрической практике. Одним из перспективных направлений терапии кашля при острых респираторных инфекциях является применение инновационных комплексных средств, сочетающих растительные компоненты и витамины, способные воздействовать на различные патогенетические механизмы воспаления и кашля. К таким средствам относится сироп с алтеем и подорожником, который облегчает сухой, влажный и приступы ночного кашля у детей. Витамин С, флавоноиды и растительные компоненты (алтея, подорожника, ромашка, тимьяна), входящие в его состав, оказывают обезболивающее, противовоспалительное, успокаивающее и иммуномодулирующее действие.

**Ключевые слова:** кашель, дети, диагностика, лечение, острые респираторные инфекции, фитопрепараты, витамин С, флавоноиды, биологически активная добавка, стик.

Для цитирования: Локшина Э. Э., Зайцева О. В. Ребенок с кашлем на приеме у педиатра // Лечащий Врач. 2022; 11 (25): 60-65.

DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.010

## A child with a cough at a pediatrician's appointment

Evelina E. Lokshina<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-6006-7846, elokshina@yandex.ru

Olga V. Zaytseva<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0003-3426-3426, olga6505963@yandex.ru

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

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir of the Department of Healthcare of the City of Moscow; 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya str., Moscow, 107014, Russia

**Abstract.** The article is devoted to the problem of cough in childhood. Cough in children is one of the most common reasons for visiting a doctor. There are physiological and pathological cough. With pathological cough in children, it significantly worsens the quality of life. Given the wide variety of causes of cough, finding a doctor can be difficult to diagnose. Dangerous signals/«red flags» accompanying a cough are given, which parents should pay attention to in order to seek medical advice in a timely manner. The modern capabilities of a pediatrician to identify the causes of cough are considered, including the need to conduct a thorough analysis of medical history, especially in chronic cough, the importance of assessing various characteristics of cough (frequency, timbre, rhythm, intensity, time of occurrence, duration, productivity, in the presence of the nature of sputum, etc.) to narrow the diagnostic search, depending on the nature of the cough, differentially prescribe laboratory and instrumental research methods. The article presents the most common causes of cough in children, describes the features of cough in various nosological forms of acute respiratory infections, including current variants of SARS-CoV-2. Diagnostic and therapeutic possibilities in pediatric practice are considered. One of the promising areas of cough therapy in acute respiratory infections is the use of innovative complex agents that combine plant components and vitamins that can affect various pathogenetic mechanisms of inflammation and cough. Syrup with althaea and plantain improving dry and productive cough as well coughing at night is recommended. Vitamin C, althaea, plantain, chamomile, and thyme provide analgesic, anti-inflammatory, sedative, and mild immunomodulatory effects.

**Keywords:** cough, children, diagnosis, treatment, acute respiratory infections, herbal medicines, vitamin C, flavonoids, dietary supplement, stick.

**For citation:** Lokshina E. E., Zaytseva O. V. A child with a cough at a pediatrician's appointment // Lechaschi Vrach. 2022; 11 (25): 60-65.  
**DOI:** 10.51793/OS.2022.25.11.010

**К**ашель у детей – одна из наиболее частых жалоб родителей и/или детей, по поводу которой они обращаются к врачам разных специальностей, однако сначала с этой проблемой приходят к педиатру. Кашель может существенно ухудшать качество жизни ребенка, поэтому необходимо точно понимать, что привело к его развитию, является ли он поводом для беспокойства, и если да, то какие диагностические и терапевтические возможности существуют в условиях реальной клинической практики. При этом родители должны знать опасные симптомы (красные флаги), сопровождающие кашель, понимать, когда необходима срочная консультация врача.

Кашель может быть физиологическим или патологическим. При физиологическом кашлевые толчки приводят к удалению скопления слизи из гортани и бронхов и обычно не причиняют дискомфорта. В этой ситуации мы говорим о нормальной реакции в ответ на любое раздражение или воспаление в дыхательных путях или на препятствие, нарушающее их проходимость. При патологическом варианте кашля наблюдается существенное ухудшение самочувствия ребенка, при этом кашель настолько сильный, изнуряющий и мучительный, что может сопровождаться рвотой, слабостью и даже кратковременной потерей сознания [1]. При навязчивом упорном кашле у детей также возможны нарушения сна, повышенное потоотделение, недержание мочи, снижение аппетита, появление головной боли, признаков психоэмоциональной лабильности, боли в грудной клетке и животе. Длительный кашель повышает внутрибрюшное давление и способствует формированию диафрагмальной и увеличению паховых грыж. Таким образом, при патологическом характере кашель не выполняет защитную функцию, поэтому перед педиатром стоит задача оценить характер кашля и выяснить причину его появления, чтобы помочь ребенку и улучшить его состояние.

Кашель является одним из ведущих симптомов острых и хронических заболеваний органов дыхания, но может появиться и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и некоторых других состояниях. Формирование кашлевого рефлекса контролируется корой головного мозга, поэтому кашель может быть подавлен или вызван произвольно раздражением рецепторов, расположенных вне органов дыхания. В осуществлении кашлевого рефлекса участвуют кашлевые рецепторы, расположенные в разных отделах (гортань, трахея, бронхи, плевра, слуховой проход, придаточные пазухи носа, глотка, перикард, диафрагма, желудок), афферентные нервы, кашлевой центр в продолговатом мозге, эфферентные нервы и дыхательная мускулатура. С помощью афферентных волокон осуществляется воздействие на кашлевой центр в продолговатом мозге, а от него через эфферентные волокна происходит сокращение мускулатуры, иннервируемой гортанным, диафрагмальным и спинномозговым нервами. При этом создается повышенное внутригрудное давление за счет сокращения мышц диафрагмы, грудной стенки и брюшной полости, а при открытии голосовой щели возникает воздушный форсированный поток и появляется кашель [2, 3].

К наиболее частым раздражителям кашлевых рецепторов можно отнести изменения во вдыхаемом воздухе (колебания температуры и влажности), поллютанты и ирританты, изменение количества и качества бронхиального секрета, назальную слизь, различные аллергены, воспаление, инородное тело, опухоль, гипервентиляцию, гастроэзофагеальный рефлюкс и применение различных лекарственных средств [4, 5].

Таким образом, кашель рассматривается как мультидисциплинарная проблема в связи с огромным разнообразием его причин. Кроме того, существуют определенные трудности при проведении диагностики и верификации диагноза у детей разного возраста и сложности в подборе оптимальной терапии.

Существует огромное количество характеристик кашля, однако наиболее распространено разделение на сухой (непродуктивный) и влажный (продуктивный) в зависимости от количества и качества образующейся в дыхательных путях мокроты.

Для оценки кашля и определения причин его возникновения необходимо ориентироваться на данные анамнеза, полученные от родителей и ребенка. При сборе анамнеза необходимо уточнить информацию о длительности, тембре, характере (непродуктивный, продуктивный), ритме и времени появления кашля (утренний, дневной, вечерний, ночной), характере и цвете мокроты, возможной связи кашля с началом острой респираторной инфекции (ОРИ), наличии дистантных свистящих хрипов и одышки, выделений из носа и гастроэнтерологических симптомов (изжога, отрыжка).

По длительности у детей выделяют острый (до четырех недель) и хронический (более четырех недель) кашель. У взрослых хроническим считают кашель более 8 недель [6]. Острый кашель обычно вызван ОРИ вирусной или бактериальной этиологии: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), грипп, COVID-19, острый бронхит, острый бронхиолит, острый риносинусит, острый аденоидит, пневмония. В числе других причин – аспирация инородного тела, обострение бронхиальной астмы, коклюш, острый отит, плеврит, серные пробки и другие. Внезапное начало кашля у здорового дошкольника может указывать на аспирацию инородного тела и требует проведения бронхоскопии. Рентгенография грудной клетки и спирометрия у детей старше 5–6 лет также имеют важное значение.

Понятие «хронический кашель» не является диагнозом, а лишь отражает длительность его сохранения и рассматривается как один из симптомов определенного заболевания. При хроническом кашле у детей необходимо проведение тщательного анализа анамнестических данных и дополнительного обследования для выявления возможных причин кашля. К наиболее частым причинам хронического кашля у детей относятся затяжной бактериальный бронхит, бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и синдром постназального затекания (кашлевой синдром верхних дыхательных путей).

Для затяжного бактериального бронхита характерны:

- непрерывный (более четырех недель) влажный, или продуктивный, кашель;
- отсутствие симптомов или признаков, указывающих на другие причины такого кашля;
- улучшение, наступающее после 2-4-недельного курса перорального антибактериального препарата.

Установлено, что затяжной бактериальный бронхит у детей может быть предшественником бронхоэктазов [7, 8]. В настоящее время в российской рабочей классификации заболеваний бронхолегочной системы нет такой нозологии, как затяжной бактериальный бронхит, из существующих понятий наиболее соответствуют ему рецидивирующий и хронический бронхиты [9].

Бронхиальную астму необходимо исключать при наличии длительного сухого или малопродуктивного, навязчивого кашля, при котором отделяется скудная вязкая мокрота. В план обследования таких детей необходимо включать оценку:

- анамнеза заболевания как минимум за последние 3-4 месяца;
- данных о наличии атопических заболеваний у ребенка и членов семьи;
- результатов физикального осмотра с выявлением типичного симптомокомплекса бронхиальной обструкции;
- результатов клинического анализа крови, спирометрии (у детей старше 5-6 лет), бронходилатационного теста для определения степени обратимости обструкции под влиянием бронхолитиков, аллергологического обследования (уровень общего и специфических IgE, кожные пробы);
- результатов пробного лечения [10].

При подозрении на ГЭРБ необходимо проведение фиброзэзофагогастроудоценоскопии, рентгенологического исследования, при подтверждении – назначение диеты, постуральной и медикаментозной антирефлюксной терапии. Хотя ГЭРБ в основном проявляется пищеводными симптомами, такими как изжога и отрыжка, она может сопровождаться и внепищеводными проявлениями, такими как хронический кашель, астма, ларингит [11]. При этом кашель усиливается в положении лежа или при наклонах, особенно после еды, отчетливо прослеживается связь с перееданием, может сопровождаться изжогой, причем кашель может уменьшаться на фоне антирефлюксной терапии.

У трети пациентов хронический кашель связан с синдромом постназального затекания, для которого характерно стекание слизи или экссудата по задней стенке глотки, в результате возникает сухой кашель, который наблюдается в основном ночью и утром и носит затяжной характер [12, 13].

При подозрении на конкретную причину хронического кашля необходимы дальнейшие исследования. При отсутствии специфических признаков и нормальных результатах рентгенографии органов грудной клетки и спирометрии необходимо наблюдение в течение четырех недель.

Иногда отдельно выделяют так называемый постинфекционный кашель, который может сохраняться длительное время, в течение 3-8 недель от начала заболевания, и чаще всего связан с недавно перенесенной вирусной инфекцией. В период продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) интерес к проблеме постинфекционного кашля снова вырос в связи с появлением так называемого постковидного синдрома. Для него характерны признаки и симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19, делятся больше 12 недель и не могут быть объяснены другими причинами [14, 15]. Жалобы при постковидном

синдроме крайне разнообразны, однако одним из характерных симптомов является кашель, который, по данным различных авторов, может отмечаться у 18-43% пациентов [16, 17], длиться недели и месяцы и при этом не коррелировать с тяжестью течения НКИ в острый период заболевания [18]. Появление кашля во время НКИ может быть результатом повреждения эпителиальных клеток вирусом *SARS-CoV-2*, что приводит к высвобождению провоспалительных аутакоидов, нейротропинов, цитокинов и аларминов (например, АТФ), которые могут вызывать кашель или повышать чувствительность слизистой оболочки дыхательных путей к раздражителям. Такие изменения приводят к усилению кашлевого рефлекса и могут стать причиной длительно сохраняющегося сухого кашля после перенесенной вирусной инфекции [19]. Большинство исследователей считают постковидный кашель постинфекционным, однако необходимо продолжать изучение его природы.

В своей ежедневной клинической практике педиатр чаще всего сталкивается с кашлем вследствие ОРИ. Частым ОРИ способствуют:

- анатомо-физиологические особенности ребенка;
- неблагоприятное анте- и (или) постнатальное развитие;
- несовершенство и особенности формирования иммунной системы в разные возрастные периоды;
- этиологическое разнообразие инфекционных агентов;
- развитие устойчивости микроорганизмов к лекарственным препаратам;
- нерациональное питание;
- воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды;
- различные социальные факторы (посещение образовательных учреждений, большое число членов семьи, курение родителей, стресс, низкий экономический статус и многие другие).

Подавляющее большинство ОРИ имеют вирусную этиологию. Спектр возбудителей ОРВИ крайне разнообразен: РНК-содержащие вирусы семейства *Orthomyxoviridae* родов *Influenza virus*, семейства *Coronaviridae*, рода *Alphacoronavirus* (*AlphaCoV 1*) – *Duvinacovirus* (*HCoV*), семейства *Paramyxoviridae*, рода *Rubulavirus* (*HPIV-2, 4*), рода *Respirovirus* (*HPIV-1, 3* – вирусы парагриппа человека), рода *Pneumovirus* (*HRSV* – респираторно-синцитиальный вирус человека), рода *Metapneumovirus* (*HMPV* – метапневмовирус человека), семейства *Picornaviridae*, рода *Enterovirus* (*HEV-D* – энтеровирус D человека, прежде – *HRV*, риновирус человека) и ДНК-содержащие вирусы семейства *Parvoviridae*, рода *Bocavirus* (*HBV* – бокавирус человека) и семейства *Adenoviridae*, рода *Mastadenovirus* [20]. Отдельно необходимо упомянуть других представителей семейства *Coronaviridae*, рода *Betacoronavirus*: *Merbecovirus* (*MERS-CoV*) – возбудитель ближневосточного респираторного синдрома и *Sarbecovirus* (*SARS-CoV-2*), активное распространение которого с декабря 2019 г. привело к развитию пандемии НКИ. Таким образом, одновременно в сезон циркулируют более 200 генетических групп из 6 семейств и 10 родов, которые с трудом различаются по клинической картине, идентификация их возможна лишь при проведении лабораторной диагностики. При этом продолжение циркуляции *SARS-CoV-2* на этом фоне определяет сложность выявления истинных этиологических факторов любой сезонной эпидемической вспышки с поражением респираторного тракта [21].

Действительно, ОРВИ дают сходную клиническую симптоматику, однако иногда в зависимости от этиологии можно выделить характерные особенности кашля, что позволит определиться с тактикой ведения пациента:

- лающий кашель встречается при ларингите, в том числе обструктивном, ларинготрахеите, папилломатозе;
- приступообразный кашель характерен для коклюша, паракоклюша, трахеобронхита, микоплазменной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции;
- внезапное появление приступообразного кашля, который не сопровождается репризами и катаральными симптомами, требует исключения аспирации инородного тела;
- длительный сухой кашель, так называемый кашель «стаккато» – отрывистый, звонкий, следующий приступами, но без реприз – может наблюдаться при хламидийной инфекции;
- болезненный кашель может быть при плеврите или плевропневмонии;
- если кашель исчезает после откашливания, то необходимо исключать острый бронхит или пневмонию;
- при наличии спастического надсадного кашля необходимо подумать о синдроме бронхиальной обструкции, в том числе о бронхиальной астме;
- если ребенок в вашем присутствии демонстрирует сухой, с металлическим оттенком, интенсивный по частоте кашель (5-6 раз в минуту), а во сне или при разговоре кашель исчезает, необходимо исключать психогенный характер кашля.

В зависимости от уровня поражения при ОРВИ можно выявлять характерные симптомы. При назофарингите у детей будут жалобы на заложенность носа, ринорею, жжение и сухость в носоглотке, а также скопление слизистого отделяемого, которое при стекании по задней стенке глотки вызывает продуктивный кашель. При ларингите и ларинготрахеите у ребенка появляется осиплость голоса, грубый лающий кашель, при обструктивном ларингите присоединяются признаки дыхательной недостаточности за счет стеноза гортани. При трахеите кашель сухой, навязчивый. При фарингите при осмотре выявляют гиперемию, отечность и зернистость задней стенки глотки, при этом по ней может стекать небольшое количество слизи, что проявляется непродуктивным, частым, навязчивым кашлем. Этот симптом порой вызывает особое беспокойство родителей, доставляет неприятные ощущения ребенку, так как такой кашель может быть очень частым.

Родители должны знать так называемые красные флаги – опасные знаки, которые сопровождают кашель и при выявлении которых необходимо срочно обратиться за медицинской помощью: прогрессирующее ухудшение самочувствия, отсутствие улучшения в течение 7 дней, наличие лихорадки более 5 дней, возникновение затрудненного дыхания, изменений голоса (осиплость, афония), посторонних шумов при дыхании, боли в грудной клетке, кровохарканья, срыгивания или рвоты на фоне кашля.

Выбор терапевтической тактики во многом зависит от причины кашля. При ОРИ, с которыми мы сталкиваемся чаще, чем с другими причинами кашля, существуют определенные закономерности в назначении мукоактивных или противокашлевых средств.

При остром назофарингите прежде всего рекомендованы туалет носа как наиболее эффективный метод купирования кашля, так как он чаще всего обусловлен раздражением гортани стекающим секретом, а также проведение элиминационно-ирригационной терапии, теплее питье в умеренном количестве и использование у детей старше 6 лет леденцов или пастилок, содержащих антисептики [12]. Кроме того, в комнате, где находится ребенок с ОРИ, нужно обеспечить необходимую влажность воздуха, особенно в высокий отопительный сезон.

Лечение кашля показано в тех случаях, когда он существенно нарушает самочувствие и состояние больного. Основные направления терапии кашля при ОРИ – это мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов, восстановлению адекватного мукоцилиарного клиренса, противовоспалительной, при необходимости бронхолитической терапии.

Одним из направлений муколитической и отхаркивающей терапии является применение комбинированных средств, комплексно воздействующих на различные механизмы воспаления и кашля. Кроме того, снова возрастает интерес к средствам растительного происхождения, но уже с учетом возможностей современных технологий. Сочетание различных лекарственных компонентов в одном препарате может более эффективно улучшать мукоцилиарный клиренс благодаря их синергизму, быстрее избавлять от комплекса патологических симптомов, а также позволяет уменьшить количество применяемых препаратов, таким образом снизить полипрагмазию и риск побочных эффектов, а одновременно повысить комплаентность терапии [22]. К преимуществам использования средств на основе лекарственных растений можно отнести большой терапевтический диапазон фитопрепаратов и хорошую переносимость, что является надежной предпосылкой для их использования в детском возрасте. Благодаря комплексу родственных организмов биологически активных соединений лекарственные растения и фитопрепараты более естественно включаются в обменные процессы. При ОРИ с кашлем у детей в первые дни болезни целесообразно использование препаратов, влияющих одновременно на несколько компонентов патологического процесса [23].

К таким средствам относится Кидз (Kidz) сироп с алтеем и подорожником, в состав которого входят экстракты корней алтея, листьев подорожника, цветки ромашки, тимьяна и аскорбиновая кислота (витамин С). В растениях содержится и большое количество флавоноидов (витамин Р, рутин). Применяется у детей с трех лет, обладает приятными органолептическими свойствами.

Экстракт корней алтея способствует уменьшению кашля, улучшает отхождение мокроты, обладает обволакивающим и противовоспалительным эффектом, снижает вязкость бронхиального секрета, улучшает мукоцилиарный транспорт. Экстракт листьев подорожника оказывает вяжущее, антимикробное, смягчающее, противовоспалительное действие, активизирует работу бронхов, усиливает секрецию слизи, вызывая разжижение мокроты.

Экстракт травы тимьяна позволяет снизить частоту приступов кашля и его интенсивность, усилить секреторную активность желез слизистой оболочки дыхательных путей, проявляет антимикробную активность. Экстракты цветков ромашки и мяты оказывают антисептическое, противовоспалительное и болеутоляющее действие. Витамин С повышает сопротивляемость инфекциям, ускоряет восстановление после болезни, усиливает репаративные процессы, является мощным антиоксидантом. Флавоноиды способствуют уменьшению проницаемости капилляров и снимают отек.

Кидз (Kidz) сироп с алтеем и подорожником выпускается в инновационной форме – стиках с разовой порцией сиропа (10 мл), что очень удобно, так как его легко принимать в любом месте, не требуется запивание, при этом минимизирована возможность передозировки данного сиропа.

Таким образом, Кидз (Kidz) сироп с алтеем и подорожником – уникальное сочетание растительных экстрактов,

способствующих уменьшению кашля (как сухого, так и влажного), и витамина С, который помогает повысить иммунную сопротивляемость организма и может применяться у детей с трех лет с любым кашлем на фоне ОРИ. ■

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

**Литература/References**

1. Самсыгина Г. А. Кашель у детей. Клиническое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.  
[Samsygina G. A. Cough in children. Klinicheskoe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2021.]
2. Волков К. С., Намазова-Баранова Л. С., Алексеева А. А., Баранник В. А., Томилова А. Ю., Вишнева Е. А., Эфендиева К. Е., Мурадова О. И. Кашель у детей: этиология, особенности диагностики и подходы к терапии // Вестник современной педиатрии. 2014; 13 (2): 132-135.  
[Volkov K. S., Namazova-Baranova L. S., Alekseeva A. A., Barannik V. A., Tomilova A. Ju., Vishneva E. A., Jefendieva K. E., Muradova O. I. Cough in children: etiology, features of diagnosis and approaches to therapy // Vestnik sovremennoj pediatrii. 2014; 13 (2): 132-135.]
3. Колосова Н. Г. Кашель у детей. Диагностика и подходы к терапии // РМЖ. 2018; 10-1 (26): 40-43.  
[Kolosova N. G. Cough in children. Diagnosis and approaches to therapy // RMZh. 2018; 10-1 (26): 40-43.]
4. Таточенко В. К. Болезни органов дыхания. Практическое руководство. М., 2015.  
[Tatochenko V. K. Respiratory diseases. Practical guide. Moskva, 2015.]
5. Таранушенко Т. Е. Кашель у детей: вопросы диагностики и рациональной терапии // Медицинский совет. 2019; (17): 100-106.  
[Taranushenko T. E. Cough in children: issues of diagnosis and rational therapy // Medicinskij sovet. 2019; (17): 100-106.]
6. Morice A. H., Millqvist E., Bieksiene K., Birring S. S., Dicpinigaitis P., Domingo Ribas C., et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children // Eur Respir J. 2020; 55 (1): 1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019.
7. Kantar A., Chang A. B., Shields M. D., Marchant J. M., Grimwood K., Grigg J., et al. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children // Eur Respir J. 2017; 50 (2): 1602139. DOI: 10.1183/13993003.02139-2016.
8. Wurzel D. F., Marchant J. M., Yerkovich S. T., Upham J. W., Petsky H. L., Smith-Vaughan H., et al. Protracted Bacterial Bronchitis in Children: Natural History and Risk Factors for Bronchiectasis // Chest. 2016; 150 (5): 1101-1108. DOI: 10.1016/j.chest.2016.06.030.
9. Клинические рекомендации. Бронхит. МЗ РФ, Союз педиатров России. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Российское респираторное общество. 2021. 56 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/381\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/381_2).  
[Clinical guidelines. Bronchitis. Ministry of Health of the Russian Federation, Union of Pediatricians of Russia. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Russian respiratory society. 2021. 56 s. Rezhim dostupa: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/381\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/381_2).]
10. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. МЗ РФ, Российское респираторное общество. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России. 2021. 114 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2).  
[Clinical guidelines. Bronchial asthma. Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Respiratory Society. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. Union of Pediatricians of Russia. 2021. 114 s. Rezhim dostupa: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2).]
11. Дербенева М. Л., Гусеева А. Л. Некоторые аспекты диагностики и лечения кашля // Медицинский Совет. 2016; (4): 64-67.  
[Derbeneva M. L., Guseva A. L. Some aspects of the diagnosis and treatment of cough // Medicinskij Sovet. 2016; (4): 64-67.]
12. Локшина Э. Э., Зайцева О. В. Особенности мукоактивной терапии в практике педиатра // Медицинский совет. 2022; 16 (1): 97-104.  
[Lokshina Je. Je., Zajceva O. V. Peculiarities of mucoactive therapy in pediatric practice // Medicinskij sovet. 2022; 16 (1): 97-104.]
13. Асманов А. И., Ханакаева З. К., Пивнева Н. Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в практике детского оториноларинголога // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62 (6): 87-91.  
[Asmanov A. I., Hanakaeva Z. K., Pivneva N. D. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease in the practice of a pediatric otorhinolaryngologist // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2017; 62 (6): 87-91.]
14. NICE (NG188). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (COVID-19 Rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19. NICE Guideline [NG188]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (accessed: 14.01.2022).
15. [https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1).
16. Aiyebusi O. L., Hughes S. E., Turner G., et al. Symptoms, complications and management of long COVID: A review // Journal of the Royal Society of Medicine. 2021 Jul 15: 014010768211032850.
17. Tenforde M. W., Kim S. S., Lindsell C. J., et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, March–June 2020 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69: 993-998.
18. Woo-Jung Song et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: Role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses // Lancet Respir Med. 2021; 9 (5): 533-544. Published online 2021 Apr 12. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00125-9. PMCID: PMC8041436.
19. Dicpinigaitis P. V., Canning B. J. Is there (will there be) a post-COVID-19 chronic cough? // Lung. 2020 Nov 13: 1-3. DOI: 10.1007/s00408-020-00406-6.
20. Клинические рекомендации. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей. МЗ РФ, Союз педиатров России. 2021. 44 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/25\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/25_2).  
[Clinical guidelines. Acute respiratory viral infection (ARVI) in children. Ministry of Health of the Russian Federation, Union of Pediatricians of Russia. 2021. 44 s. Rezhim dostupa: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/25\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/25_2).]
21. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Колобухина Л. В. и др. Особенности циркуляции вирусов гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2019-2020 гг. в отдельных регионах России // Вопросы вирусологии. 2020; 65 (6): 335-349.  
[Lvov D. K., Burceva E. I., Kolobuhina L. V. i dr. Features of the circulation of influenza viruses and ARVI in the epidemic season of 2019-2020 in certain regions of Russia // Voprosy virusologii. 2020; 65 (6): 335-349.]
22. Мизерницкий Ю. Л., Мельникова И. М., Логиневская Я. В., Батожаргалова Б. Ц., Козлова Л. А. Клиническая эффективность комбинированной мукоактивной отхаркивающей терапии у детей с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей // Лечебный Врач. 2011; 11: 107-112.  
[Misernytsky Yu. L., Melnikova I. M., Loginevskaya Ya. V., Batozhargalova B. C., Kozlova L. A. Clinical efficacy of combined mucoactive expectorant therapy in children with acute respiratory infections of the lower respiratory tract // Lechaschi Vrach. 2011; 11: 107-112. (In Russ.)]

23. Куркин В. А. Основы фитотерапии: Учебное пособие для студентов фармацевтических вузов. Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУРосздрава», 2009. 963 с.

[Kurkin V. A. Fundamentals of herbal medicine: Textbook for students of pharmaceutical universities. Samara: OOO «Ofort», GOU VPO «SamGMURoszdrava», 2009. 963 s.]

#### Сведения об авторах:

Локшина Эвелина Эдуардовна, к.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; elokshina@yandex.ru

Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; педиатр Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы,

Москва; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, 1/3; olga6505963@yandex.ru

#### Information about the authors:

Evelina E. Lokshina, MD, Associate Professor, Professor of the Department of Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; elokshina@yandex.ru

Olga V. Zaytseva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; Pediatrician of the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir of the Department of Healthcare of the City Clinical Hospital of St. Vladimir of the Department of Healthcare of the City of Moscow, Moscow; 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya str., Moscow, 107014, Russia; olga6505963@yandex.ru

Поступила/Received 14.10.2022

Принята в печать/Accepted 17.10.2022



СРЕДСТВА  
ДЛЯ ЗДОРОВОГО  
ДЕТСТВА



ЖИДКАЯ ФОРМА  
БЫСТРОЕ УСВОЕНИЕ



РАЗОВАЯ  
ПОРЦИЯ В СТИКЕ



БЕЗ КОНСЕРВАНТОВ  
ЗАПАТЕНТОВАНО

Узнай больше! 

**kid-z.ru**



## KidZ сироп с алтеем и подорожником

-  Местное антисептическое и противоотечное действие
-  Для снижения вязкости бронхиального секрета
-  Для уменьшения бронхоспазма и интенсивности кашля
-  При сухом и влажном кашле

 Без искусственных ароматизаторов, красителей, ГМО

 Минимальное содержание вспомогательных компонентов

 Легко принимать: взболтать стик и дать выпить ребенку



Другие продукты линейки:



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

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ      БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

## Трудности диагностики болезни Лайма у детей. Клинический случай

Г. С. Карпович<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0003-0982-6952, karpovich.gleb@yandex.ru

Д. С. Марамыгин<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-0111-2640, Danil.maramygin@gmail.com

Ю. С. Серова<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-2521-4761, shuralev@rambler.ru

Е. И. Краснова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-3168-9309, krasnova-inf@rambler.ru

И. В. Куимова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-4727-1636, kuimova\_ira@mail.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области Детская городская клиническая больница № 3; 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, 81

**Резюме.** Иксодовый клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) представляет собой инфекционное заболевание, распространенное на территориях, где обитают боррелии – потенциальные возбудители этой патологии. В настоящее время известно около 20 геновидов боррелий, патогенность для человека доказана для 4 из них, однако это число продолжает расти. Трансмиссивный механизм передачи позволяет отнести указанное заболевание к природно-очаговым инфекциям, что делает эту проблему особенно актуальной для территории Сибири и Дальнего Востока. Широкий полиморфизм клинических проявлений, сложность специфической диагностики и недостаточность информирования как врачей, так населения в целом зачастую затрудняют верификацию диагноза и нередко приводят к поздней диагностике, что несет в себе риск формирования хронических форм болезни. Неврологические проявления болезни Лайма у детей, как правило, характеризуются развитием поражения центральной нервной системы. Нейроборрелиоз в педиатрической практике обычно характеризуются развитием серозного воспаления твердой мозговой оболочки, однако требует специфической антибактериальной терапии. Поздняя диагностика нейроборрелиоза влечет за собой увеличение количества осложнений и более частое развитие неврологического дефицита в исходе патологического процесса. В статье приводится наблюдение клинического случая развития болезни Лайма у ребенка, характеризовавшейся поражением центральной нервной системы в виде серозного менингита. Обращает на себя внимание отсутствие верифицированного факта присасывания клеща, нетипичное течение заболевания с первоначальным поражением центральной нервной системы и последующим формированием характерной кольцевидной эритемы. Отсроченное формирование кардинального симптома болезни Лайма в виде кольцевидной эритемы в приведенном клиническом наблюдении серьезно затрудняет своевременную диагностику и делает ее фактически невозможной при отсутствии настороженности врача и наличия специфических высокоселективных методов этиотропной диагностики. Кроме того, в статье также продемонстрированы сложности дифференциальной диагностики на коморбидном фоне.

**Ключевые слова:** болезнь Лайма, боррелиоз, клещевые инфекции, инфекционные болезни, педиатрия.

**Для цитирования:** Карпович Г. С., Марамыгин Д. С., Серова Ю. С., Краснова Е. И., Куимова И. В. Трудности диагностики болезни Лайма у детей. Клинический случай // Лечашний Врач. 2022; 11 (25): 66-70. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.011

## Difficulties in the diagnosis of Lyme disease in children. Clinical case

Gleb S. Karpovich<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0003-0982-6952, karpovich.gleb@yandex.ru

Danil S. Maramygin<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-0111-2640, Danil.maramygin@gmail.com

Yuliya S. Serova<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-2521-4761, shuralev@rambler.ru

Elena I. Krasnova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-3168-9309, krasnova-inf@rambler.ru

Irina V. Kuimova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-4727-1636, kuimova\_ira@mail.ru

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region Children's City Clinical Hospital No. 3; 81 Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russia

**Abstract.** Ixodid tick-borne borreliosis (Lyme disease) is an infectious disease common in areas inhabited by borrelia – potential causative agents of this pathology. Currently, about 20 genospecies of Borrelia are known, pathogenicity for humans has been proven for 4 of them, but this number continues to grow. The transmissible mechanism of transmission makes it possible to classify this disease as a natural focal infection, which makes this problem particularly relevant for the territory of Siberia and the Far East. The wide polymorphism of clinical manifestations, the complexity of specific diagnostics and the lack of information both for doctors and the general population often make it difficult to verify the diagnosis and often lead to late diagnosis, which carries the risk of developing chronic forms of the disease. Neurological manifestations of Lyme disease in children are usually characterized by the development of lesions of the central

nervous system. Neuroborreliosis in pediatric practice is usually characterized by the development of serous inflammation of the dura mater, but requires specific antibiotic therapy. Late diagnosis of neuroborreliosis entails an increase in the number of complications and more frequent development of neurological deficit in the outcome of the pathological process. The article provides an observation of a clinical case of the development of Lyme disease in a child, characterized by a lesion of the central nervous system in the form of serous meningitis. Noteworthy is the absence of a verified fact of tick bite, an atypical course of the disease with an initial lesion of the central nervous system and the subsequent formation of a typical annular erythema. The delayed formation of the cardinal symptom of Lyme disease in the form of erythema annulare in the above clinical observation seriously complicates timely diagnosis, and makes it virtually impossible in the absence of the doctor's alertness and the availability of specific highly selective methods of etiopathic diagnosis. In addition, the article also demonstrates the difficulties of differential diagnosis against a comorbid background.

**Keywords:** Lyme disease; borreliosis; tick infections; infectious diseases; pediatrics.

**For citation:** Karpovich G. S., Maramygin D. S., Serova Yu. S., Krasnova E. I., Kuimova I. V. Difficulties in the diagnosis of Lyme disease in children. Clinical case // Lechaschi Vrach. 2022; 11 (25): 66-70. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.011

**И**ксодовый клещевой боррелиоз (болезнь Лайма, БЛ) – природно-очаговое инфекционное заболевание с трансмиссионным механизмом передачи, характеризующееся полиморфизмом клинических проявлений, вариабельностью форм инфекционного процесса, а также различными прогнозами и последствиями перенесенной инфекции. Возбудителем заболевания являются боррелии, относящиеся к комплексу *B. burgdorferi sensu lato*. В настоящее время к указанному комплексу относится около 20 геновидов, из которых наиболее патогенными для человека являются *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii* и *B. miyamatoi* [1-4]. Переносчиками заболевания являются клещи рода *Ixodes*. В евразиатском регионе наиболее распространены два вида иксодовых клещей – таежный (*I. persulcatus*) и лесной (*I. ricinus*). На Американском континенте чаще встречаются *I. dammini*, *I. scapularis* и *I. pacificus*. Зараженность клещей боррелиями, по разным данным, может колебаться от 5-10% до 90% в эндемичных регионах [5-8].

Учитывая особенности передачи и природно-очаговый характер инфекции, БЛ в РФ наиболее актуальна для регионов Сибири и Дальнего Востока. Так, к примеру, в доковидные времена заболеваемость БЛ в Новосибирской области и Забайкальском крае составляла 6,6 и 7,4 на 100 тысяч населения соответственно. Указанные показатели фактически в два раза превышают общероссийские [9].

Полиморфизм клинических проявлений БЛ серьезно осложняет ее раннюю диагностику, особенно в отсутствие типичных проявлений болезни в виде кольцевидной мигрирующей эритемы при безэритемных формах. Кроме того, такой кардинальный признак заболевания в некоторых случаях может появляться отсрочено, уже при развернутой картине патологического процесса. Неврологические проявления БЛ у детей, как правило, характеризуются развитием поражения центральной нервной системы (ЦНС), в отличие от взрослых, для которых характерно вовлечение в патологический процесс периферической нервной системы [10, 11]. Несмотря на серозный характер воспаления, при нейроборрелиозе требуется антибактериальная терапия, а верификация диагноза, особенно в отсутствие кольцевидной эритемы, практически невозможна без высокоспециализированных методов диагностики и настороженности со стороны врача. Указанные факторы приводят к гиподиагностике и позднему назначению специфической терапии, что влечет за собой рост числа осложнений и формирование хронических форм заболевания.

Приводим собственное наблюдение случая БЛ с поражением ЦНС у ребенка 5 лет. В наблюдении представлены сложности верификации диагноза, а также дифференциальной диагностики.

## Клинический случай

Пациент Д., 5 лет.

**Анамнез заболевания.** Заболел остро 18 октября 2021 г. с повышением температуры тела до 37,5 °C, проявлениями интоксикационного синдрома в виде слабости, сонливости, снижения аппетита. Жалобы сохранялись до 20 октября, в динамике к ним добавилась головная боль. Осмотрен педиатром амбулаторного звена, назначен инозин пранобекс. 21 октября температура тела поднялась до 37,8 °C, жалобы сохранялись, однократно была рвота, возникло затруднение ориентации в пространстве. Повторно осмотрен педиатром и направлен на госпитализацию.

**Эпидемиологический анамнез.** Контакт с больным родители отрицают. Пределы Новосибирской области не покидали, проживают за городом. Жидкого стула за последние три недели не наблюдалось. Начиная с 24 сентября практически ежедневные прогулки по лесистой местности в районе проживания, однако присасывание клеща отрицают, наполнение отрицают. Сырое молоко в пищу не употребляют. От клещевого энцефалита пациент не привит.

**Анамнез жизни.** Диспансерные наблюдения отсутствуют, соматической патологии нет. Вакцинирован БЦЖ в роддоме, от остальных прививок отказались по личным убеждениям. Перенесенные инфекционные заболевания – острые респираторные инфекции не часто, 2-3 раза в год, ветряная оспа, COVID-19 в августе 2021 г. в виде неосложненной инфекции верхних дыхательных путей. В сентябре 2021 г. – типичный инфекционный мононуклеоз: антитела IgM к капсидному белку вируса Эпштейна – Барр (VCA) обнаружены. Травмы, операции, туберкулез, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекцию, венерические заболевания родители отрицают. Аллергоанамнез не отягощен. Наследственных и семейных патологий не наблюдается.

**Состояние при поступлении** – средней степени тяжести. Сознание ясное, активность снижена. На вопросы отвечает, в контакт вступает. Кожные покровы чистые, нарушений микроциркуляции и сыпи нет, тургор и влажность достаточные. Лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная система без особенностей, суставы не изменены. Зев ярко гиперемирован, гипертрофия миндалин 1-2 степени, налетов нет. Аускультативно – дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов не определяется. Перкуторно – ясный легочный звук над всей поверхностью легких, границы сердца не расширены. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Дизурических явлений нет, диурез адекватен. Менингеальные симптомы сомнительны, ригидность затылочных мышц сомнительная, симптомы Кернига, Брудзинского –

отрицательные. Очаговой симптоматики нет. Чувствительная сфера – без существенных патологических изменений.

Учитывая данные анамнеза, клиническую картину заболевания с предварительным диагнозом «A87.9. Вирусный менингит неуточненный, средней степени тяжести. Реконвалесцент инфекции, вызванной вирусом Эштейна – Барр (ВЭБ)», пациент 21 октября госпитализирован в профильное отделение ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3». С учетом необходимости исключения ВЭБ-ассоциированных состояний, в том числе энцефалита, а также не совсем явной клинической картины заболевания, проведение лумбальной пункции было отложено до результатов нейровизуализации. Параклинические параметры не носили специфических изменений. Данные лабораторных анализов и их динамика представлены в табл. 1.

Лабораторные показатели пациента Д. и их динамика [таблица составлена авторами] / Laboratory parameters of the patient D. and their dynamics [table compiled by the authors]				
Общий анализ крови:				
Дата Параметр	21.10.2021	28.10.2021	09.11.2021	23.11.2021
Ег, $\times 10^{12}$	5,2	4,9	4,7	45
Нв, г/л	141	135	130	127
Нт, %	41	40	38	36
WBC, $10^9$	12	7,8	11,2	7,6
Нейтрофилы (с), %	60	47	55	14
Нейтрофилы (п), %	0	0	0	0
Лимфоциты, %	33	44	32	65
Тг, $10^9$	288	242	331	197
СОЭ, мм/ч	17	20	10	10
Общий анализ мочи:				
Дата Параметр	22.10.2021	29.10.2021	21.11.2020	
Белок, г/л	0,02	Отр.	Отр.	
Лейкоциты, кл.	1-2	1-2	1-2	
Ег, кл.	Отр.	Отр.	Отр.	
Ацетон	+	Отр.	Отр.	
Удельный вес	1030	1015	Отр.	
Биохимическое исследование крови:				
Дата Параметр	22.10.2021	28.10.2021	09.11.2021	23.11.2021
АЛТ, Ме/л	10,8	12,4	14,6	–
АСТ, Ме/л	37,7	35,6	40	–
ЛДГ, Ед/л	212,2	–	–	–
КФК, Ед/л	86,2	–	–	–
ПТИ, %	84	89	–	–
Креатинин, мкмоль/л	51,2	–	–	49
Мочевина, моль/л	3,8	–	–	4,7
СРБ, мг/л	2	2	3	2
Д-димер, нг/мл	Отр.	–	–	Отр.

22 октября проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга и сопутствующих структур, не выявившая существенных патологических изменений. Клинически определялось нарастание менингеальной симптоматики в виде формирования ригидности затылочных мышц до 2 см, положительных симптомов Кернига и Брудзинского. Пациент пропунктирован, цитоз ликвора – 336 клеток, лимфоцитарный, что верифицировало течение серозного менингита неуточненной этиологии. Динамика исследования ликвора представлена в табл. 2. Учитывая неясность этиологического агента, возможную ассоциацию патологического процесса с ВЭБ-инфекцией, до результатов этиологической диагностики назначен ацикловир. В связи с эпидемиологическим анамнезом, не исключающим возможность наползания и/или присасывания клеща, пациент обследован на возбудители клещевых инфекций серологическими методами диагностики.

Серологический профиль антител к ВЭБ-инфекции выявил маркеры формирующего иммунного ответа к соответствующему вирусу. В частности, обнаружены VCA IgG при отсутствии VCA IgM и формирующиеся антитела к ядерному антигену ВЭБ (EBNA). Антитела к вирусу клещевого энцефалита обнаружены не были. Выявлены ранние серологические маркеры боррелиозной инфекции – IgM к боррелиям при отрицательном результате IgG. Обнаружение специфических серологических маркеров позволило верифицировать диагноз БЛ с поражением ЦНС в виде серозного менингита, что повлекло за собой назначение этиотропной терапии цефалоспоринами третьего поколения.

К 03 ноября у пациента отмечалось развитие кольцевидной эритемы в области левой голени (рис. 1, 2). Наличие воспалительных изменений в ликворе, зафиксированных ранее, потребовало проведения контрольной лумбальной пункции 08 ноября: цитоз ликвора составил 82 клетки. Проведено исследование ликвора на наличие ДНК боррелий методом ПЦР, выявившее их ДНК, что подтвердило боррелиозную этиологию поражения ЦНС.

Указанные факты в сочетании с клинической и параклинической картиной заболевания позволили верифицировать заключительный клинический диагноз: «A69.2. Болезнь Лайма (по результатам ИФА крови на антитела к боррелиям от 27 октября 2021 г. IgM обнаружены, ПЦР ликвора на ДНК боррелий от 08.11.2021 – ДНК обнаружена): серозный менингит, кольцевидная эритема средней степени тяжести».



Рис. 1. Кольцевидная эритема левой голени у пациента Д. [данные получены авторами] / Ring-shaped erythema of the left leg in patient D. [data obtained by the authors]

Таблица 2

**Динамика исследования ликвора пациента Д. [таблица составлена авторами] / The dynamics of the study of the cerebrospinal fluid of the patient D. [table compiled by the authors]**

Дата Параметр	22.10.2021	25.10.2021	08.11.2021	23.11.2021
Прозрачность	Неполная	Неполная	Неполная	Полная
Цвет	Бесцветный	Бесцветный	Бесцветный	Бесцветный
Цитоз, клеток в мкл	336	145	82	10
Полинуклеары, %	10	16	4	13
Мононуклеары, %	90	84	95	87
Белок, г/л	0,61	0,52	0,97	0,44
Хлориды, моль/л	124	118	114	118
Глюкоза, моль/л	3,0	3,15	3,3	2,8
Лактат, моль/л	2,7	1,56	1,6	1,4



**Рис. 2. Кольцевидная эритема левой голени у пациента Д. [данные получены авторами] / Ring-shaped erythema of the left leg in patient D. [data obtained by the authors]**

На фоне проводимой терапии отмечалась постепенная положительная клиническая и параклиническая динамика: проявления кольцевидной эритемы разрешились к 16 ноября, в контрольной лумбальной пункции от 23 ноября цитоз составил 10 клеток, что свидетельствует о купировании воспалительных изменений, контрольный результат ПЦР-исследования ликвора на ДНК боррелий выявил отсутствие генома возбудителя. 24 октября пациент Д. выписан в удовлетворительном состоянии с выздоровлением для дальнейшего наблюдения на амбулаторном этапе.

### Обсуждение

Приведенный клинический случай демонстрирует сложность диагностики клещевых инфекций. Относясь к природно-очаговым заболеваниям, БЛ, равно как и другие клещевые инфекции, имеет определенный ареал распространения, что снижает настороженность практикующих

врачей в отношении обнаружения этих заболеваний вне эндемичных регионов. Кроме того, полиморфизм клинических проявлений БЛ, в сочетании со сложностью специфической диагностики, снижает эффективность ранней верификации данной нозологической единицы. Одним из кардинальных факторов, позволяющих заподозрить течение клещевой инфекции, является факт присасывания клеща. Однако данный момент не является очевидным, многие пациенты зачастую не фиксируют присасывание клеща. Это может быть связано с половым полиморфизмом клещей-переносчиков БЛ. Так, присасывание особи женского пола характеризуется большей продолжительностью, в то время как особи мужского пола присасываются на значительно меньший промежуток времени [12]. К возможным причинам необнаружения клеща также предрасполагают особенности детского возраста.

Одним из кардинальных симптомов болезни Лайма является специфическая экзантема – кольцевидная мигрирующая эритема, наличие которой, совместно с фактом присасывания клеща, позволяет верифицировать диагноз клинически, без проведения специфических серологических и молекулярно-генетических методов диагностики. В приведенном нами случае зафиксировано нетипичное течение БЛ, а именно – первичное развитие поражения нервной системы в виде серозного менингита и отсроченное формирование типичной кольцевидной эритемы. Указанные особенности могут также серьезно затруднить раннюю верификацию диагноза БЛ. Поздняя верификация, в свою очередь, приводит к позднему назначению специфической этиотропной терапии, что чревато развитием органных поражений и формированием хронических форм БЛ.

### Заключение

БЛ отличается полиморфизмом клинических проявлений и в некоторых случаях развитием нетипичного течения заболевания. Указанные факты необходимо учитывать в рутинной клинической практике для раннего и эффективного выявления иксодового клещевого боррелиоза и своевременного назначения эффективной терапии. ■

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

**Литература/References**

1. Сарксян Д. С., Малеев В. В., Платонов А. Е. Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi* // Инфекционные болезни. 2012; 4 (10): 41-44. [Sarksyan D. S., Maleev V. V., Platonov A. E. Differential diagnosis of tick-borne borreliosis, caused by *Borrelia miyamotoi* // Infectious Diseases. 2012; 4 (10): 41-44. (In Russ.)]
2. Szulzyk T., Flisiak R. Lyme borreliosis. Annals of Parasitology. 2012; 58 (2): 63-69.
3. Moore A., Nelson C., Molins C., Mead P., et al. Current guidelines, common clinical pitfalls, and future directions for laboratory diagnosis if Lyme disease, United States // Emerging Infectious Diseases. 2016; 22 (7): 1169-1177.
4. Sanchez E., Vannier E., Wormser G. P., Hu L. T. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis A Review // JAMA. 2016; 315 (16): 1767-1777.
5. Scheld W. M., Whitley R. J., Marra C. M. Infections of the Central Nervous System, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. P. 660-690.
6. Скрипченко Н. В., Балинова А. А. Современные представления о патогенезе Иксодовых клещевых боррелиозов // Журнал инфекционной. 2012; 4 (2): 5-14. [Skripchenko N. V., Balinova A. A. Modern ideas about the pathogenesis of Ixodes tick-borne borreliosis. Journal Infectology. 2012; 4 (2): 5-14 (In Russ.)]
7. Бумыргин С. В. Зараженность *Ixodes Persulcatus Schulze* возбудителями болезни Лайма в Карелии // Труды КарНЦ РАН. 2008; 13: 41-44. [Bumirgin S. V. Infection of *Ixodes Persulcatus Schulze* with pathogens of Lyme disease in Karelia // Transactions of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences. 2008; 13: 41-44. (In Russ.)]
8. Куимова И. В., Радионова О. А., Краснова Е. И. Клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов у детей // Лечебный Врач. 2014; 3. [Kuimova I. V., Radionova O. A., Krasnova E. I. Clinical features of ixodial tick-borne borreliosis in children // Lechaschi Vrach. 2014; 3. (In Russ.)]
9. Заболеваемость населения РФ по основным классам болезней в 2000-2019 г. URL: [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/zdrav/zdr2-1.xls](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr2-1.xls). [Morbidity of the population of the Russian Federation by the main classes of diseases in 2000-2019 URL: [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/zdrav/zdr2-1.xls](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr2-1.xls).]
10. Mygland A., Liostad U., Fingerle V., Rupprecht T., et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis // European Journal of Neurology. 2010; 17: 8-16.
11. Skogman B. H., Sjöwall J., Lindgren P. E. The NeBoP score – a clinical prediction test for evaluation of children with Lyme Neuroborreliosis in Europe // BMC Pediatrics. 2015; 15: 214.
12. Балашов Ю. С. Иксодовые клещи – паразиты и переносчики инфекций. СПб, 1998. [Balashov Yu. S. Ixodic ticks are parasites and carriers of infections. St. Petersburg, 1998.]

**Сведения об авторах:**

**Карпович Глеб Сергеевич**, ассистент кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации;

630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; инфекционист Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области Детская городская клиническая больница № 3; 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, 81; karpovich.gleb@yandex.ru  
**Марамыгин Данил Сергеевич**, педиатр Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области Детская городская клиническая больница № 3; 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, 81; Danil.maramygin@gmail.com  
**Серова Юлия Сергеевна**, инфекционист Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области Детская городская клиническая больница № 3; 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, 81; shuralev@rambler.ru  
**Краснова Елена Игоревна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; krasnova-inf@rambler.ru  
**Куимова Ирина Валентиновна**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; kuimova\_ira@mail.ru

**Information about the authors:**

**Gleb S. Karpovich**, Assistant of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; infectious disease doctor of the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region Children's City Clinical Hospital No. 3; 81 Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russia; karpovich.gleb@yandex.ru

**Danil S. Maramygin**, Pediatrician of the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region Children's City Clinical Hospital No. 3; 81 Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russia; Danil.maramygin@gmail.com

**Yuliya S. Serova**, Infectious disease doctor of the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region Children's City Clinical Hospital No. 3; 81 Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russia; shuralev@rambler.ru

**Elena I. Krasnova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; krasnova-inf@rambler.ru

**Irina V. Kuimova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; kuimova\_ira@mail.ru

**Поступила/Received** 26.07.2022

**Принята в печать/Accepted** 07.10.2022

# Опыт применения синтетического иммуностимулятора в амбулаторной практике уролога

Е. В. Ткаченко<sup>1</sup>, [drt2007@yandex.ru](mailto:drt2007@yandex.ru)

А. А. Белопольский<sup>2</sup>, [alexbelop@mail.ru](mailto:alexbelop@mail.ru)

<sup>1</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Клиника «Синай»; 119049, Россия, Москва, ул. Большая Полянка, 54, стр. 1

<sup>2</sup> Автономная некоммерческая организация Центр социальных инициатив «Пангея»; 107061, Россия, Москва, ул. Большая Черкизовская, 5, корп. 8

**Резюме.** Воспаление предстательной железы встречается у мужчин всех возрастных групп. Заболеваемость сравнима с такой при сахарном диабете, ишемической болезни сердца и гипертонической болезни. Хронический простатит значительно снижает качество жизни пациентов, нарушает копулятивную и генеративную функции. По современным данным, до 35% мужчин в возрасте от 20 до 40 лет страдают воспалением предстательной железы. Таким образом, хронический простатит является не только медицинской, но и социальной проблемой. Проанализированы результаты лечения 48 пациентов с диагнозом «хронический простатит», сопутствующий диагноз – «хронический рецидивирующий хламидиоз, папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека». Для анализа сформированы три группы из 48 больных, получавших комплексное этиопатогенетическое лечение и симптоматическую терапию в соответствии с Методическими рекомендациями № 14 от 2019 г., разработанными на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. С. И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения города Москвы, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Пациентам проводилась антибактериальная терапия препаратами фторхинолонового и тетрациклического ряда в сочетании с иммуномодулятором. В результате лечения хронического воспалительного процесса в предстательной железе была достигнута стойкая ремиссия, а в ряде случаев и полное выздоровление пациентов, подтвержденное достоверным снижением индекса шкалы симптомов хронического простатита и синдрома тазовых болей у мужчин по версии национального института здоровья США (NIH-CPSI), а также инструментальными и лабораторными данными. При лечении сопутствующих заболеваний (персистирующая хламидийная и папилломавирусная инфекция) у пациентов наблюдалась полная элиминация возбудителя и снижение вирусной нагрузки по данным иммуноферментного анализа крови и анализа методом полимеразной цепной реакции. Значимых побочных эффектов во время лечения не отмечено.

**Ключевые слова:** хронический простатит, воспаление, хламидиоз, папилломавирусная инфекция.

**Для цитирования:** Ткаченко Е. В., Белопольский А. А. Опыт применения синтетического иммуностимулятора в амбулаторной практике уролога// Лечашний Врач. 2022; 11 (25): 71-75. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.012

## Experience in the use of a synthetic immunostimulant in the outpatient practice of a urologist

Evgenii V. Tkachenko<sup>1</sup>, [drt2007@yandex.ru](mailto:drt2007@yandex.ru)

Aleksandr A. Belopolsky<sup>2</sup>, [alexbelop@mail.ru](mailto:alexbelop@mail.ru)

<sup>1</sup> Limited Liability Company «Clinic «Sinai»; 54 b. 1 Bolshaya Polyanka str., Moscow, 119049, Russia

<sup>2</sup> Autonomous non-profit organization Center for Social Initiatives «Pangea»; 5 b. 8 Bolshaya Cherkizovskaya str., Moscow, 107061, Russia

**Abstract.** Inflammation of the prostate occurs in men of all age groups. The incidence is comparable to that of diabetes mellitus, coronary heart disease and hypertension. Chronic prostatitis significantly reduces the quality of life of patients, disrupts copulative and generative functions. According to modern data, up to 35% of men aged 20 to 40 suffer from prostate inflammation. Thus, chronic prostatitis is not only a medical but also a social problem. The results of treatment of 48 patients with a diagnosis of «chronic prostatitis», a concomitant diagnosis of «chronic recurrent chlamydia, papillomavirus infection, human papillomavirus» were analyzed. For the analysis, three groups of 48 patients were formed who received complex etiopathogenetic treatment and symptomatic therapy in accordance with Methodological recommendations number 14 of 2019, developed on the basis of the Moscow State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Hospital named after S. I. Spasokukotsky» of the Department of Health of the City of Moscow, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov» of the Ministry of Health of the Russian

Federation. Patients received antibacterial therapy with fluoroquinolone and tetracycline drugs in combination with an immunomodulator. As a result of treatment of a chronic inflammatory process in the prostate gland, a stable remission was achieved, and in some cases, a complete recovery of patients, confirmed by a significant decrease in the index of the scale of symptoms of chronic prostatitis and pelvic pain syndrome in men (CP-CPPS) according to the US National Institutes of Health NIH-CPSI, as well as instrumental and laboratory data. In the treatment of concomitant diseases (persistent chlamydial and papillomavirus infection), patients showed complete elimination of the pathogen and a decrease in viral load according to the enzyme immunoassay and polymerase chain reaction analysis. There were no significant side effects during treatment.

**Keywords:** chronic prostatitis, inflammation, chlamydia, papillomavirus infection.

**For citation:** Tkachenko E. V., Belopolsky A. A. Experience in the use of a synthetic immunostimulant in the outpatient practice of a urologist // Lechaschi Vrach. 2022; 11 (25): 71-75. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.012

**K**линические проявления воспаления предстательной железы (ПЖ) многолики, а патогенез сложен и до конца не ясен [1-3]. В практической работе урологи часто сталкиваются с бессимптомным течением воспалительного процесса в ПЖ [4]. В таких случаях обнаружение повышенного количества лейкоцитов и возбудителей в секрете ПЖ оказывается случайной находкой при обследовании мужчин по поводу бесплодного брака или нарушения эректильной функции [5, 6].

В клинической практике урологи также встречают пациентов с выраженным болевым синдромом в области ПЖ, нарушением эректильной функции, расстройством мочеиспускания. При этом в анализе секрета ПЖ фиксируется повышение количества лейкоцитов, а при выполнении микробиологического исследования определяется наличие патогенной и/или условно-патогенной флоры [7, 8].

Нередко при выполнении полимеразной цепной реакции (ПЦР) (соскоб из уретры на инфекции, передаваемые половым путем, ИППП) удается обнаружить искомую внутриклеточную инфекцию (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и др.) [9].

В своей работе мы столкнулись с пациентами с воспалением ПЖ, длительное время страдающими частыми рецидивами на фоне хронической рецидивирующей хламидийной и сопутствующей папилломавирусной инфекции. Успешное лечение таких больных явилось основанием для написания этой статьи.

### Эпидемиология

Воспаление ПЖ встречается у мужчин всех возрастных групп. Заболеваемость сравнима с таковой при сахарном диабете, ишемической болезни сердца и гипертонической болезни [10]. Хронический простатит значительно снижает качество жизни пациентов, нарушает копулятивную и генеративную функции [11]. По современным данным, до 35% мужчин в возрасте от 20 до 40 лет страдают воспалением ПЖ. Таким образом, хронический простатит является не только медицинской, но и социальной проблемой [5, 12].

В 1995 году Национальным институтом здоровья США предложена классификация, основанная на наличии возбудителя и воспалительного процесса в ПЖ.

Категории простатита с указанием распространенности, этиологических факторов и лабораторных данных представлены в таблице.

Необходимо также упомянуть обновленную фенотипическую классификацию простатита UPOINT, которая расшифровывается как содержащая домены мочевой (Urinary), психосоциальный (Psychosocial), органоцентрический (Organ-centric), инфекционный (Infection), неврогенный/системный (Neurogenic/systemic), болевой (Tenderness) [13-15].

На сегодняшний день единства во взгляде на классификацию простатита и соответственно лечение воспаления ПЖ до сих пор нет. Понятно, что подход к таким пациентам

Таблица

**Категории простатита с указанием распространенности, этиологических факторов и лабораторных данных [Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK) Chronic Prostatis Workshop. Bethesda. Md., 1995] / Categories of prostatitis with prevalence, etiological factors and laboratory data [Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK) Chronic Prostatis Workshop. Bethesda. Md., 1995]**

Категория	Распространенность, %	Этиологический фактор, лабораторные данные
I. Острый бактериальный простатит	1-5	<i>Ent. faecalis</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> sp., <i>Prot. mirabilis</i> В анализе секрета ПЖ: большое количество лейкоцитов, слизи и бактерий
II. Хронический бактериальный простатит	5-10	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>U. urealyticum</i> , <i>M. hominis</i>
III. Хронический абактериальный простатит		
IIIА. Хронический воспалительный небактериальный простатит	40-65	Увеличение количества лейкоцитов в сперме, секрете ПЖ и моче после массажа ПЖ
IIIБ. Хронический невоспалительный простатит – синдром хронических тазовых болей	20-40	В секрете ПЖ отсутствуют бактериальные агенты и лейкоциты
IV. Бессимптомный простатит	Данные отсутствуют	В секрете ПЖ или сперме, в анализе мочи, собранных после массажа ПЖ, а также при выполнении гистологического исследования ПЖ диагностировано воспаление. Клинические проявления отсутствуют

должен быть междисциплинарным и мультимодальным [5, 6, 16]. Для выбора эффективного лечения подробно рассмотрим воспалительный процесс в ПЖ с точки зрения гистиологии и патоморфологии [17].

После проникновения бактериального агента в паренхиму ПЖ воспалительный процесс развивается по известному нам сценарию: альтерация, экссудация, пролиферация. В результате альтерации в кровь поступают гуморальные медиаторы воспаления – кинины, калликреины, 12-й фактор свертывания крови, или фактор Хагемана, плазмин, компоненты комплементарной системы (С3-СБ), которые отвечают за проницаемость микроциркуляторного русла, хемотаксис, фагоцитоз, внутрисосудистую коагуляцию; а также клеточные факторы – монокины, заключенные в макрофагах [18, 19].

Таким образом, при альтерации ткани ПЖ происходит активация иммунологических гуморальных и клеточных факторов. У пациентов с хроническим бактериальным простатитом фиксируются патологические изменения показателей иммунограммы, свидетельствующие о депрессии иммунной системы (снижение уровней ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , sIgA, функциональной активности нейтрофилов, повышение концентраций тканевых и гуморальных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM) [10, 20].

Бактериальный агент, вызвавший альтерацию паренхимы ПЖ, запускает аутоиммунный каскад и сам начинает восприниматься организмом как антиген. Таким образом, поддержание хронического воспалительного процесса в простате становится вторичным и иммунологически опосредованным. Проследить запуск иммунного каскада также можно при выполнении биопсии ПЖ. В этом случае в биоптате будет обнаружено повышенное содержание фибриногена и неспецифического иммуноглобулина IgM [21].

Вслед за фазой экссудации, протекающей на фоне хронического воспалительного процесса и нарушенного иммунного ответа, наступает фаза пролиферации, характеризующаяся формированием очагов фиброза, которые, в свою очередь, препятствуют проникновению в очаг воспаления антибактериального препарата, создавая условия для персистирования инфекции и хронизации воспаления, что приводит к формированию неправильного иммунного ответа [10]. Чтобы разорвать вышеописанный порочный круг, мы применяли сочетанную терапию антибиотиком и иммуномодулятором.

Нами было обследовано и пролечено 48 мужчин с диагнозом «хронический простатит». У 25 из них были обнаружены остроконечные кондиломы полового члена (внутреннего листка крайней плоти и головки). Все пациенты подписали информированное согласие на медицинские вмешательства и манипуляции. Возраст больных колебался от 27 до 49 лет. Длительность заболевания составила от шести месяцев до двух лет. В исследование не включались больные, получавшие какое-либо лечение в последние 3 месяца. У всех пациентов зафиксировано повышение индекса шкалы симптомов хронического простатита и синдрома тазовых болей у мужчин (ХП-СХТБ) по версии национального института здоровья США NIH-CPSI от 25 до 41 балла.

Для удобства разделения пациентов на группы и проведения анализа было принято решение воспользоваться классификацией, предложенной Американским национальным институтом здоровья и национальным институтом диабета, пищеварения и болезни почек (NIH NIDDK)

в 1995 г. (NIDDK Workshop Committee, 1995), основанной на разделении больных с простатитом на категории в зависимости от наличия или отсутствия бактериального агента и лейкоцитов в секрете ПЖ.

Таким образом, пациенты были разделены на три категории – II, IIIА и IIIВ (СХТБ). В соответствии с существующими рекомендациями проведены следующие исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, бактериальный посев секрета ПЖ, микроскопия ее секрета, обследование на ИППП методом ПЦР, трансректальное ультразвуковое исследование ПЖ, урофлоуметрическое исследование [22].

Пациентам с хроническим абактериальным простатитом (категория IIIА) дополнительно проведен иммунофлюоресцентный анализ крови (ИФА), по результатам которого зафиксировано превышение титра антител IgG к *Chlamydia trachomatis*. Исходя из анамнестических и клинических данных, у пациентов с хроническим абактериальным простатитом (IIIА) установлено наличие персистирующей хламидийной инфекции. У пациентов всех трех групп по результатам ПЦР была обнаружена папилломавирусная инфекция с клинически значимой (от 1000 до 100 000 геном-эквивалентов на 100 000 клеток эпителия человека) и высокой (более 100 000 геном-эквивалентов на 100 000 клеток эпителия человека) вирусной нагрузкой.

Распределение пациентов по группам происходило следующим образом: в первую вошли 23 человека с хроническим бактериальным простатитом (категория II), во вторую – 17 человек с хроническим абактериальным простатитом (IIIА), третья группа (IIIВ) состояла из 8 человек с хроническим абактериальным невоспалительным простатитом (СХТБ).

Больные всех трех групп получали комплексное этиопатогенетическое лечение с элементами симптоматической терапии в соответствии с методическими рекомендациями по лечению больных с тазовыми расстройствами у мужчин: доксазозин (2 мг) 1 раз в сутки на ночь, суппозитории ректальные Лонгидаза (3000 МЕ) и свечи Уропрост (по одной на ночь через день № 10), Простакор (5 мг № 10 внутримышечно). У пациентов первой группы в бактериальном посеве секрета ПЖ были обнаружены патогенные микроорганизмы – стрептококки и стафилококки в концентрации от  $1 \times 10^7$  до  $1 \times 10^9$ . В качестве основной антибактериальной терапии был выбран фторхинолон левофлоксацин (по 500 мг 1 раз в сутки в течение 21 дня) и иммуномодулятор Тубосан (по 200 мг 3 раза в сутки в течение 3 недель). Больные второй группы, у которых методом ИФА крови была подтверждена хроническая персистирующая хламидийная инфекция, получали доксициклин (по 100 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня), иммуномодулятор Тубосан (по 200 мг 3 раза в сутки в течение 3 недель). У пациентов третьей группы бактериальный агент обнаружен не был, антибиотикотерапия не проводилась. Пациенты этой группы получали Тубосан по 2 капсулы (200 мг каждая) 3 раза в сутки курсом 3 недели.

Как видно из представленного материала, полученные результаты обследования пациентов всех трех групп свидетельствуют об эффективности проведенного лечения. Так, у больных с категорией ХП IIIА наблюдалось достоверное снижение индекса NIH-CPSI с 38 до 11 единиц, уменьшение количества лейкоцитов в секрете ПЖ с 55 до 8 в поле зрения, уменьшение вирусной нагрузки с  $10^{12}$  до  $10^3$  геном-эквивалентов на 100 000 клеток эпителия

человека. У пациентов категории IIIА индекс NIH-CPSI уменьшился с 23 до 10 единиц, количество лейкоцитов в секрете ПЖ снизилось с 25 до 10 в поле зрения, вирусная нагрузка уменьшилась с  $10^9$  до  $10^2$  геном-эквивалентов на 100 000 клеток эпителия человека. В категории IIIВ индекс NIH-CPSI снизился с 41 до 20 единиц, а вирусная нагрузка – с  $10^6$  до  $10^3$  геном-эквивалентов на 100 000 клеток эпителия человека.

Остановимся подробнее на пациентах, инфицированных ВПЧ (вирусом папилломы человека). Пролеченные нами 48 больных хроническим простатитом имели подтвержденный диагноз ВПЧ по результатам ПЦР-тестирования. При урологическом визуальном осмотре у 25 пациентов из группы II и IIIА были обнаружены остроконечные кондиломы на внутреннем листке крайней плоти и головке полового члена. Пациенты получали иммунологическую терапию препаратом Тубосан (по 200 мг трижды в сутки в течение 3 недель). Препарат обладает комплексным действием: иммуномодулирующим (снижает количество Т-супрессоров и повышает – Т-хелперов, способствуя нормализации иммунного ответа организма), а также обладает противовирусной активностью (увеличивает выработку интерферонов).

В качестве местного деструктивного лечения был использован аппарат Сургитрон. После проведенного курса терапии нами была определена вирусная нагрузка методом ПЦР. Результаты представлены ниже.

Эффективность препарата Тубосан: наличие остроконечных кондилом на головке полового члена и внутреннем листке крайней плоти не препятствуют снижению вирусной нагрузки при проведении комплексной терапии (иммунологической и местно-деструктивной).

При выполнении контрольного анализа крови методом ИФА на наличие антител IgG к *Chlamydia trachomatis* в группе пациентов с хроническим абактериальным воспалительным простатитом (категория IIIА) было зафиксировано достоверное снижение в 1,5-2 раза уровня IgG, что свидетельствует об эффективности применения комбинации антибиотика тетрациклического ряда (доксициклина) в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение трех недель в сочетании с иммуномодулятором Тубосаном (по 200 мг 3 раза в сутки в течение трех недель). Для понимания механизмов успешного лечения хламидиоза на стадии персистенции обратимся к патогенезу развития заболевания.

По данным электронной микроскопии установлено, что хламидия обладает способностью ингибировать слияние фагосомы и лизосомы внутри макрофага. В результате клетка замирает в состоянии между ретикулярными и элементарными тельцами [16, 23]. Моноцит получает последовательность липополисахарида, входящего в состав клеточной стенки хламидии, и передает его Т-хелперу [12, 24]. Моноцит не в состоянии транслировать иммунной клетке главный белок наружной мембранны хламидии, что и становится причиной неполного иммунного ответа организма и делает возможным развитие персистенции хламидийной инфекции [13, 25, 26]. Фармакологическое действие Тубосана состоит в увеличении числа Т-хелперов и снижении числа Т-супрессоров, что стабилизирует иммунорегуляторный индекс и обеспечивает уничтожение клетки хламидии с последующей полной элиминацией возбудителя из организма человека.

### Заключение

Применение в мультимодальной терапии у больных хроническим простатитом всех категорий комбинации «антибиотик

+ иммуномодулятор Тубосан 200» обеспечивает излечение воспаления паренхимы ПЖ.

Применение иммуномодулятора Тубосан в дозе 600 мг в сутки у пациентов, страдающих ВПЧ, достоверно снижает вирусную нагрузку на организм независимо от наличия или отсутствия местных проявлений в виде роста остроконечных кондилом.

Использование препарата Тубосан при персистирующей хламидийной инфекции нормализует иммунный ответ организма, вызывает гибель и полную элиминацию возбудителя. ■

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

### Литература/References

1. Аляев Ю. Г., Винаров А. З., Демидко Ю. Л., Спивак Л. Г. Лечение хронического простатита как профилактика возможного развития аденомы предстательной железы // Урология. 2012; 2: 39-40.  
[Alyayev Yu. G., Vinarov A. Z., Demidko Yu. L., Spivak L. G. Treatment of chronic prostatitis as a prevention of the possible development of prostate adenoma // Urologiya. 2012; 2: 39-40.]
2. Лаврова С. А., Ткаченко П. М. Ультразвуковая диагностика заболеваний предстательной железы // Новости лучевой диагностики. 1999; 1: 11-14.  
[Lavrova S. A., Tkachenko P. M. Ultrasound diagnosis of prostate diseases // Novosti luchevoy diagnostiki. 1999; 1: 11-14.]
3. Пушкарь Д. Ю. Функциональная урология и уродинамика / Под ред. Д. Ю. Пушкаря, Г. Р. Касяна. М.: ГЭОТАР Медиа, 2013. 376 с.  
[Pushkar' D. Yu. Functional urology and urodynamics / Pod red. D. Yu. Pushkarya, G. R. Kasyana. M.: GEOTAR Media, 2013. P. 376.]
4. Винник Ю. Ю., Кузьменко А. В., Гаургиев Т. А. Лечение хронического простатита: современное состояние проблемы // Урология. 2021; (4): 138-144.  
[Vinnik Yu. Yu., Kuz'menko A. V., Gyaurgiiev T. A. Treatment of chronic prostatitis: current state of the problem // Urologiya. 2021; (4): 138-144.]
5. Божедомов В. А., Семенов А. В., Конышев А. В. и др. Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клинико-анамнестические и микробиологические аспекты // Урология. 2015; 1: 70-78.  
[Bozhedomov V. A., Semenov A. V., Konyshev A. V. i dr. Reproductive function of men in chronic prostatitis: clinical anamnestic and microbiological aspects // Urologiya. 2015; 1: 70-78.]
6. Божедомов В. А., Семенов А. В., Пацановская Г. М. и др. Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клинико-анамнестические и микробиологические аспекты // Урология. 2015; (1): 70.  
[Bozhedomov V. A., Semenov A. V., Patsanovskaya G. M. i dr. Reproductive function of men in chronic prostatitis: clinical, anamnestic and microbiological aspects // Urologiya. 2015; (1): 70.]
7. Крупин А. В. Хронический бактериальный простатит. Клинические аспекты патогенетической терапии. Автограф. дис. канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2017. 151 с.  
[Krupin A. V. Chronic bacterial prostatitis. Clinical aspects of pathogenetic therapy. // Avtograf. dis. kand. med. nauk. Nizhniy Novgorod, 2017. 151.]
8. Тюзиков И. А. Хронический простатит как нейроэндокринный синдром и новые потенциальные фармакотерапевтические опции управления проблемой // Фармакология и фармакотерапия. 2021; (1): 58-66.  
[Tyuzikov I. A. Chronic prostatitis as a neuroendocrine syndrome and new potential pharmacotherapeutic options for managing the problem // Farmakologiya i farmakoterapiya. 2021; (1): 58-66.]

9. Винаров А. З., Стойлов С. В., Козырев С. В. и др. Лечение больных простатитом доксициклином (Юнидокс Солутаб®) и/или джозамицином (Вильпрафен®) в реальной клинической практике. Результаты наблюдательной программы TAURUS // Урология. 2015; (3): 75-78, 80-83.
- [Vinarov A. Z., Stoylov S. V., Kozyrev S. V. i dr. Treatment of patients with prostatitis with doxycycline (Unidox Solutab®) and/or josamycin (Vilprafen®) in real clinical practice. Results of the observation program TAURUS // Urologiya. 2015; (3): 75-78, 80-83.]
10. Шатохин М. Н., Теодорович О. В., Миколаенко Т. В. и др. Коррекция нарушений системы комплемента у больных хроническим простатитом // Урология. 2011; 4: 29-32.
- [Shatokhin M. N., Teodorovich O. V., Mykolayenko T. V. i dr. Correction of complement system disorders in patients with chronic prostatitis // Urologiya. 2011; 4: 29-32.]
11. Кульчавеня Е. В., Шевченко С. Ю., Чередниченко А. Г., Бреусов А. А., Виницкий А. А. Новые возможности применения гиалуронидазы при хроническом простатите // Урология. 2020; (3): 56-62.
- [Kul'chavanya Ye. V., Shevchenko S. Yu., Cherednichenko A. G., Breusov A. A., Vinitskiy A. A. New possibilities for the use of hyaluronidase in chronic prostatitis // Urologiya. 2020; (3): 56-62.]
12. Shoskes D. A., Nickel J. C., Dolinga R., Prots D. Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity // Urol. 2009; (73): 538-542; discussion 542-543.
13. Битти В. Л., Моррисон Р. П., Бирн Д. И. Персистенция хламидий: от клеточных культур до патогенеза хламидийной инфекции // ЗППП. 1995; 6: 3-18.
- [Bitti V. L., Morrison R. P., Birn D. I. Chlamydia persistence: from cell cultures to the pathogenesis of chlamydial infection // ZPPP. 1995; 6: 3-18.]
14. Krieger J. N., Thumbikat P. Bacterial prostatitis: bacterial virulence, clinical outcomes, and new directions // Microbiol Spectr. 2016; 4 (1).
15. Zhang J., Liang C., Shang X., Li H. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A disease or symptom? Current perspectives on diagnosis, treatment, and prognosis // Am J Mens Health. 2020.
16. Zhang W., Fang Y., Shi M., Zhang M., Chen Y., Zhou T. Optimal acupoint and session of acupuncture for patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis // Transl Androl Urol. 2021; 10 (1): 143-153.
17. Magri V., Wagenlehner F., Perletti G., Schneider S., Marras E., Naber K. G., Weidner W. Use of the UPOINT chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome classification in European patient cohorts: sexual function domain improves correlations // J. 2010; 184 (6): 2339-2345.
18. Конопля А. И., Теодорович О. В., Шатохин М. Н. и др. Хронический простатит, аденома предстательной железы и иммунитет: нарушения и коррекция // Урология. 2013; 4: 99-103.
- [Konoplya A. I., Teodorovich O. V., Shatokhin M. N. i dr. Chronic prostatitis, prostate adenoma and immunity: disorders and correction // Urologiya. 2013; 4: 99-103.]
19. Nickel J. C. Chronic prostatitis/Chronic pelvic pain. The biomedical model has failed! So, what's next Contemp // Urol. 2006; 6: 31-39.
20. Калинина С. Н., Тиктинский О. Л., Александров В. П. Клинико-иммунологические нарушения у больных хроническим простатитом, обусловленным урогенитальной инфекцией // Урология. 2006; 3: 74-79.
- [Kalinina S. N., Tiktinskiy O. L., Aleksandrov V. P. Clinical and immunological disorders in patients with chronic prostatitis caused by urogenital infection // Urologiya. 2006; 3: 74-79.]
21. Mazzoli S., Salts S., Cosco E., Pogiali C. Production of IL6 in vivo and anti Chlamydia trachomatis specific immune response in patients affected by prostatitis. The 2nd European Congress ESIDOG & the 4th World Congress Infect Dis Obstet Gynecol & Infect Dis Urol Dermatol Oct. 29 – Nov. 5, 1995, Marbella, Spain Programs & Abstracts 1995; 134.
22. Тюзиков И. А., Греков Е. А., Калинченко С. Ю., Мартов А. Г. Оптимизация диагностики воспалительных заболеваний предстательной железы на основе междисциплинарного подхода // Экспериментальная и клиническая урология. 2013; (1): 44-51.
- [Tyuzikov I. A., Grekov Ye. A., Kalinchenko S. Yu., Martov A. G. Optimization of the diagnosis of inflammatory diseases of the prostate gland based on an interdisciplinary approach // Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2013; (1): 44-51.]
23. Брагина Е. Е., Дмитриев Г. А. Морфологические особенности строения элементарных и ретикулярных телец хламидий при персистирующем хламидиозе. Тезисы докладов научно-практической конференции, посвященной 75-летию ЦНИКВИ. М., 1996. С. 12-13.
- [Bragina Ye. Ye., Dmitriyev G. A. Morphological features of the structure of elementary and reticular bodies of chlamydia in persistent chlamydia. // Tezisy dokladov nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 75-letiyu TSNIKVI. M., 1996. S. 12-13.]
24. Górska A., Jończyk-Matysiak E., Łusiak-Szelachowska M., Międzybrodzki R., Weber-Dąbrowska B., Borysowski J., et al. Phage therapy in prostatitis: recent prospects // Front Microbiol. 2018; (9): 1434.
25. Morrison R. P., Belland R. J., Lyng K., Caldwell H. D. Chlamydial disease pathogenesis: the 57-kD chlamydial hypersensitivity antigen is a stress response protein // J. Exp. Med. 1989; 170: 1271-1283.
26. Su H., Caldwell H. D. CD4(+) T-cells play a significant role in adoptive immunity to Chlamydia trachomatis infection of the mouse genital tract. Infect // Immun. 1995; 63: 3302-3308.

#### Сведения об авторах:

Ткаченко Евгений Владимирович, к.м.н., уролог, андролог, врач высшей категории Общества с ограниченной ответственностью «Клиника «Синай»; 119049, Россия, Москва, ул. Большая Полянка, 54, стр. 1; drt2007@yandex.ru

Александр Александрович Белопольский, к.м.н., уролог, андролог, врач высшей категории Автономной некоммерческой организации Центр социальных инициатив «Пангея»; 107061, Россия, Москва, ул. Большая Черкизовская, 5, корп. 8; alexbelop@mail.ru

#### Information about the authors:

Evgenii V. Tkachenko, MD, urologist, andrologist, doctor of the highest category at the Limited Liability Company «Clinic «Sinai»; 54 b. 1 Bolshaya Polyanka str., Moscow, 119049, Russia; drt2007@yandex.ru

Aleksandr A. Belopolsky, MD, urologist, andrologist, doctor of the highest category at the Autonomous non-profit organization Center for Social Initiatives «Pangea»; 5 b. 8 Bolshaya Cherkizovskaya str., Moscow, 107061, Russia; alexbelop@mail.ru

Поступила/Received 07.10.2022

Принята в печать/Accepted 10.10.2022

# Новые возможности в лечении смешанных бактериальных инфекций у женщин

В. Н. Кузьмин, ORCID: 0000-0003-4022-9814, vnkuzmin@rambler.ru

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

**Резюме.** Смешанные бактериальные инфекции вызывают нарушения репродуктивной функции в виде воспалительных заболеваний органов малого таза, трубного бесплодия и внематочной беременности. Перспективным препаратом группы макролидов является спирамицин. Спирамицин является высокоэффективным препаратом в лечении неосложненных и осложненных инфекций мочеполового тракта, вызванных хламидиями и уреаплазмами, который может применяться в качестве монотерапии и в составе комплексного лечения инфекций, передаваемых половым путем. Особое значение имеет доказанная безопасность терапии спирамицином инфекций на любых сроках беременности. Поэтому основными принципами рациональной антибактериальной терапии являются определение микрофлоры, вызвавшей инфекционный процесс, оценка воздействия антибиотика на плод и пути его элиминации, а также раннее начало терапии, оценка ее эффективности в первые 48 часов, контроль побочного действия. При инфекционно-воспалительных заболеваниях, особенно смешанных бактериальных инфекциях, обоснованным считается применение комбинированного препарата (орnidазол 500 мг и ципрофлоксацин 500 мг). Результаты проведенного исследования микробиоты влагалища показали, что ее флора практически полностью представлена анаэробными микроорганизмами. Появление на фармацевтическом рынке секнидазола – антимикробного средства нового поколения – позволило реализовать новый подход к лечению бактериального вагиноза. Секнидазол в отличие от клиндамицина не обладает активностью против полезных лактобацилл, вледствие чего можно ожидать минимального воздействия на преобладающий компонент *Lactobacillus* нормальной здоровой микрофлоры. При наличии дисбактериоза кишечника инфекционный процесс приобретает затяжное течение, что требует повторных курсов антибиотикотерапии и усугубляет дисбактериоз. После окончания приема антибиотиков целесообразно провести коррекцию состояния микробиоценоза влагалища. Таким образом, тактика акушера-гинеколога, основанная на применении комплекса мероприятий по лечению и профилактике инфекций, позволяет снизить частоту осложнений у женщин репродуктивного возраста.

**Ключевые слова:** бактериальная инфекция, воспалительные заболевания органов малого таза, хламидии, бактериальный вагиноз, антибактериальная терапия.

**Для цитирования:** Кузьмин В. Н. Новые возможности в лечении смешанных бактериальных инфекций у женщин // Лечебный Врач. 2022; 11 (25): 76-81. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.013

## New opportunities in the treatment of mixed bacterial infections in women

Vladimir N. Kuzmin, ORCID: 0000-0003-4022-9814, vnkuzmin@rambler.ru

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

**Abstract.** Mixed bacterial infections cause reproductive disorders, in the form of inflammatory diseases of the pelvic organs, tubal infertility and ectopic pregnancy. A promising macrolide drug is spiramycin. Spiramycin is a highly effective drug in the treatment of uncomplicated and complicated urinary tract infections caused by chlamydia and ureaplasma, which can be used as monotherapy and as part of a complex treatment of sexually transmitted infections. Of particular importance is the proven safety of spiramycin therapy for infections at any stage of pregnancy. Therefore, the main principles of rational antibacterial therapy are the determination of the microflora that caused the infectious process, the assessment of the impact of the antibiotic on the fetus and the ways of its elimination, as well as the early start of therapy, the assessment of its effectiveness in the first 48 hours, the control of side effects. In infectious-inflammatory diseases, especially mixed bacterial infections, the use of the combined drug (ornidazole 500 mg and ciprofloxacin 500 mg) is considered justified. The results of the study of the vaginal microbiota showed that its flora is almost completely represented by anaerobic microorganisms. The appearance on the pharmaceutical market of secnidazole, a new generation antimicrobial agent, made it possible to implement a new approach to the treatment of bacterial vaginosis. Secnidazole, unlike clindamycin, does not have activity against beneficial lactobacilli and one can expect a minimal effect on the predominant *Lactobacillus* component of the normal healthy microflora. In the presence of intestinal dysbacteriosis, the infectious process acquires a protracted course, which requires repeated courses of antibiotic therapy and exacerbates dysbacteriosis. After the end of taking antibiotics, it is advisable to correct the state of the microbiocenosis of the vagina. Thus, the tactics of an obstetrician-gynecologist, based on the use of a set of measures for the treatment and prevention of infections, can reduce the incidence of complications in women of reproductive age.

**Keywords:** bacterial infection, pelvic inflammatory disease, chlamydia, bacterial vaginosis, antibiotic therapy.

**For citation:** Kuzmin V. N. New opportunities in the treatment of mixed bacterial infections in women // Lechaschi Vrach. 2022; 11 (25): 76-81. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.013

**С**реди инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), наиболее распространенным заболеванием в настоящее время является хламидиоз. Хламидийная инфекция у женщин связана с серьезными нарушениями репродуктивной функции и инфекционными осложнениями в виде воспалительных заболеваний органов малого таза, трубного бесплодия и внематочной беременности [1]. Следует отметить, что у 70% женщин с хламидийным воспалением шейки матки наблюдается либо стертая клиническая картина, либо бессимптомное течение инфекции. Хламидии влияют на внутриутробное развитие плода, исход родов и течение послеродового периода. Дети, рожденные от матерей, страдающих урогенитальным хламидиозом, в 40-60% случаев имеют клинические проявления хламидийной инфекции [7].

Хламидии являются облигатными внутриклеточными паразитами, обладающими тропностью к цилиндрическому эпителию. Однако они способны поражать и многослойный плоский эпителий, а также моноциты. Хламидии могут быть обнаружены в очагах поражения прямой и даже сигмовидной кишки. Кроме того, в последнее время у больных урогенитальными инфекциями выявлены закономерные нарушения кишечного биоценоза.

Следует отметить, что лечение антибиотиками эффективно только во время репродуктивной фазы хламидийной инфекции, т. е. на стадии ретикулярных телец. В случае воздействия неадекватных доз антибиотиков хламидии могут трансформироваться в L-формы, обладающие очень слабой способностью к антигенному раздражению иммунокомпетентных клеток, и длительно находиться внутри клеток. При делении клетки они передаются дочерним клеткам. Это приводит к длительной персистенции возбудителя и хроническому течению процесса. L-формы хламидий не чувствительны к действию антибиотиков [4].

Источником инфекции при урогенитальном хламидиозе является человек, болеющий острой или хронической формой инфекции с манифестным или бессимптомным течением процесса. Основные пути передачи хламидиоза – половой, контактно-бытовой (редко), вертикальный. При локализации воспалительного процесса в области шейки матки заражение плода происходит в родах, а при поражении труб, эндометрия, децидуальной оболочки, хориона и плодных оболочек – внутриутробно в результате аспирации или заглатывания плодом инфицированных околоплодных вод и попадания возбудителя на слизистые оболочки дыхательных путей, конъюнктивы, уретры, вульвы. Частота инфицирования беременных колеблется от 10% до 40%, а при осложненном гинекологическом анамнезе (сальпингофорит, бесплодие, невынашивание) – до 63% [5].

Ввиду общности путей передачи возбудителей при ИППП, хламидии часто встречаются в ассоциации с другими микрорганизмами, такими как гонококки, трихомонады, микроплазмы, уреаплазмы и др.

Наряду с острой инфекцией возможно развитие хронического заболевания хламидиозом. При этом хламидии поглощаются периферическими фагоцитами. Моноциты недолго оседают в тканях, превращаясь в тканевые макро-

фаги, а находящиеся в них хламидии становятся антигенным стимулятором. Тип развития заболевания зависит от состояния иммунитета человека, массивности инфицирования, патогенности и вирулентности инфекционного агента и многих других факторов. Осложнения урогенитального хламидиоза чаще всего сочетаются с выраженными нарушениями иммунорегуляции, в частности, с угнетением уровня Т-лимфоцитов, Т-хелперов, снижением уровня интерферонного статуса больного [4].

Клинические проявления урогенитального хламидиоза достаточно широки: от выраженных воспалительных явлений до бессимптомного носительства, при котором вообще неуместно говорить о клинических проявлениях. Выделяют заболевания нижнего отдела урогенитального тракта (эндочервицит, уретрит, парауретрит, бартолинит, кольпит) и восходящую инфекцию (эндометрит, сальпингит, сальпингофорит, пельвиоперитонит, перигепатит).

Первичные кольпиты при хламидийной инфекции встречаются редко, но их развитие возможно при патологической гормональной активности, в частности у девочек, беременных и женщин постменопаузального периода. Наиболее частым проявлением урогенитального хламидиоза у женщин является цервицит с необильными слизисто-гнойными выделениями, появлением воспалительного ареола вокруг цервикального зева с образованием фолликулов (фолликулярный цервицит) и легкой ранимостью в этой области. Выделения из цервикального канала мацерируют многослойный плоский эпителий влагалищной части шейки матки, вызывая его частичную десквамацию. Шейка матки становится отечной, образуется так называемая гипертрофическая эктопия шейки матки [9].

Уретриты встречаются у женщин значительно реже, чем у мужчин, и в силу анатомических особенностей сопровождаются менее выраженной симптоматикой, в том числе и незначительным лейкоцитозом при бактериоскопии. Взятие материала из уретры в дополнение к мазкам из цервикального канала при установлении этиологии процесса позволяет увеличить вероятность выявления хламидий. Распространению хламидий из очагов, расположенных в нижних отделах урогенитального тракта, способствуют искусственное прерывание беременности и другие операции.

Восходящая хламидийная инфекция чаще всего распространяется каналикулярно, т. е. через цервикальный канал, полость матки, маточные трубы на брюшину и органы брюшной полости, возможны лимфогенный и гематогенный пути, а также через зараженные сперматозоиды.

При полимикробном остром сальпингите, когда хламидии не диагностируются, а выявлены другие возбудители, к примеру гонококки, трихомонады, микроплазмы, уреаплазмы, лечение направлено только на устранение гонорейной инфекции, что приводит к упорному хламидийному воспалению эндометрия, маточных труб. Хламидийный сальпингит и сальпингофорит – наиболее частые проявления восходящей инфекции, особенностью которой является длительное подострое, стертное течение без склонности к утяжелению, приводящее при этом к непроходимости маточных труб,

внематочной беременности, трубно-перитонеальному бесплодию, спаечному процессу в малом тазу, невынашиванию беременности [10].

При заболевании женщин хламидиозом, в ранние сроки беременности могут сформироваться инфекционные эмбриопатии, которые проявляются врожденными пороками развития плода, первичной плацентарной недостаточностью, что нередко заканчивается самопроизвольным выкидышем, неразвивающейся беременностью. Для более поздних сроков беременности, осложненной хламидиозом, характерны угроза прерывания, развитие вторичной плацентарной недостаточности, нарушения продукции околоплодных вод, преждевременные роды. Трансплацентарное инфицирование плода подтверждается и морфологическим исследованием умерших новорожденных, при котором было установлено поражение хламидиями мозговых оболочек, сосудистых сплетений головного мозга и легких. При гематогенном заражении плода возникают комплексные патологические изменения в виде отечно-геморрагического синдрома, кровоизлияний в желудочки мозга, пневмопатии, печеночно-почечной и надпочечниковой недостаточности, которые могут быть непосредственной причиной внутриутробной или ранней постнатальной гибели плода.

В большинстве случаев инфекционный процесс ограничивается поражением последа с развитием компенсаторно-приспособительных реакций в нем. Далее по мере прогрессирования инфекционного процесса барьерная функция плаценты нарушается, что ведет к развитию плацентарной недостаточности. Уменьшение диффузии питательных веществ неизбежно приводит к хронической гипоксии и гипотрофии плода, которые являются основной формой проявления антенатальной хламидийной инфекции в акушерской клинике.

Цервикальная хламидийная инфекция способствует преждевременным родам или преждевременному разрыву плодных оболочек. Значительное влияние оказывает и заражение околоплодных вод хламидиями. Аспирация или заглатывание инфицированных околоплодных вод ведет к инфицированию легких, пищеварительного тракта плода с развитием инфекционного процесса еще до рождения ребенка. Эти данные подтверждают возможность инфицирования плода при интактных оболочках, например, при рождении ребенка путем операции кесарева сечения. Заражение детей хламидиозом происходит и при контакте с инфицированными родовыми путями.

Таким образом, последствия хламидиоза проявляются в виде хронических воспалительных заболеваний уrogenитального тракта, шейки матки, патологии беременности с возможным инфицированием плода.

Следует учитывать, что внутриклеточное паразитирование хламидий обуславливает применение антибиотиков, способных проникать и накапливаться в пораженных клетках и блокировать внутриклеточный синтез белка. Данные свойства среди антибиотиков лучше всего выражены у макролидов. Длительное время основными средствами для лечения хламидиоза служили препараты тетрациклического ряда. Однако они требуют довольно длительного приема, что повышает риск появления тяжких побочных явлений.

В современных условиях лечения хламидийной инфекции Американские и Европейские рекомендации [8] сводятся к назначению следующих препаратов:

азитромицин – 1 г внутрь однократно;  
доксициклин – 0,1 г внутрь 2 раза в сутки 7 дней.

При этом в группу альтернативных препаратов рекомендованы:

эритромицин – 0,5 г внутрь 4 раза в сутки 7 дней;  
офлоксацин – 0,2 г внутрь 2 раза в сутки 7 дней;  
рокситромицин – 0,15 г внутрь 2 раза в сутки 7 дней;  
кларитромицин – 0,25 г внутрь 2 раза в сутки 7 дней.

Перспективным препаратом группы макролидов является спирамицин. Спирамицин (Дорамитцин ВМ) – это природный 16-членный макролидный антибиотик, по своим характеристикам (профилю микробиологической активности, фармакологическим параметрам, уникальным особенностям действия *in vivo*, клинической эффективности и безопасности), не уступает, а по ряду параметров даже превосходит рутинно применяемые 14- и 15-членные макролиды. Оптимальный эффект эритромицина, кларитромицина и особенно азитромицина проявляется при  $\text{pH} > 7,5$ , а при  $\text{pH} < 7$  падает. 16-членный спирамицин стабилен в кислой среде желудка, поэтому инструкция к препаратуре Дорамитцин ВМ не требует совмещать его прием с едой [6].

Спирамицин – высокоеффективный препарат в лечении неосложненных и осложненных инфекций мочеполового тракта, вызванных хламидиями и уреаплазмами, который может применяться в качестве монотерапии и включаться в комплексное лечение ИППП. С учетом полученных данных для уменьшения риска селекции резистентных штаммов в широкой амбулаторной практике может оказаться оправданным применение макролидов короткого действия, из числа которых несомненными преимуществами с точки зрения фармакокинетики и переносимости обладает спирамицин. В ряде отечественных и зарубежных публикаций, посвященных макролидам, приведены данные об относительной активности спирамицина *in vitro* (в значениях МПК) по сравнению с другими макролидными антибиотиками против различных бактериальных возбудителей. Однако эти сведения малопригодны для прогнозирования его активности *in vivo* и эффективности в клинической практике при лечении различных инфекций. Феномен несоответствия между умеренной активностью спирамицина *in vitro* и его высокой клинической эффективностью был впервые охарактеризован в обзоре C. R. Smith как «парадокс спирамицина» и широко цитируется в зарубежных и отечественных публикациях. «Парадокс спирамицина» связан с целым рядом уникальных особенностей этого антибактериального препарата. Прежде всего, несмотря на общий с другими макролидными антибиотиками механизм действия (подавление синтеза белка в микробной клетке за счет обратимого связывания с 50S субъединицей рибосом), спирамицин, в отличие от 14-членных макролидов, способен связываться не с одним, а сразу с тремя доменами (I-III) указанной субъединицы рибосомы, то есть более прочно, что обеспечивает более длительный антибактериальный эффект [2].

Другими факторами, которые позволяют объяснить высокую эффективность спирамицина при многих заболеваниях, вызванных возбудителями, проявляющими умеренную или даже низкую чувствительность к данному антибиотику *in vitro*, являются:

- создание высоких и длительно сохраняющихся внутри- и внеклеточных концентраций в очаге инфекции;
- накопление внутри клеток, что обеспечивает бактерицидный эффект в отношении внутриклеточных возбудителей;
- депонируясь в макрофагах и нейтрофилах, спирамицин поступает в очаг воспаления;

- кроме того, он усиливает фагоцитарную активность;
- ярко выраженный постантбиотический эффект, т. е. сохранение ингибирующего влияния на размножение бактерий даже после исчезновения из крови или очага воспаления (в этом отношении спирамицин превосходит многие другие макролиды);

- иммуномодулирующий эффект, основанный на способности тормозить образование интерлейкина-2 и стимулировать фагоцитоз.

**Преимущества спирамицина:**

- особые биологические и фармакокинетические свойства (высокие и длительно сохраняющиеся тканевые и внутриклеточные концентрации, иммуномодулирующая активность), позволяющие достигать надежного клинического эффекта даже в отношении слабочувствительных возбудителей;

- сохранение активности против штаммов пневмококков и стрептококков, устойчивых к эритромицину и другим 14- и 15-членным макролидам – кларитромицину и азитромицину;

- высокая клиническая эффективность при внебольничной пневмонии, не уступающая β-лактамным антибиотикам;

- наиболее высокая среди макролидов эффективность при инфекциях полости рта и периодонта;

- лучшая переносимость и удобство применения по сравнению с эритромицином и другими 14-членными (кларитромицином) и 15-членными (азитромицином) макролидами;

- всасывается независимо от приема пищи;

- имеет минимальное количество лекарственных взаимодействий среди макролидов:

- не оказывает прокинетического действия;

- возможность безопасного применения у беременных;

- к спирамицину в России не образовалась значимая резистентность микроорганизмов, т. к. он мало распространен на территории РФ;

- у спирамицина нет перекрестной резистентности к другим макролидам (14- и 15-членным).

Метаболизм макролидов в печени осуществляется микросомальными ферментами оксидазной системы цитохрома P450. В метаболических превращениях макролидных антибиотиков принимает участие преимущественно изофермент CYP3A4, который также обеспечивает окислительную биотрансформацию многих других лекарственных препаратов (например, теофиллина, кофеина, циклоспорина). Наиболее сильными ингибиторами цитохрома P450 являются 14-членные макролиды, которые в процессе своей биотрансформации превращаются в стабильные нитрозоалкановые формы, замедляющие метаболизм лекарств в печени. Таким образом, ингибируется микросомальная оксидазная система, в результате чего замедляется метаболизм многих других лекарств, назначаемых одновременно с данными макролидами. 16-членный спирамицин характеризуется самой низкой способностью к образованию нитрозоалкановых соединений, и, следовательно, его влияние на метаболизм других препаратов маловероятно. Среди макролидов спирамицин менее всего нагружает этот путь метаболизма, так необходимый для постоянно принимаемых лекарственных средств. Данные клинических исследований доказывают, что спирамицин не изменяет концентрацию в крови теофиллина, антибирина и циклоспорина в случае их назначения в сочетании с ним [3].

**Спирамицин имеет ряд важных преимуществ перед азитромицином:**

1. Позволяет избежать возможной резистентности к азитромицину вследствие его широкого применения в последние несколько лет клинической практики.

2. Защитный эффлюкс-механизм патогена не срабатывает по удалению из микроорганизма 16-членного спирамицина по сравнению с 14- и 15-членными макролидами

3. Позволяет избежать проявления побочных эффектов, чаще встречающихся у азитромицина, чем у спирамицина (лейкопения, нейтропения, эозинофилия, ощущения сердцебиения, приливы крови к лицу, диарея, кандидоз).

4. Спирамицин в настоящее время является наиболее высокоактивным современным препаратом из группы макролидов. В многочисленных клинических исследованиях показана высокая эффективность данного препарата при лечении различных бактериальных инфекций, особенно хламидиоза.

Особое значение имеет доказанная более чем 50-летним опытом клинического применения безопасность терапии спирамицином инфекций на любых сроках беременности.

При определении тактики лечения необходимо учитывать, что после приема антибиотиков пенициллинового ряда, дробных доз других антибиотиков хламидии принимают L-форму и становятся нечувствительными к любому виду терапии [2].

Установление излеченности от урогенитального хламидиоза с учетом метода диагностики, культурального исследования, проведенного ранее 10-14 дней после окончания антибиотикотерапии, может дать ложноположительные результаты из-за возможного сохранения нежизнеспособных микроорганизмов или их остатков. Обнаружение хламидий после указанных сроков контроля требует назначения повторного курса противохламидийной терапии препаратами других групп, который не должен превышать 7-10 дней. Лечение хронического (рецидивирующего) хламидиоза короткими курсами с перерывами более физиологично, чем длительный непрерывный прием антибиотиков, заметно угнетающий иммунную реактивность организма, способствующий развитию дисбактериоза, кандидоза и других осложнений.

Как известно, антибактериальная терапия играет значимую роль в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, занимающих существенный удельный вес в структуре заболеваемости беременных и рожениц. Сложность использования антибактериальной терапии в акушерстве обусловлена прежде всего излишне широким и подчас необоснованным применением антибиотиков, ростом антибиотикорезистентности патогенов. Например, установлено, что пенициллины и цефалоспорины неэффективны в качестве препаратов для монотерапии воспалительных заболеваний органов малого таза из-за высокого уровня резистентности к ним аэробной и анаэробной микрофлоры. Поэтому основными принципами рациональной антибактериальной терапии являются определение микрофлоры, вызвавшей инфекционный процесс, оценка воздействия антибиотика на плод и пути его элиминации, а также раннее начало терапии, оценка ее эффективности в первые 48 часов, контроль побочных действий [6].

Определенные корректизы в выбор антибактериальной терапии вносит и рост распространенности микст-инфекций. Поэтому при инфекционно-воспалительных заболеваниях, особенно смешанных бактериальных инфекциях, обоснованным считается применение комбинированного препарата Орцепол ВМ. Входящие в состав препарата орnidазол (500 мг)

и ципрофлоксацин (500 мг) эффективны против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также анаэробов и простейших.

При назначении препарата Орцепол ВМ следует учитывать национальные рекомендации по надлежащему использованию антибактериальных препаратов, а также чувствительность патогенных микроорганизмов в конкретном регионе. Результаты проведенного исследования микробиоты влагалища показали, что ее флора практически полностью представлена анаэробными микроорганизмами. Неслучайно бактериальный вагиноз (БВ) является одним из самых распространенных заболеваний женских половых органов. Кроме того, БВ выявляется в 35% случаев вагинитов. Наиболее простым методом диагностики БВ считается определение pH влагалищного содержимого.

Необходимо помнить, что своевременная диагностика и лечение БВ способствуют снижению риска колонизации мочеполовой системы возбудителями ИППП. Кроме того, БВ может служить фактором риска ВИЧ-инфицирования, поэтому лечение БВ имеет также профилактическое значение. Согласно рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов (2019), схемы лечения БВ у небеременных женщин репродуктивного возраста включают метронидазол (таблетки или гель), клиндамицин (крем). Однако клиндамицин противопоказан к использованию во второй половине беременности. Хорошую эффективность в терапии БВ и вульвовагинального кандидоза у беременных демонстрирует комбинация метронидазола (750 мг) и миконазола (200 мг), входящая в состав препарата Лименда.

Согласно результатам микробиологического исследования, использование данной комбинации способствовало излечению при вульвовагинальном кандидозе, а также при смешанных формах вагинитов (включая трихомонадную с сочетанной бактериальной и кандидозной инфекцией). Общее клиническое излечение отмечалось более чем у 90% пациенток. Необходимо также отметить возможность применения Лименды со второго триместра беременности. Вместе с тем включение клиндамицина в схемы терапии на данном сроке не представляется возможным [1].

Появление на фармацевтическом рынке секнидазола – антимикробного средства нового поколения – позволило реализовать новый подход к лечению БВ. Одноразовая первоначальная схема приема секнидазола (Секнидокс) составляет привлекательную альтернативу многодневным схемам терапии женщин с БВ. Применение однократной дозы секнидазола 2 г не только излечивает первичную инфекцию, но и снижает риск серьезных осложнений нелеченой или недостаточно пролеченной инфекции. Немаловажно, что секнидазол в отличие от клиндамицина не обладает активностью против полезных лактобацилл. Таким образом, от секнидазола (Секнидокс) можно ожидать минимального воздействия на преобладающий компонент *Lactobacillus* нормальной здоровой микрофлоры.

При наличии дисбактериоза кишечника инфекционный процесс приобретает затяжное течение, что требует повторных курсов антибиотикотерапии и усугубляет дисбактериоз. Поэтому необходимо проводить коррекцию дисбиоза кишечника. Профилактика дисбактериоза кишечника проводится бифидумбактерином, лактобактерином и другими эубиотиками во время антибиотикотерапии и в течение 10 дней после ее окончания. Во время курса этиотропного лечения необходимо проводить местное воздействие в виде обработки влагалища дезинфицирующими средствами, местного

применения комбинированного препарата в форме суппозиториев (Лименда). После окончания приема антибиотиков целесообразно провести коррекцию состояния микробиоценоза влагалища.

Несостоятельность иммунной системы может объясняться комплексом причин, среди которых нарушения биоценоза кишечника и влагалища, хроническая инфекция мочевыводящих путей, анемия и др. С одной стороны, хроническая инфекция свидетельствует об ослаблении иммунной системы, с другой стороны – ряд неблагоприятных факторов ослабляет возможности иммунной системы [2].

Профилактика хламидийной инфекции существенно не отличается от профилактики других ИППП. Это прежде всего полное и своевременное излечение больных, ликвидация инфекции у бессимптомных носителей возбудителя, выявление и качественное обследование половых партнеров, проведение профилактического лечения, использование презервативов, санитарное просвещение населения [1].

Обследованию должны подвергаться в первую очередь лица с высоким риском заражения ИППП. Это женщины с многочисленными половыми партнерами, перенесшие или имеющие различные гинекологические заболевания, мужчины с гомо- и бисексуальным поведением. Наибольший процент пациентов с урогенитальным хламидиозом отмечается среди молодых женщин. Однако бессимптомное носительство хламидий может достигать 50% как у мужчин, так и у женщин, поэтому особое значение приобретает обследование половых партнеров даже при отсутствии у них клинических проявлений заболевания с использованием серодиагностики, которая в ряде случаев позволяет определить начало болезни. В случаях подтвержденного заболевания необходимо проводить лечение партнеров по эпидпоказаниям. В сомнительных случаях при невозможности поставить окончательный диагноз, все профилактические и лечебные мероприятия следует проводить при выявлении урогенитального хламидиоза.

Таким образом, тактика акушера-гинеколога, основанная на применении комплекса мероприятий по лечению и профилактике ИППП, позволяет снизить частоту осложнений и улучшить репродуктивную функцию у женщин. ■

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.  
**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

### Литература/References

1. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского, И. Б. Манухина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Геотар-Медиа, 2017. 1007 с.  
[Gynecology. National guideline / Pod red. G. M. Savel'yevo, G. T. Sukhikh, V. N. Serova, V. Ye. Radzinskogo, I. B. Manukhina. 2-ye izd., pererab. i dop. M.: Geotar-Media, 2017. P. 1007.]
2. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской, В. Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Геотар-Медиа, 2016. 1136 с.  
[Guide to outpatient care in obstetrics and gynecology / Pod red. V. N. Serova, G. T. Sukhikh, V. N. Prilepskoy, V. Ye. Radzinskogo. 2-ye izd., pererab. i dop. M.: Geotar-Media, 2016. P. 1136.]

3. Сехин С. В. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза: рациональный выбор в российских условиях // РМЖ. Мать и дитя. 2014; 1: 83-86.  
 [Sekhin S. V. Antibacterial therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs: a rational choice in Russian conditions // RMJ. Mat' i ditya. 2014; 1: 83-86.]
4. Сидорова И. С., Макаров И. О., Унанян А. Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита // Акушерство, гинекология и репродукция. 2010; 3: 21-24.  
 [Sidorova I. S., Makarov I. O., Unanyan A. L. Pathogenesis and pathogenetically substantiated therapy of chronic endometritis // Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya. 2010; 3: 21-24]
5. Сухих Г. Т., Шуршалина А. В. Хронический эндометрит. Руководство. М.: Геотар-Медиа, 2020. 64 с.  
 [Sukhikh G. T., Shurshalina A. V. Chronic endometritis. Guideline. M.: Geotar-Media, 2020. p 64]
6. Яковлев С. В. Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике // Антибиотики и химиотерапия. 2019; 3-4 (64): 48-58.  
 [Yakovlev S. V. A new concept of the rational use of antibiotics in outpatient practice // Antibiotiki i khimioterapiya. 2019; 3-4 (64): 48-58]
7. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010, December 17 // MMWR Recomm. Rep. 2010; RR-12 (59): 64.
8. Ross J. et al. European Guideline for the management of Pelvic Inflammatory Disease, 2012.
9. Rivin M. E. et al. Endometritis. 2015, URL: <http://emedicine.Medscape.com/article/254169> – overview.
10. Judin P. G. Thiebaugeorges O. Pelvic inflammatory disease // Ginecol. Obstet. Fertil. 2009; 2 (37): 172-182.

#### Сведения об авторе:

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

#### Information about the author:

Vladimir N. Kuzmin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Perinatal Infections, Department of Reproductive Medicine and Surgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; [vnkuzmin@rambler.ru](mailto:vnkuzmin@rambler.ru)

Поступила/Received 20.09.2022

Принята в печать/Accepted 07.10.2022

## ДОРАМИТЦИН ВМ



Спирацицин 3 млн МЕ  
10 таблеток

Эрадикация хламидий, токсоплазм и других патогенов наряду с<sup>1</sup>:

- иммуномодулирующим
- постантибиотическим эффектами

- Единственный макролид по Российским Клиническим Рекомендациям для эрадикации токсоплазм<sup>2</sup>
- Разрешено применение у беременных<sup>3</sup>
- Эффективен при сложившейся резистентности к<sup>1</sup>: эритромицину, азитромицину, рокситромицину, кларитромицину



WORLD MEDICINE  
Pharmaceutical Company

Инструкция по медицинскому применению  
Дорамитцин ВМ размещена на сайте  
[girls.rosminzdrav.ru](http://girls.rosminzdrav.ru), также по QR-коду:



RU.DRM.22.10.02

Реклама для специальности

# Современные принципы консервативного лечения легкой и среднетяжелой форм язвенного колита

О. В. Головенко, ORCID: 0000-0002-7439-0983, [drgolovenko@yandex.ru](mailto:drgolovenko@yandex.ru)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

**Резюме.** Язвенный колит – хроническое заболевание, характеризующееся наличием воспаления, которое обычно начинается в прямой кишке и распространяется диффузно в проксимальном направлении, вовлекая часть или всю слизистую оболочку толстой кишки. Этиология язвенного колита до сих пор неизвестна, поэтому отсутствуют лекарственные средства, которые могли бы излечить это грозное заболевание. Весь обширный арсенал фармпрепаратов, который предлагается для лечения язвенного колита, направлен на различные, пока еще недостаточно изученные звенья патогенеза заболевания. Появление нового класса лекарственных средств (генно-инженерных биологических препаратов), к сожалению, не решило эту кардинальную проблему. Единственный способ «излечения» язвенного колита в настоящее время – удаление всей толстой кишки с формированием илеоанального резервуарного анастомоза или постоянной илеостомы. Однако хирургическое лечение язвенного колита сопряжено с множеством осложнений, а иногда и летальными исходами. Главные цели терапии заболевания заключаются в индукции и сохранении бесстериоидной клинической и эндоскопической ремиссии, уменьшении частоты осложнений, инвалидизации и улучшении качества жизни. Тяжелые формы язвенного колита, требующие госпитализации и интенсивного консервативного лечения, а иногда и хирургического вмешательства, составляют около 15% всех случаев. Большинство легких и среднетяжелых форм язвенного колита могут успешно лечиться амбулаторно с помощью традиционных лекарственных средств, в первую очередь инновационных препаратов месалазина. Грамотная комбинация пероральных и ректальных форм месалазина позволяет в большинстве случаев добиться не только клинической ремиссии, но и достичь современной цели лечения язвенного колита – заживления слизистой оболочки толстой кишки, то есть эндоскопической ремиссии. В статье изложены современные взгляды на лечение легкой и среднетяжелой форм язвенного колита с различной протяженностью поражения толстой кишки, которые отражены в последних отечественных и зарубежных руководствах.

**Ключевые слова:** гастроэнтерология, язвенный колит, месалазин, суппозитории, гранулы, пена, алгоритм лечения, комбинированная терапия, поддержание ремиссии.

Для цитирования: Головенко О. В. Современные принципы консервативного лечения легкой и среднетяжелой форм язвенного колита // Лечащий Врач. 2022; 11 (25): 82-89. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.014

## Modern principles of conservative treatment of mild and moderate forms of ulcerative colitis

Oleg V. Golovenko, ORCID: 0000-0002-7439-0983, [drgolovenko@yandex.ru](mailto:drgolovenko@yandex.ru)

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, p. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia

**Abstract.** Ulcerative colitis is a chronic disease characterized by inflammation that usually begins in the rectum and diffusely spreads proximally, involving part or all of the colonic mucosa. The etiology of ulcerative colitis is still unknown, so there are no drugs that could cure this formidable disease. The entire vast arsenal of drugs that is offered for the treatment of ulcerative colitis is aimed at various, as yet insufficiently studied links in the pathogenesis of ulcerative colitis. The emergence of a new class of medicines (genetically engineered biological preparations), unfortunately, has not solved this cardinal problem. The only way to «cure» ulcerative colitis at present is to remove the entire colon with the formation of an ileoanal reservoir anastomosis or a permanent ileostomy. However, surgical treatment of ulcerative colitis is associated with many complications and sometimes death. The main goals of therapy for ulcerative colitis are to induce and maintain steroid-free clinical and endoscopic remission, reduce the incidence of complications, disability and improve the quality of life. Severe forms of ulcerative colitis requiring hospitalization and intensive conservative treatment, and sometimes surgery, account for about 15% of all cases of ulcerative colitis. Most mild to moderate forms of ulcerative colitis can be successfully treated on an outpatient basis with conventional medicines, most notably the innovative mesalazine. A competent combination of oral and rectal forms of mesalazine allows in most cases to achieve not only clinical remission, but to achieve the modern goal of treating ulcerative colitis –

healing of the colon mucosa, that is, endoscopic remission. The article presents modern views on the treatment of mild and moderate forms of ulcerative colitis with different extent of colon damage, which are reflected in the latest domestic and foreign guidelines.

**Keywords:** gastroenterology, ulcerative colitis, mesalazine, suppositories, granules, foam, treatment algorithm, combination therapy, remission maintenance.

**For citation:** Golovenko O. V. Modern principles of conservative treatment of mild and moderate forms of ulcerative colitis // Lechaschi Vrach. 2022; 11 (25): 82-89. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.014

**Я**звенный колит (ЯК) – хроническое инвалидизирующее воспалительное заболевание кишечника, которое обычно возникает в молодом возрасте и продолжается в течение всей жизни пациента. Несмотря на то, что заболеваемость ЯК в Западной Европе и Северной Америке стабилизировалась, она продолжает расти в новых индустриальных странах [1].

Согласно популяционным когортным исследованиям большинство пациентов с ЯК имеют легкую или среднетяжелую формы ЯК [2]. Наиболее манифестные проявления заболевания отмечаются на момент выставления диагноза, а в дальнейшем периоды обострений чередуются с ремиссиями. У 14-17% пациентов может быть агрессивное течение ЯК [3-9]. Почти 50% больных ЯК за все время заболевания вынуждены госпитализироваться хотя бы один раз, а среди тех, кто был однажды госпитализирован, риск повторной госпитализации в течение 5 лет достигает 50%. Кумулятивный риск колэктомии в течение 5 и 10 лет составляет около 10-15%. Хотя риск ранней колэктомии снизился, частота долговременной колэктомии в течение продолжительного времени остается стабильной [3, 7, 8, 10]. Кроме существенного снижения качества жизни и работоспособности из-за клинических проявлений заболевания ЯК также ассоциируется с повышенным риском развития колоректального рака (КРР) [57].

Доказанными предикторами агрессивного течения ЯК и колэктомии является молодой возраст (менее 40 лет) на момент установления диагноза, totalное поражение, выраженная эндоскопическая активность (наличие глубоких язв), внецишечные проявления, необходимость в раннем назначении глюкокортикоидов (ГКС) и повышение уровней воспалительных маркеров [4, 11-14]. Напротив, у пациентов с ограниченной анатомической протяженностью поражения и незначительной эндоскопической активностью риск колэктомии низкий. В целом примерно у двух третей пациентов с ЯК

на момент установления диагноза заболевание ограничивается прямой кишкой и левыми отделами ободочной кишки. Приблизительно у одной пятой части пациентов с дистальным ЯК со временем отмечается распространение поражения (обычно в течение 10 лет после установления диагноза). Как правило, это пациенты с неудовлетворительным контролем за течением заболевания [15-17].

Согласно результатам популяционных когортных исследований более 90% больных получали препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) в течение первого года после установления диагноза, а 60-87% пациентов продолжали и далее использовать 5-АСК. Только 50% пациентов получали ГКС, 20% – иммуносупрессоры, а 5-10% – биологическую терапию в период заболевания [3-9]. Хотя основное внимание акцентировалось на пациентах с тяжелой формой ЯК с высоким риском колэктомии, у большинства наблюдались легкие и среднетяжелые формы с низким риском колэктомии. Таких пациентов обычно лечат врачи общей практики и гастроэнтерологи с помощью различных терапевтических стратегий [18].

Успешное ведение пациентов с ЯК основывается на нескольких принципах: тщательной стратификации и мониторинге, выявлении предикторов агрессивного течения и проведении последующей агрессивной терапии у больных с высоким риском колэктомии, оптимальное ведение пациентов с низким риском колэктомии с легкими и среднетяжелыми формами заболевания, чтобы снизить риск прогрессирования и возникновение осложнений [19].

Российские, американские и европейские клинические консенсусы по ведению пациентов с ЯК ставят основными целями терапии индукцию и сохранение бесстериоидной клинической и эндоскопической ремиссии, уменьшение частоты осложнений и инвалидизации, улучшение качества жизни [19-23].

Эндоскопическая ремиссия ЯК, или заживление слизистой оболочки толстой кишки, ассоциируется с более низ-

кой частотой рецидивов, снижением потребности в ГКС, существенно меньшей частотой хирургических операций, более низким риском КРР, более высоким качеством жизни [24-28].

Лечение ЯК можно условно разделить на два этапа – индукцию ремиссии и ее сохранение. Терапевтические стратегии обычно зависят от тяжести атаки (легкая, среднетяжелая, тяжелая) и протяженности поражения толстой кишки (проктит, левосторонний колит, тотальный колит). В статье изложены современные взгляды на лечение легких и среднетяжелых форм ЯК с различной протяженностью поражения толстой кишки, содержащиеся в последних отечественных и зарубежных руководствах.

### **Современные принципы консервативного лечения легкой и среднетяжелой форм язвенного колита**

Первой линией индукционной терапии всех форм ЯК с различной протяженностью поражения толстой кишки является 5-АСК [19, 23, 29-31].

Международное непатентованное название 5-АСК – месалазин. Первым лекарственным препаратом для лечения ЯК, который содержал в своем составе молекулу 5-АСК, был сульфасалазин. Молекула 5-АСК в сульфасалазине соединяется азотной связью с молекулой сульфаниламида сульфапиридином. В толстой кишке под влиянием бактерий кишечной микрофлоры азотная связь разрушается, высвобождая активные компоненты – 5-АСК и сульфапиридин. Противовоспалительным действием обладает только 5-АСК, которая:

- подавляет синтез медиаторов воспаления (простагландинов и лейкотриенов) путем ингибиции циклооксигеназы;
- ингибит функции нейтрофильных гранулоцитов – миграцию, дегрануляцию, фагоцитоз и образование свободных токсичных кислородных радикалов;
- тормозит синтез фактора, активирующего тромбоциты;
- оказывает антиоксидантное действие;

- участвует в активации PPAR- $\gamma$ -рецепторов, играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника;
- оказывает значимое влияние на экспрессию генов, ответственных за инвазивность, метаболизм и стресс-соустойчивость бактерий;
- эффективно ингибирует ядерный (нуклеарный) фактор (NF- $\kappa$ B), отвечающий за регуляцию генной активности и синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ).

Кроме того, месалазин стимулирует апоптоз (запрограммированную гибель клеток) клеток КРР, подавляет митоген-активированную протеин-киназу (МАП-киназу) и уменьшает скорость пролиферации слизистой оболочки толстой кишки у пациентов со спорадическими полипами [32-34]. Сульфапиридин же выступает исключительно в качестве носителя, позволяющего доставить 5-АСК в толстую кишку. У значительного числа больных при длительном приеме сульфасалазина встречаются побочные эффекты. Практически все они обусловлены сульфапиридином. Метаболизм сульфапиридина осуществляется в печени посредством реакций ацетилирования, поэтому у пациентов с медленным фенотипом ацетилирования происходит накопление токсических концентраций сульфапиридина даже при использовании терапевтических доз сульфасалазина. Чтобы снизить вероятность развития побочных эффектов, следует применять сульфасалазин в суточной дозе не выше 3,0 г, что, однако, может существенно сказаться на его клинической эффективности, поскольку доза сульфасалазина 2,0 г стехиометрически соответствует всего лишь 0,75 г месалазина [35].

Большим достижением в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) была разработка нового поколения препаратов, содержащих чистый месалазин. Эти препараты позволяют избежать побочных эффектов, обусловленных сульфапиридином, и создать высокую концентрацию 5-АСК в зоне воспаления [32, 33]. Препараты месалазина первого поколения для перорального приема отличаются различной защитной оболочкой таблетки, которая растворяется при определенном pH внутрикишечной среды. В таблетках Салофалька месалазин заключен в оболочку из специального полимерного материала, которая растворяется при pH > 6, то есть в терминальном

отделе тонкой кишки и правых отделах ободочной кишки. В результате в этих отделах кишечника создается наивысшая концентрация активного лекарственного компонента – месалазина. Суточная доза таблеток Салофалька колеблется от 1,5 до 4,0 г в зависимости от выраженности клинической активности ЯК. Суточную дозу обычно делят на 3-4 приема.

Другая технология используется при производстве микрогранул препарата Пентаса®. При приеме как таблеток, так и гранул Пентасы высвобождение 5-АСК начинается в двенадцатиперстной кишке и равномерно продолжается до прямой кишки [36]. При этом согласно инструкции около 30-50% препарата адсорбируется главным образом в тонкой кишке, в связи с чем в толстой кишке активно около 50-60% месалазина. Это требует увеличения дозы Пентасы в 2 раза при локализации воспалительного процесса в толстой кишке: рекомендованная доза, согласно инструкции Пентаса® (гранулы), для лечения обострения ЯК составляет 4 г/сут, для поддержания ремиссии – 2 г/сут.

Выбор конкретного лекарственного препарата (Пентаса® или Салофальк®) определяется в первую очередь локализацией патологического процесса в кишечнике. При поражении проксимальных отделов подвздошной и тощей кишки предпочтение отдается Пентасе, а при поражении терминального отдела подвздошной и толстой кишки препаратом выбора является Салофальк®. Месалазин имеет хороший профиль безопасности. Побочные эффекты при назначении высоких и низких доз месалазина сопоставимы. Для всех пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе ВЗК, характерен плохой комплаенс, т. е. несоблюдение рекомендованной схемы приема лекарственных препаратов. Пациенты предпочитают однократный прием всей суточной дозы назначенного препарата, а не дробный прием в течение дня [37].

Для улучшения соблюдения предписанного режима приема Салофалька была разработана новая лекарственная форма препарата – гранулы Салофальк. Эта инновационная двухкомпонентная лекарственная форма сочетает pH-контролируемое высвобождение активной субстанции с длительным непрерывным выделением месалазина из ядра на основе оригинальной полимерной матрицы. Кишечнорастворимая защитная оболочка обеспечивает

pH-зависимое высвобождение активной субстанции, начинающееся в терминальном отделе подвздошной кишки и продолжающееся в нижележащих отделах кишечника. Потеря действующего вещества до подвздошной кишки при этом минимальна.

Полимерное матричное ядро обеспечивает длительное непрерывное выделение активной субстанции на всем протяжении толстой кишки, включая прямую кишку. Нерастворимое ядро гранулы, которое выполняет исключительно функцию доставки действующего вещества в толстую кишку, уже без месалазина может выходить со стулом. Это абсолютно нормальное, предусмотренное явление, никоим образом не свидетельствующее о недостаточном высвобождении действующего вещества из гранул, что подтверждается высокой эффективностью гранул Салофалька при ЯК в большом количестве клинических исследований.

Большое количество гранул (в 3 г Салофалька их содержится около 3500) обеспечивает равномерное и эффективное распределение активной субстанции и, благодаря очень большой площади поверхности (3 г гранул соответствуют 100 см<sup>2</sup>), гарантирует эффект даже при ускоренном пассаже по кишечнику (диарее). Согласно инструкции Салофальк® гранулы может назначаться всего лишь один раз в день. Благодаря малому размеру гранул (около 1 мм), способствующему беспрепятственному пассажу через желудок, их можно принимать вне зависимости от употребления пищи. Благодаря оптимальному профилю высвобождения гранулы Салофалька позволяют достичь многих клинических эффектов лечения при существенно более низких дозах (3,0 и 1,5 г) по сравнению с другими препаратами месалазина.

Так, по данным объединенного анализа четырех проспективных рандомизированных двойных слепых исследований [38] с участием 705 пациентов с активным ЯК, гранулы Салофалька в дозе 3 г/сут однократно (лечение 8 недель) были эффективны у 86% пациентов с проктосигмоидитом в достижении клинической ремиссии, существенно превосходя таблетки. При этом гранулы Салофалька продемонстрировали и более высокую эффективность в отношении заживления слизистой, по сравнению с таблетками. Это дает основания рассматривать Салофальк® гранулы в качестве препарата выбора перорального месалазина при дисталь-

ных формах ЯК [38]. Создавая высокую концентрацию 5-АСК в слизистой оболочке (СО), гранулы Салофалька позволяют достичь гистологического заживления СО толстой кишки. По данным исследования Kruis, 2009, при участии 54 клинических центров в 13 странах и 380 пациентов с обострением ЯК, Салофальк® гранулы 3 г/сут в течение 8 недель как при однократном, так и 3-кратном приеме был эффективен почти у 60% пациентов в достижении гистологического заживления СО – гистологической ремиссии + улучшения [37].

В препарате Мезавант® используется многоматричная система доставки месалазина (технология MMX, Cosmo Pharmaceuticals, Италия). За счет кишечнорастворимой оболочки из эудрагита S высвобождение действующего вещества из таблетки MMX начинается при pH ≥ 7,0 в толстой кишке, а за счет системы замедленного высвобождения MMX происходит постепенное высвобождение месалазина на всем протяжении толстой кишки. Таблетки месалазина-MMX, как и гранулы Салофалька, принимаются один раз в сутки. Следует учитывать, что при использовании таблеток месалазина-MMX, как и других препаратов с оболочкой из эудрагита S (асакол, месакол), высвобождающих месалазин при значениях pH ≥ 7,0, как минимум у 25% пациентов они могут быть малоэффективны. Это связано с тем, что у значительной доли даже здоровых людей (до 25%) pH ни в одном отделе ЖКТ не достигает уровня 7, тогда как уровень pH достигает 6 у 90% людей уже в подвздошной кишке. При ВЗК отмечается дополнительное закисление среды кишечника: время, когда pH превышает 7, значительно сокращается у больных с мягким и умеренным ЯК по сравнению со здоровыми добровольцами ( $0,3 \pm 0,17$  против  $9,3 \pm 5,3$  часа). У некоторых пациентов этот период может быть настолько коротким, что его недостаточно для полного растворения оболочки таблетки из эудрагита S. Риск полного нерастворения таблетки Мезаванта существенно выше у пациентов с распространенным колитом, частым стулом (5 и более раз в сутки) и жидкой его консистенцией (5–6 типы по Бристольской шкале), что в результате увеличивает риск рецидива или усиления воспаления при ЯК [39].

Клинический эффект различных препаратов месалазина во многом определяется разным профилем высвобо-

ждения активного вещества. Следует отметить, что, хотя все препараты месалазина позволяют достичь ремиссии, время до наступления улучшения может существенно отличаться. Наиболее быстрый эффект при ЯК (по результатам обзора разных исследований) отмечается при использовании гранул Салофалька – прекращение ректального кровотечения и диареи достигается уже на 11–12 день [38, 40]. Эти данные важны с точки зрения оценки терапевтического ответа для решения вопроса о продолжении текущей терапии или назначении системных стероидов.

Введение в клиническую практику инновационных лекарственных форм месалазина на основе полимерных матриц (с возможностью однократного приема суточной дозы), таких как гранулы Салофалька, способствует не только повышению эффективности стандартной терапии ВЗК, но и значительному улучшению приверженности лечению. Последнее обстоятельство имеет немаловажное значение, учитывая длительность терапии (иногда пожизненной) и необходимость профилактики КРР.

Выбор оптимальной суточной дозы месалазина – важный аспект повышения эффективности лечения ЯК.

Для достижения максимального терапевтического эффекта при использовании препаратов месалазина для индукции ремиссии целесообразно сразу назначать эффективную суточную дозу месалазина, а не использовать тактику эскалации дозы – начинать с невысокой дозы, а при отсутствии эффекта ее повышать [19]. Консенсус ECCO (2021) для купирования легкой и среднетяжелой атак ЯК рекомендует использовать месалазин в суточной дозе более 2 г [23]. Личный клинический опыт позволяет рекомендовать прием таблеток Салофальк 4,0 г в сутки, а при использовании микрогранул Салофальк – 3,0 г в сутки.

Использование ректальных форм месалазина показано при всех клинических формах ЯК, вне зависимости от протяженности поражения толстой кишки.

Ректальные формы месалазина могут использоваться как монотерапия при лечении дистальной формы ЯК или в дополнение к пероральным формам месалазина при тотальном поражении толстой кишки.

Для лечения ЯК в России и за рубежом широко используются местные (топические) формы месалазина.

В России представлены все лекарственные местные формы Салофалька: свечи, микроклизмы и пена. Свечи, содержащие активную субстанцию месалазина, уже много лет успешно применяются при лечении ЯК. Активная субстанция свечей Салофалька (месалазин) концентрируется главным образом в прямой кишке. Это было доказано сцинтиграфическими исследованиями с меченными радиоактивным  $99m\text{Tc}$  свечей Салофалька по 500 мг. Лечебные клизмы Салофалька объемом 30,0 мл и 60,0 мл содержат 2 и 4 г месалазина соответственно. При использовании микроклизм лекарственная супензия, содержащая месалазин, распространяется ретроградно по нисходящей кишке до левого изгиба ободочной кишки. При ректальном применении супензии месалазина наблюдается низкая системная абсорбция. В зависимости от времени удержания этот уровень составляет 5–35% от введенной дозы. Пена Салофалька для ректального применения содержит 1 г месалазина в 30 мл пены. Каждый баллончик рассчитан на 14 впрыскиваний (по 1 г месалазина каждое). Салофальк в форме пены (аэрозоля) позволяет проводить эффективную местную терапию при ВЗК за счет длительной адгезии к слизистой, обеспечивая оптимальный контакт действующего вещества с поверхностью СО, что особенно важно у пациентов с диареей и тенезмами. Эффективность пены сопоставима с эффективностью клизм Салофалька, но при этом пациенты отдают предпочтение пены как существенно более удобной в применении лекарственной форме [41].

Ректальная терапия хорошо переносится подавляющим большинством пациентов. В случаях, когда больной все же испытывает проблемы с удержанием ректально введенного месалазина, рекомендуются следующие подходы, позволяющие повысить переносимость препарата [42]:

- полежать на животе в течение 30 минут после введения препарата;
- принять 2 мг лоперамида за час до ректального введения препарата;
- вводить препарат ректально после естественного опорожнения кишки;
- проводить ректальную терапию вечером или на ночь.

Консенсус Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (ECCO – 2021) для купирования атаки дистального ЯК (поражение до 20 см прямой кишки) рекомендует суточную дозу ректального месала-

## Актуальная тема

зина от 1 г и выше. Для лечения проктита обычно достаточно монотерапии суппозиториями с месалазином в течение 6-8 недель. При проктосигмоидите целесообразно использовать пену или микроклизмы с месалазином. Ректальная терапия всегда эффективнее перорального приема месалазина. Наш клинический опыт свидетельствует о наступлении перелома в течении дистального ЯК при переводе пациентов с проктитом и проктосигмоидитом с пероральных препаратов месалазина на лечение его высокими дозами с помощью ректальных форм (суппозитории, пена, микроклизмы).

Алгоритм терапии легкой и среднетяжелой атаки проктита представлен на рис. 1.

Консенсус ECCO (2021) при протяженном поражении толстой кишки рекомендует комбинированную терапию пероральными и ректальными формами препаратов месалазина [23]. В нескольких крупных исследованиях показано преимущество комбинированной терапии против монотерапии месалазином [43-46]. Комбинированная терапия (месалазин ректально + перорально) активного колита существенно повышает успех лечения, обеспечивая эффект почти у 90% пациентов и более чем в 2 раза сокращая время до наступления ремиссии.

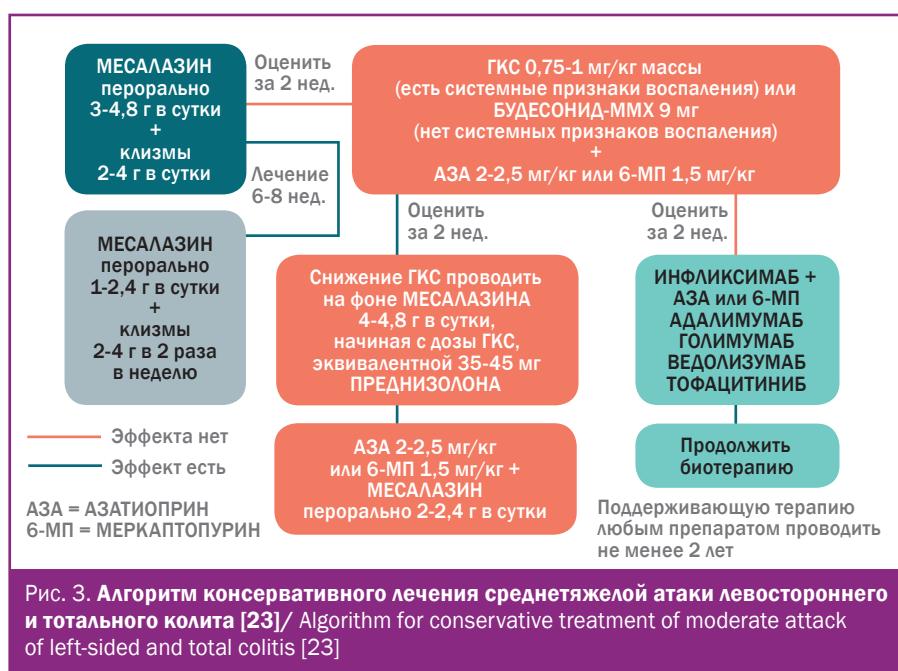
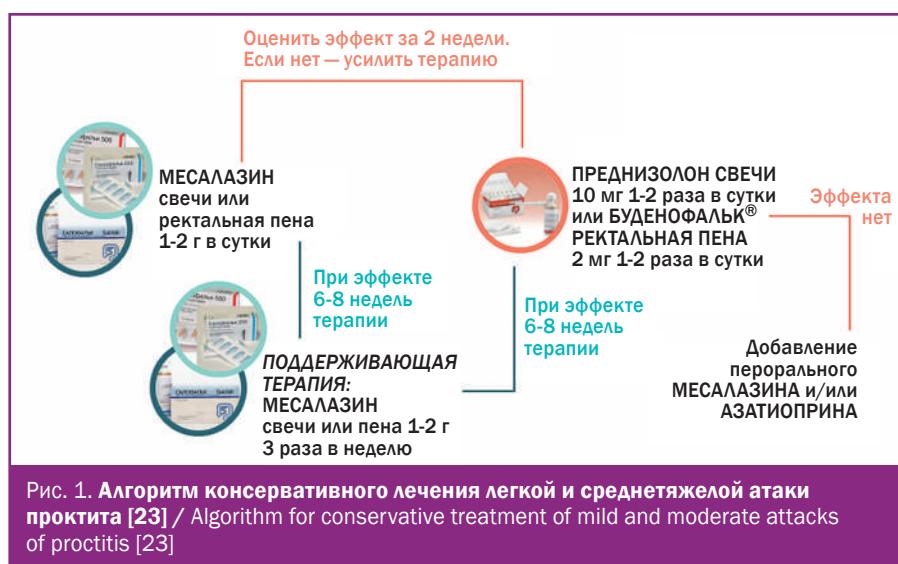
Рекомендуется добавление ректальных ГКС без отмены месалазина при недостаточном эффекте от терапии месалазином при проктите и проктосигмоидите.

Ректальные (топические) ГКС имеют преимущество перед системными ГКС за счет большей таргетности (способности воздействовать на зону воспаления в толстой кишке) и существенно меньшего количества побочных эффектов [47-49]. Их целесообразно использовать для усиления терапевтического ответа на ректальное введение месалазина [50].

Алгоритм консервативного лечения легкой и среднетяжелой атаки левостороннего и тотального колита представлен на рис. 2 и 3.

Месалазин рекомендуется как основное лекарственное средство для противорецидивной терапии ЯК. Доза препарата определяется тяжестью предшествующей атаки, характером течения заболевания и ответом на предшествующую терапию.

Консенсус ECCO (2021) для проведения противорецидивного лечения рекомендует использовать пер-



оральную суточную дозу месалазина от 2 г и выше [23]. Эффективная поддерживающая доза варьирует в зависимости от конкретной клинической ситуации. Пациентам с более агрессивным течением ЯК иногда в течение длительного времени приходится применять индукционные дозы месалазина (3-4 г/сут). Еще одним аргументом для длительного использования месалазина с целью сохранения ремиссии является химиопрофилактика КРР [51]. В период ремиссии для улучшения комплаентности пациентов предпочтительно использовать препараты месалазина с возможностью однократного приема (гранулы Салофалька и месалазин-ММХ). Доза гранул Салофалька назначается минимальная – 1,5 г в сутки.

Следует отметить, что Салофальк® гранулы (в США зарегистрированы под названием Apriso®) является единственным препаратом месалазина, получившим одобрение для использования дозы всего 1,5 г/сут для поддержания ремиссии ЯК [52]. Это подтверждено решением Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) по результатам клинических исследований эффективности, проведенных в США. Следует отметить, что в дозе 1,5 г/сут гранулы Салофалька обеспечивают стойкую клинико-эндоскопическую ремиссию у 8 из 10 пациентов в течение 2,5 лет [53]. При использовании таблеток месалазина-ММХ минимально рекомендуемая доза согласно инструкции и клиническим исследованиям составляет 2,4 г (рандомизированных клинических исследований по использованию более низкой дозы месалазина-ММХ – 1,2 г не проводилось).

При переходе на поддерживающую дозу месалазина необходимо убедиться в наступлении эндоскопической ремиссии, поскольку по современным критериям эффективности терапии, пока не произошло заживление слизистой, – ремиссия не достигнута. Согласно объединенным рекомендациям по ведению пациентов с ВЗК ECCO и ESGAR (Европейское общество абдоминальных радиологов) от 2019 г., положение 2.1.2: «у больных ЯК с клиническим ответом на лекарственную терапию следует убедиться в заживлении СО при помощи эндоскопии или при исследовании фекального кальпротектина приблизительно через 3-6 месяцев после начала лечения» [54].

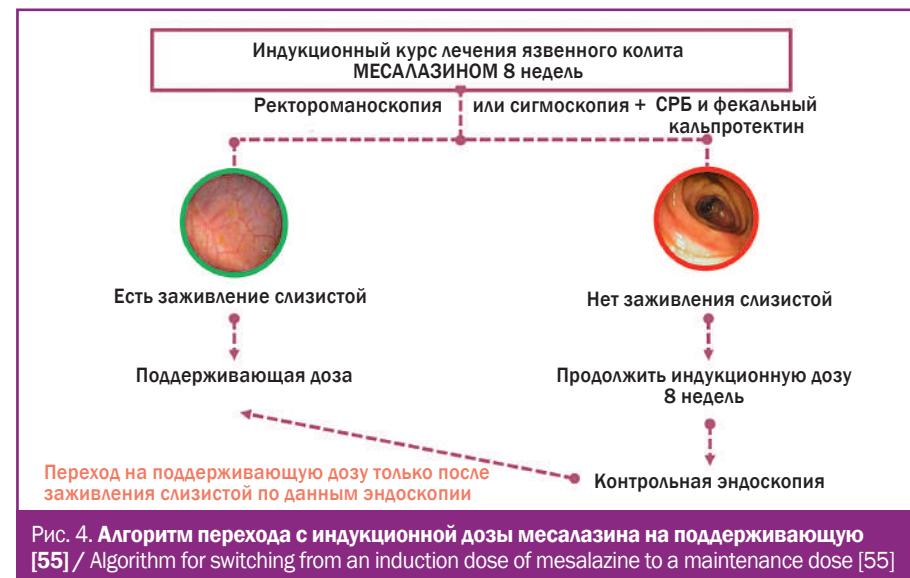


Рис. 4. Алгоритм перехода с индукционной дозы месалазина на поддерживающую [55] / Algorithm for switching from an induction dose of mesalazine to a maintenance dose [55]

При переходе с индукционной на поддерживающую дозу месалазина мы также рекомендуем (рис. 4):

- после индукционного курса лечения месалазином или ГКС выполнение ректоромано- или сigmoidоскопии для констатации эндоскопической ремиссии;
- при отсутствии эндоскопической ремиссии индукционная доза месалазина не снижается;
- повторная ректоскопия выполняется через 8 недель;
- индукционная доза месалазина сохраняется вплоть до достижения эндоскопической ремиссии, после чего доза снижается до поддерживающей [55].

Пациентам с язвенным проктитом и проктосигмоидитом противоречивое лечение может проводиться только ректальными формами препаратов месалазина. Доза месалазина колеблется от 1 г ежедневно до 1 г трижды в неделю [23].

Во время ремиссии дополнительное назначение ректального месалазина всего лишь 2 раза в неделю по выходным существенно превосходит по эффективности пероральную монотерапию, приводя к снижению частоты рецидивов более чем в 4 раза (с 77% до 18%) [56]. Следует отметить и доступность такого подхода для пациентов. Так, одного баллона ректальной пены при применении в режиме терапии выходного дня (1 г 2 раза в неделю) хватит на 2 месяца.

В большинстве случаев при легкой и среднетяжелой формах ЯК с помощью грамотной комбинации пероральных

и ректальных форм препаратов месалазина и ректальных форм ГКС удается добиться клинической и эндоскопической ремиссии и длительно ее поддерживать. У этой категории пациентов, как правило, необходимости в назначении системных ГКС, иммуносупрессоров и генно-инженерных биологических препаратов не возникает. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

#### Литература/References

1. Ng S. C., Shi H. Y., Hamidi N., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies // Lancet. 2018; 390: 2769-2778. [PubMed: 29050646.]
2. Белоусова Е. А., Абдулганиева Д. И., Алексеева О. П., Алексеенко С. А., Барановский А. Ю., Валуйских Е. Ю., Головенко А. О., Головенко О. В., Жигалова Т. Н., Князев О. В., Кулягин А. В., Лахин А. В., Ливзан М. А., Лубянская Т. Г., Николаева Н. Н., Никитина Н. В., Никулина И. В., Осипенко М. Ф., Павленко В. В., Парфенов А. И., Рогачиков Ю. Е., Светлова И. О., Ткачев А. В., Ткаченко Е. И., Халиф И. Л., Чашкова Е. Ю., Шукина О. Б., Язенок Н. С., Яковлев А. А. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований // Альманах клинической медицины. 2018. № 5. [Belousova E. A., Abdulganieva D. I., Alekseeva O. P., Alekseeenko S. A., Baranovsky A. Yu., Valuiskikh E. Yu.,

- Golovenko A. O., Golovenko O. V., Zhigalova T. N., Knyazev O. V., Kulyapin A. V., Lakhin A. V., Livzan M. A., Lubyanskaya T. G., Nikolaeva N. N., Nikitina N. V., Nikulina I. V., Osipenko M. F., Pavlenko V. V., Parfenov A. I., Rogachikov Yu. E., Svetlova I. O., Tkachev A. V., Tkachenko E. I., Khalif I. L., Chashkova E. Yu., Shchukina O. B., Yazenok N. S., Yakovlev A. A. Socio-demographic characteristics, features of the course and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia. Results of two multicenter studies // Almanakh klinicheskoi meditsiny. 2018. № 5.]
3. Burisch J., Pedersen N., Cukovic-Cavka S., et al. Initial disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe: the ECCO-EpiCom cohort // Inflamm Bowel Dis. 2014; 20: 36-46. [PubMed: 24252978].
4. Fumery M., Singh S., Dulai P. S., et al. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review // Clin Gastroenterol Hepatol. 2017.
5. Ng S. C., Zeng Z., Niewiadowski O., et al. Early Course of Inflammatory Bowel Disease in a Population-Based Inception Cohort Study From 8 Countries in Asia and Australia // Gastroenterology. 2016; 150: 86-95 e3; quiz e13-4. [PubMed: 26385074].
6. Niewiadowski O., Studd C., Hair C., et al. Prospective population-based cohort of inflammatory bowel disease in the biologics era: Disease course and predictors of severity // J Gastroenterol Hepatol. 2015; 30: 1346-53. [PubMed: 25867770.]
7. Samuel S., Ingle S. B., Dhillon S., et al. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2013; 19: 1858-66. [PubMed: 23660997]
8. Solberg J. C., Lygren I., Jahnsen J., et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study) // Scand J Gastroenterol. 2009; 44: 431-440. [PubMed: 19101844].
9. Vegh Z., Burisch J., Pedersen N., et al. Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort // J Crohns Colitis. 2015; 9: 156-163. [PubMed: 25518058].
10. Frolkis A. D., Dykeman J., Negron M. E., et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies // Gastroenterology 2013; 145: 996-1006. [PubMed: 23896172.]
11. Головенко А. О., Халиф И. Л., Головенко О. В., Веселов В. В. Предикторы эффективности инфликсимаба у больных с тяжелой атакой язвенного колита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013; 5 (23): 65-73. [Golovenko A. O., Khalif I. L., Golovenko O. V., Veselov V. V. Predictors of infliximab efficacy in patients with severe attacks of ulcerative colitis // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii. 2013; 5 (23): 65-73.]
12. Dassopoulos T., Cohen R. D., Scherl E. J., et al. Ulcerative Colitis Care Pathway // Gastroenterology. 2015; 149: 238-45. [PubMed: 26025078.]
13. Dias C. C., Rodrigues P. P., da Costa-Pereira A., et al. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies // J Crohns Colitis.
14. Khan N. H., Almukhtar R. M., Cole E. B., et al. Early corticosteroids requirement after the diagnosis of ulcerative colitis diagnosis can predict a more severe long-term course of the disease – a nationwide study of 1035 patients // Aliment Pharmacol Ther. 2014; 40: 374-381. [PubMed: 24961751.]
15. Picco M. F., Krishna M., Cangemi J. R., et al. Oral mesalamine and clinical remission are associated with a decrease in the extent of long-standing ulcerative colitis // Inflamm Bowel Dis. 2006; 12: 537-442. [PubMed: 16804389.]
16. Sahami S., Konte K., Buskens C. J., et al. Risk factors for proximal disease extension and colectomy in left-sided ulcerative colitis // United European Gastroenterol J. 2017; 5: 554-562.
17. Torres J., Billioud V., Sachar D. B., et al. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence // Inflamm Bowel Dis. 2012; 18: 1356-1363. [PubMed: 22162423].
18. Gisbert J. P., Gomollon F., Hinojosa J., et al. Adherence of gastroenterologists to European Crohn's and Colitis Organisation consensus on ulcerative colitis: a real-life survey in Spain // J Crohns Colitis. 2010; 4: 567-574. [PubMed: 21122561.]
19. Singh S., Feuerstein J. D., Binion D. G., Tremaine W. J. AGA Technical Review on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis // Gastroenterology. 2019; 156 (3): 769-808. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.008. Epub 2018 Dec 18. Erratum in: Gastroenterology. 2019; 157 (3): 903. PMID: 30576642; PMCID: PMC6858923.
20. Feuerstein J. D., Isaacs K. L., Schneider Y., Siddique S. M., Falck-Ytter Y., Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis // Gastroenterology. 2020; 158 (5): 1450-1461. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.006. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31945371; PMCID: PMC7175923.
21. Lamb C. A., Kennedy N. A., Raine T., Hendy P. A., Smith P. J., Limdi J. K., Hayee B., Lomer M. C. E., Parkes G. C., Selinger C., Barrett K. J., Davies R. J., Bennett C., Gittens S., Dunlop M. G., Faiz O., Fraser A., Garrick V., Johnston P. D., Parkes M., Sanderson J., Terry H; IBD guidelines eDelphi consensus group, Gaya D. R., Iqbal T. H., Taylor S. A., Smith M., Brookes M., Hansen R., Hawthorne A. B. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults // Gut. 2019; 68 (Suppl 3): s1-s106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484. Epub 2019 Sep 27. Erratum in: Gut. 2021; 70 (4): 1. PMID: 31562236; PMCID: PMC6872448.
22. Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B. E., Reinisch W., Bemelman W., Bryant R. V., D'Haens G., Dotan I., Dubinsky M., Feagan B., et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target // Am. J. Gastroenterol. 2015; 110, 1324-1338. [CrossRef] [PubMed].
23. Raine T., Bonovas S., Burisch J., Kucharzik T., Adamina M., Annese V., Bachmann O., Bettenworth D., Chaparro M., Czuber-Dochan W., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment // J. Crohn's Colitis. 2022; 16: 2-17. [CrossRef] [PubMed].
24. Kim K. O. Endoscopic activity in inflammatory bowel disease: clinical significance and application in practice // Clin Endosc. 2022; 55 (4): 480-488. DOI: 10.5946/ce.2022.108. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35898147; PMCID: PMC9329646.
25. Laharie D., Filippi J., Roblin X., et al. Impact of mucosal healing on long-term outcomes in ulcerative colitis treated with infliximab: A multicenter experience // Aliment Pharmacol Ther. 2013. DOI: 10.1111/apt.12289.
26. Leung C. M., Tang W., Kyaw M., et al. Endoscopic and histological mucosal healing in ulcerative colitis in the first year of diagnosis: results from a population-based inception cohort from six countries in Asia // J Crohns Colitis 2017; 11: 1440-1448.
27. Theede K., Kiszka-Kanowitz M., Nordgaard-Lassen I., Mertz Nielsen A. The impact of endoscopic inflammation and mucosal healing on health-related quality of life in ulcerative colitis patients // J Crohns Colitis. 2015; 9: 625-632.
28. Walsh A., Palmer R., Travis S. Mucosal healing as a target of therapy for colonic inflammatory bowel disease and methods to score disease activity // Gastrointest Endosc Clin N Am. 2014; 24 (3): 367-378. DOI: 10.1016/j.gie.2014.03.005. Epub 2014 May 6. PMID: 24975528.
29. Белоусова Е. А., Никитина Н. В., Подикова О. М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения // Фарматека. 2013; 2: 42-46. [Belousova Ye. A., Nikitina N. V., Tsodikova O. M. Treatment of mild and moderate ulcerative colitis // Farmateka. 2013; 2: 42-46.]
30. Клинические рекомендации – Язвенный колит – 2020 (22.07.2020). Утверждены Минздравом РФ. <https://www.cr.minsdrav.gov.ru>. [Clinical guidelines – Ulcerative colitis – 2020 (22.07.2020). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://www.cr.minsdrav.gov.ru>]

31. Халиф И. Л. Лечебная тактика при язвенном колите // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006; 3 (16): 58-62.
- [Khalif I. L. Therapeutic tactics in ulcerative colitis // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii. 2006; 3 (16): 58-62.]
32. Harris M. S., Lichtenstein G. R. Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis // Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33: 996-1009.
33. Ford A. C., Achkar J. P., Khan K. J., et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis // Am J Gastroenterol. 2011; 106: 601-616.
34. Iacucci M., de Silva S., Ghosh S. Mesalazine in inflammatory bowel disease: A trendy topic once again? // Can. J. Gastroenterol. 2010; 24: 127-133. [CrossRef].
35. Das K. M., Dubin R. Clinical pharmacokinetics of sulphosalazine // Clin Pharmacokinet. 1976; 1 (6): 406-425.
36. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. 28-й вып. М.: РЛС-МЕДИА, 2020. 1368 с. [Register of medicines of Russia. Encyclopedia of drugs. 28-th vyp. M.: RLS-MEDIA, 2020. P. 1368.]
37. Kruis W., Kiudelis G., Racz I. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, noninferiority trial // Gut. 2009; 58 (2): 233-240.
38. Leifeld L., Pfutzer R., Morgenstern J., Gibson P. R., Marakhouski Y., Greinwald R., Mueller R., Kruis W. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis – a pooled analysis // Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34 (9): 1115-1122.
39. Yuichiro O., Kan U., Hirotaka K., Eri M., Moe Y., Yuma A., Toshimune W., Sachie K., Sizuka S., Yoshihiro M., Zensho I., Toshifumi O., Shigeo K., Masayuki S. The insoluble excretion of multi-matrix system mesalazine preparations in patients with ulcerative colitis // BMC Gastroenterol. 2022; 22 (1): 390. DOI: 10.1186/s12876-022-02474-9. PMID: 35982420; PMCID: PMC9389853.
40. Gross V., Bunganic I., Belousova E. A., et al. 3g mesalazine granules are superior to 9mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised trial // J Crohns Colitis. 2011; 5: 129-138.
41. Pokrotnieks J., Marlicz K., Paradowski L., Margus B., Zaborowski P., Greinwald R. Efficacy and tolerability of mesalazine foam enema (Salofalk foam) for distal ulcerative colitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2000 Sep;14(9):1191-8. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00784.x. PMID: 10971236.
42. Ректальная терапия воспалительных заболеваний кишечника / П. Фрай, Г. Роглер, А. О. Головенко, С. И. Ситкин. М.: Прима Принт, 2017. 28 с.: ил. ISBN 978-5-9500690-0-0. [Rectal therapy of inflammatory bowel diseases / P. Fray, G. Rogler, A. O. Golovenko, S. I. Sitkin. M.: Prima Print, 2017. 28 s.: il. ISBN 978-5-9500690-0-0.]
43. Frühmorgen P., Demling L. On the efficacy of ready-made-up commercially available salicylazosulphapyridine enemas in the treatment of proctitis, proctosigmoiditis and ulcerative colitis involving rectum, sigmoid and descending colon // Hepatogastroenterology. 1980; 27: 473-476.
44. Marteau P., Probert C. S., Lindgren S., et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: A randomised, double blind, placebo controlled study // Gut. 2005. DOI: 10.1136/gut.2004.060103.
45. Safdi M., DeMicco M., Sninsky C., et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis // Am J Gastroenterol. 1997. DOI: 10.1016/0002-5085(95)27940-7.
46. Vecchi M., Meucci G., Gionchetti P., et al. Oral versus combination mesalazine therapy in active ulcerative colitis: a double-blind, doubledummy, randomized multicentre study // Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15: 251-256.
47. Bar-Meir et al. Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis // Dis Colon Rectum. 2003; 46: 929-936.
48. Hanauer S. B., Robinson M., Pruitt R., et al. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: A dose-ranging study // Gastroenterology. 1998. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70131-3.
49. Sandborn W. J., Bosworth B., Zakko S., et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis // Gastroenterology. 2015. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.037.
50. Mulder C. J., Fockens P., Meijer J. W., van der Heide H., Wiltink E. H., Tytgat G. N. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis // Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996; 8: 549-553.
51. Qiu X., Ma J., Wang K., Zhang H. Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: A systematic review with meta-analysis // Oncotarget. 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.13715.
52. Chibbar R., Moss A. C. Mesalamine in the Initial Therapy of Ulcerative Colitis // Gastroenterol Clin North Am. 2020 Dec; 49 (4).
53. Lichtenstein G. R., Gordon G. L., Zakko S., Murthy U., Sedghi S., Pruitt R., Barrett A. C., Bortey E., Paterson C., Forbes W. P. Long-Term Benefit of Mesalamine Granules for Patients Who Achieved Corticosteroid-Induced Ulcerative Colitis Remission // Dig Dis Sci. 2016; 61 (1): 221-229. DOI: 10.1007/s10620-015-3866-7.
54. Maaser C., Sturm A., Vavricka S. R., et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications // J Crohns Colitis. 2019; 13 (2): 144-164. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jiy113.
55. Головенко О. В., Хомерики С. Г., Иванова Е. В. и др. Воспалительные заболевания кишечника: клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики, принципы современной терапии. 2-е издание, доп. и перераб. М.: Прима Принт, 2022. 258 с.: ил. ISBN 978-5-6046641-3-1. [Golovenko O. V., Khomeriki S. G., Ivanova Ye. V. i dr. Inflammatory bowel diseases: clinical, endoscopic, morphological aspects of diagnosis, principles of modern therapy. 2-ye izdaniye, dop. i pererab. M.: Prima Print, 2022. p 258.: il. ISBN 978-5-6046641-3-1.]
56. Yokoyama H., Takagi S., Kuriyama S., Takahashi S., Takahashi H., Iwabuchi M., Takahashi S., Kinouchi Y., Hiwatashi N., Tsuji I., Shimosegawa T. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study // Inflamm Bowel Dis. 2007; 13 (9): 1115-1120.
57. Mahon SM. Colorectal cancer screening: Using evidence-based guidelines. Nurse Pract. 2017 Oct 18;42(10):18-26. DOI: 10.1097/01.NPR.0000524663.78727.4e. PMID: 28926493.

**Сведения об авторе:**

Головенко Олег Владимирович, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, кпр. 1; drgolovenko@yandex.ru

**Information about the author:**

Oleg V. Golovenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of gastroenterology 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, p. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; drgolovenko@yandex.ru

Поступила/Received 20.10.2022

Принята в печать/Accepted 24.10.2022

# Нутритивная поддержка как неотъемлемая часть ведения пациента с инсультом в острой стадии заболевания и на этапе реабилитации

В. В. Ковальчук, *vikoval67@mail.ru*

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская больница № 38 имени Н. А. Семашко; 196601, Россия, Санкт-Петербург, ул. Госпитальная, 7/2 литер А

**Резюме.** Настоящая статья раскрывает особенности и последствия нутритивного дефицита для состояния пациентов, перенесших инсульт, показывает важность осуществления нутритивной поддержки как в острой стадии заболевания, так и на этапе реабилитации. Одним из факторов, ухудшающих реабилитационный потенциал после инсульта, является нутритивный дефицит, который повышает риск возникновения неблагополучных исходов у пациентов с инсультом, в связи с чем вопросы питания должны находиться в центре внимания специалистов, участвующих в проведении восстановительного лечения. Нутритивный дефицит оказывает следующее негативное влияние непосредственно на процесс восстановления пациента после инсульта: снижение степени восстановления двигательных и когнитивных функций, низкий уровень социально-бытовой адаптации и качества жизни. 50% пациентов, перенесших инсульт, имеют недостаточность питания при поступлении в реабилитационные центры. Проведение парентерального питания более трех дней чревато серьезными осложнениями вследствие отсутствия стимулирующего воздействия пищи. Во всех случаях, когда это возможно, выбор способа нутритивной поддержки должен склоняться в сторону энтерального питания. Энтеральное питание в течение восстановительного периода инсульта преследует решение задач профилактики развития недостаточности питания и обусловленных данной недостаточностью осложнений, лечебное питание является компонентом терапии с целью улучшения ее переносимости, оказывает психологическое благоприятное воздействие – ускорение социализации и возможности возвращения к нормальному питанию. В статье представлены особенности и принципы осуществления различных способов питания пациентов, перенесших инсульт. Особое внимание уделено методу питания сипингом, осуществляемым на этапе реабилитации, приведены основные критерии выбора оптимальной смеси для подобного питания, обоснована эффективность применения с этой целью питательной смеси, которая наиболее полно отвечает всем представленным в статье требованиям, предъявляемым к подобным смесям.

**Ключевые слова:** инсульт, реабилитация, нутритивный дефицит, нутритивная поддержка, сипинг.

**Для цитирования:** Ковальчук В. В. Нутритивная поддержка как неотъемлемая часть ведения пациента с инсультом в острой стадии заболевания и на этапе реабилитации // Лечебный Врач. 2022; 11 (25): 90-95. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.015

## Nutritional support as an integral part of the management of a patient with stroke in the acute stage of the disease and at the stage of rehabilitation

Vitalii V. Kovalchuk, *vikoval67@mail.ru*

St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution City Hospital No. 38 named after N. A. Semashko; 7/2 letter A Hospitalnaya str., St. Petersburg, 196601, Russia

**Abstract.** This article reveals the features and consequences of nutritional deficiency for the condition of stroke patients, shows the importance of nutritional support both in the acute stage of the disease and at the stage of rehabilitation. One of the factors that worsen the rehabilitation potential after a stroke is nutritional deficiency, which increases the risk of adverse outcomes in patients with stroke, and therefore nutrition should be the focus of attention of specialists involved in rehabilitation treatment. Nutritional deficiency has the following negative impact directly on the process of recovery of a patient after a stroke: a decrease in the degree of recovery of motor functions, a decrease in the degree of recovery of cognitive functions, a low level of social adaptation, a low level of quality of life. 50% of stroke patients are malnourished upon admission to rehabilitation centers. Conducting parenteral nutrition for more than three days is fraught with serious complications due to the lack of a stimulating effect of food. Whenever possible, the choice of nutritional support should lean towards enteral nutrition. Enteral nutrition during the recovery period of a stroke is aimed at solving the problems of preventing the development of malnutrition and complications caused by this malnutrition, therapeutic nutrition is a component of therapy in order to improve its tolerance, has a psychologically beneficial effect – accelerating socialization and the possibility of returning to normal nutrition. The article presents the features and principles of the implementation of various methods of nutrition in patients who have had a stroke. Particular attention is paid to the method of sipping nutrition, carried out at the stage of rehabilitation,

the main criteria for choosing the optimal mixture for such nutrition are given, the effectiveness of using a nutrient mixture for this purpose, which most fully meets all the requirements for such mixtures presented in the article, is substantiated.

**Keywords:** stroke, rehabilitation, nutritional deficiency, nutritional support, sipping.

**For citation:** Kovalchuk V. V. Nutritional support as an integral part of the management of a patient with stroke in the acute stage of the disease and at the stage of rehabilitation // Lechaschi Vrach. 2022; 11 (25): 90-95. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.015

**С**осудистые заболевания головного мозга и прежде всего инсульты остаются одной из важнейших проблем современного общества, являясь основной причиной глубокой и длительной инвалидизации населения. Огромный социальный и экономический ущерб, возникающий вследствие сосудистых заболеваний головного мозга, выдвигает проблему совершенствования медицинской помощи при инсултах в число наиболее актуальных научно-практических задач неврологии.

Целью реабилитации является возвращение пациента к активной социально-бытовой деятельности, создание оптимальных условий для его активного участия в жизни общества и, в конечном итоге, улучшение качества жизни как самого больного, так и его родственников. Отсутствие своевременного восстановительного лечения ведет к возникновению необратимых анатомических и функциональных изменений и нарушению психоэмоционального статуса человека.

Одним из факторов, ухудшающих реабилитационный потенциал после инсульта, является нутритивный дефицит, который повышает риск возникновения неблагополучных исходов у пациентов с инсултом, в связи с чем вопросы питания должны находиться в центре внимания специалистов, участвующих в проведении восстановительного лечения.

Важно знать и помнить следующие факты:

- при тяжелом неврологическом заболевании возможно развитие аутоканнибализма («сгорание» до 200-250 г структурного белка в сутки);
- потеря около 1/3 массы тела сопровождается деструкцией сердечной мышцы с развитием фатальных аритмий;
- потеря 3-4 кг структурного белка считается необратимой.

Негативные последствия нутритивного дефицита разнообразны:

- нозокомиальная инфекция (пневмонии, уроинфекции, синуситы);
- пролежни;
- вторичная полиорганская недостаточность;
- длительное пребывание на искусственной вентиляции легких;
- увеличение расхода лекарственных препаратов и расходных материалов;
- длительное пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), палате интенсивной терапии (ПИТ) и стационаре;
- повышение риска летальных исходов;
- снижение эффективности реабилитации.

Результаты ряда исследований подтверждают вышеприведенные утверждения.

Так, W. Koekkoek и соавт. показали, что низкий уровень потребления белка у пациентов в ОРИТ связан с высоким уровнем смертности как в стационаре, так и в течение последующих шести месяцев [1]. Оптимальным, по мнению авторов, является постепенное увеличение назначения белка.

Результаты ряда исследований свидетельствуют об улучшении прогноза пациентов, пребывающих в ОРИТ, при назначении повышенных доз белка [2-4]. Так, в одном из исследований продемонстрировано статистически значимое повышение выживаемости пациентов, получавших более

80% расчетной дозы белка [5]. Результаты другого исследования убедительно свидетельствуют о необходимости раннего введения белка, что также ассоциируется с существенным увеличением выживаемости пациентов [6].

Одно из наиболее широкомасштабных исследований – FOOD Trial Collaboration [7], посвященное влиянию нутритивного статуса на исходы заболевания пациентов с инсултом, проводилось в течение шести лет в шести странах. В данное исследование были включены 3012 пациентов в 112 стационарах. Согласно результатам данного исследования, нутритивный дефицит в статистически значимой степени повышал уровень смертности пациентов с инсултом и риск развития у них различных осложнений (пневмонии, пролежни, желудочно-кишечные кровотечения).

Так, в группе пациентов с нутритивным дефицитом уровень летальности составил 37%, в то время как в группе с нормальным нутритивным статусом данный показатель равнялся 20%.

Кроме того, согласно результатам данного исследования, в группе больных с нормальным нутритивным статусом отмечался более высокий уровень независимости в повседневной жизнедеятельности, согласно шкале Рэнкин, по сравнению с группой больных, имевших нутритивный дефицит (30,0% и 17,1% соответственно).

Таким образом, низкий нутритивный статус пациентов с инсултом – предиктор неблагоприятных исходов заболевания и повышения уровня летальности.

В то же время каждый пятый пациент с инсултом страдает недостаточностью питания [8].

Нутритивный дефицит оказывает следующее негативное влияние непосредственно на процесс восстановления пациента после инсульта:

- снижение степени восстановления двигательных функций;
- снижение степени восстановления когнитивных функций;
- низкий уровень социально-бытовой адаптации;
- низкий уровень качества жизни;

В то же время 50% пациентов, перенесших инсульт, имеют недостаточность питания при поступлении в реабилитационные центры [9].

Учитывая сказанное выше, становится понятно, что при ведении пациентов, перенесших инсульт, крайне важным является решение вопроса о необходимости предоставления больному нутритивной поддержки, т. е. процесса обеспечения полноценного питания с помощью ряда методов, отличных от обычного приема пищи как на этапе острого инсульта, так и на этапах реабилитации.

Для понимания необходимости осуществления нутритивной поддержки в каждом конкретном случае важно провести оценку нутритивного статуса пациента, для чего используют карты оценки питания [10], а также ряд шкал, например, скрининг риска недостаточного питания (Nutritional Risk Screening, NRS 2002) [11] и краткая шкала оценки питания (Mini Nutritional assessment, MNA) [12].

Основными задачами нутритивной поддержки являются восстановление водно-электролитного баланса, возмещение потерь белка, а также перевод метаболических процессов из катаболической в анаболическую fazу.

### Методы нутритивной поддержки:

- энтеральное питание специальными смесями перорально;
- энтеральное питание через зонд;
- энтеральное + парентеральное питание;
- полное парентеральное питание.

### Критерии выбора формы питания:

- степень тяжести состояния пациента;
- уровень сознания;
- возможность глотания;
- выраженность токсикоза, сопровождающегося рвотой, диареей;

Проведение парентерального питания более трех дней чревато серьезными осложнениями из-за отсутствия стимулирующего воздействия пищи. К основным подобным осложнениям можно отнести следующие:

- неконтролируемый рост и изменение состава кишечной микрофлоры;
- атрофия слизистой оболочки тонкой и толстой кишки;
- нарушение функции лимфоидной ткани кишечника и развитие иммуносупрессии.

Кроме того, при проведении парентерального питания возникают определенные технические трудности:

- осуществление центрального венозного доступа;
- строгое соблюдение стерильности;
- строгое соблюдение скорости введения ингредиентов;
- постоянный контроль возможности появления таких осложнений, как жировая эмболия при использовании жировых эмульсий и осмотический диурез при использовании высококонцентрированных растворов.

Таким образом, во всех случаях, когда это возможно, выбор способа нутритивной поддержки должен склоняться в сторону энтерального питания.

Поскольку в ряде случаев все-таки необходимо осуществление парентерального питания, рассмотрим его принципы и правила.

В нашем распоряжении имеются две основные группы средств парентерального питания.

**Первая группа** – препараты белкового питания (белковые гидролизаты, растворы аминокислот), являющиеся источником азота и содержащие незаменимые аминокислоты: валин, изолейцин, лейцин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин, лизин.

**Вторая группа** – средства энергетического питания (растворы углеводов, жировые эмульсии), оказывающие азотсберегающее действие и способствующие анаболической направленности основного обмена.

При значительном снижении общего белка в плазме целесообразно введение альбумина, нативной одногруппной плазмы или одногруппной крови (при сочетании с анемией).

### Условия эффективности парентерального питания:

- полное усвоение инфузионных ингредиентов питания происходит только путем аэробного метаболизма, в связи с чем не следует проводить парентеральное питание до полной коррекции гиповолемии, гипоксии, водно-электролитного дисбаланса и метаболического ацидоза (в данных ситуациях можно использовать только растворы глюкозы);
- скорость инфузии препаратов должна соответствовать скорости их оптимального усвоения;
- парентеральное питание наиболее целесообразно проводить в условиях ОРИТ, где можно осуществлять как дина-

мическое круглосуточное наблюдение за пациентом, так и соответствующий контроль эффективности мероприятий;

- при расчете суточного калоража белковые калории не должны учитываться, поскольку в противном случае недостаток энергии приведет к сжиганию аминокислот и синтетические процессы не будут реализованы в полном объеме.

Противопоказаниями к полному парентеральному питанию являются нестабильная гемодинамика, гиповолемия, кардиогенный и септический шок, выраженный отек легких, анурия, выраженные метаболические и электролитные расстройства.

Рассмотрим правила проведения парентерального питания.

1. Практически все совместимые препараты необходимо смешивать, чтобы избежать отрицательных последствий поочередной настройки организма на каждый из вводимых ингредиентов.

2. Введение средств парентерального питания целесообразно начинать с раствора глюкозы с инсулином.

3. После проведения инфузии раствора глюкозы (200-300 мл) вводят аминокислотный препарат или белковый гидролизат.

4. В дальнейшем аминокислотную смесь или белковый гидролизат вводят совместно с глюкозой.

5. Необходимо также введение электролитов, витаминов группы В и витамина С.

6. Скорость введения глюкозы, аминокислот, гидролизатов – не более 40 капель в минуту.

7. Жировые эмульсии разрешается переливать вместе с растворами аминокислот и гидролизатами.

8. Жировые эмульсии запрещается вводить одновременно с растворами электролитов, так как последние способствуют укрупнению жировых частиц и повышают риск жировой эмболии.

9. Необходимо введение 5 000 ЕД гепарина на каждые 500 мл жировой эмульсии.

Рекомендации по ведению пациентов в острой фазе показывают, что применение раннего энтерального питания (24-48 часов) в виде готовых специализированных смесей имеет несомненные преимущества перед парентеральным [13].

Энтеральное питание в течение восстановительного периода инсульта направлено на решение определенных задач:

- профилактика развития недостаточности питания и обусловленных ею осложнений (нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, пролежни, инфекционные осложнения);

• лечебное питание как компонент терапии с целью улучшения ее переносимости;

• психологическое благоприятное воздействие – ускорение социализации и возможности возвращения к нормальному питанию.

Рассмотрим имеющиеся в нашем арсенале сбалансированные смеси для энтерального искусственного питания.

1. Стандартные (полимерные) смеси – это препараты, содержащие все основные нутриенты в нерасщепленном виде и имеющие в своем составе нутриенты, которые оказывают лечебное воздействие на функции различных органов и систем (таурин, L-карнитин, инозитол).

Противопоказаниями к использованию стандартных полимерных смесей являются выраженные нарушения пищеварения и всасывания нутриентов.

2. Полуэлементные смеси: их пищевые нутриенты представлены в частично гидролизованном виде (пептиды и аминокислоты, среднепепочечные жиры и декстрины).

Полуэлементные смеси используются при непереносимости полимерных смесей (нарушения пищеварения и всасывания, диарея, панкреатит).

3. Модульные смеси содержат только один из нутриентов (белки, жиры, углеводы) или отдельные аминокислоты

(глутамин), а также регуляторы метаболизма (L-карнитин) и пищевые волокна (пектины).

Модульные смеси назначаются для дополнения рациона искусственного или обычного лечебного питания.

4. Смеси направленного действия применяются при выраженных нарушениях функции жизненно важных органов (печеночная, почечная, дыхательная недостаточность, нарушение иммунитета, сахарный диабет).

### Принципы зондового питания

*Показания к зондовому питанию:*

- грубые нарушения функции глотания с белково-энергетической недостаточностью (неполноценное поступление пищи пероральным путем в течение пяти предыдущих дней);
- сопор или кома у пациента.

При зондовом питании предпочтение необходимо отдавать тонким полимерным зондам (8-10 Fr).

При необходимости длительного применения зонда его смена осуществляется каждые четыре недели при условии адекватного и регулярного ухода за ротовой полостью и носовыми ходами.

При зондовом питании необходимо использование полноценных питательных смесей, включающих сбалансированное количество белков, жиров, углеводов и микроэлементов.

*Процесс кормления при осуществлении зондового питания:*

- пребывание пациента в положении сидя или с приподнятым изголовьем;
- расчет энергетических потребностей зондового питания: для поддержания массы тела – 30-35 ккал/кг веса, а для ее восстановления – 35-40 ккал/кг веса;
- расчет потребности в белках: при нормальном содержании белка в плазме – 0,8-1,0 г/кг веса; при белковом дефиците – 1,1-1,5 г/кг веса в сутки;
- расчет потребности в жидкости – 30 мл/кг веса + 10% при повышении температуры тела выше 37 °C на каждый градус.

*Режимы введения питательных смесей при зондовом питании:*

- если пациент не получал энтеральное питание в течение нескольких дней, назначается постоянное капельное введение питательных смесей через дозатор;
- скорость введения питательных смесей – 40 мл/час; каждые 10 часов скорость введения увеличивается на 25 мл/час; максимальная скорость введения – 120 мл/час;
- болюсное введение питательных смесей осуществляется капельно или шприцем по 100 мл (максимальное количество – 250 мл) 3-5 раз в сутки;
- количество свободной жидкости, которая вводится в 2-3 приема, должно составлять не менее 25% от общего объема вводимых питательных смесей (данный объем включает в себя воду для промывания зонда).

Известно, что белково-энергетическая недостаточность (БЭН) у больных с инфарктом головного мозга, обусловленная в значительной степени выраженным явлением гиперметаболизма/гиперкатаболизма в острой фазе заболевания, значительно ухудшает прогноз. Показано, что низкая масса скелетных мышц в дебюте ишемического инсульта является независимым предиктором ухудшения функции ходьбы при выписке. Результаты исследований подчеркивают важность определения массы скелетных мышц у пациентов с острым ишемическим инсультом и методов сохранения мышечной массы, основанных на адекватном восполнении потребности в белке и снижении его расхода за счет собственных ресурсов организма [14, 15].

Данные множественного линейного регрессионного анализа показали, что положительное изменение индекса массы скелетных мышц в значительной степени связано с показателем функциональной независимости – двигательной активности при выписке ( $\beta = 0,175$ ,  $p = 0,003$ ) и улучшением моторики ( $\beta = 0,247$ ,

$p = 0,003$ ) [16], в связи с чем восполнение белка, а не калорий в острой фазе синдрома гиперметаболизма/гиперкатаболизма создает условия для предотвращения потерь мышечной массы и снижения летальности пациентов в критическом состоянии [15, 17]. К категории смесей для энтерального зондового питания с высоким содержанием белка и умеренным количеством калорий, соответствующих рекомендациям по кормлению пациентов в ОРИТ, относятся современные специализированные смеси для зондового питания Нутризон Протеин Интенс (126 ккал/10 г белка в 100 мл) и Нутризон Протеин Эдванс с пищевыми волокнами (128 ккал/7,5 г белка в 100 мл). Помимо сбалансированного соотношения белок/калории, в состав смесей входит комплекс из четырех белков, обладающий хорошей усвояемостью и переносимостью, а также высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот, полный комплекс витаминов и минералов, что особенно важно, когда источник питания является единственным.

Достаточно важным принципом осуществления нутритивной поддержки пациентов после инсульта и условием их возвращения к полноценной жизни является преемственность осуществляющего питания, когда в ОРИТ преимущественным его способом становится зондовое питание (редко – питание методом сипинга), в специализированном отделении для пациентов с инсультом – преимущественно сипинговое питание (реже – зондовое), а в отделении реабилитации и дома у пациента – в подавляющем большинстве случаев – сипинг. В связи с этим более подробно рассмотрим принципы и особенности питания методом сипинга.

### Принципы питания методом сипинга

Питание методом сипинга представляет собой употребление питательной смеси небольшими глоточками, для чего предназначена специальная форма выпуска, а именно небольшие пластиковые бутылочки емкостью 125 и 200 мл.

Питание методом сипинга повышает степень усвоения и улучшает переносимость лечебного питания.

*Сипинг показан в следующих случаях:*

- пациент имеет недостаточность питания или риск ее развития;
- наличие трофических нарушений (пролежни) или риск их появления;
- нежелание пациента или невозможность принимать достаточный объем пищи.

В ряде случаев недостаточность питания после инсульта может быть не явной, а достаточно скрытой для специалистов, осуществляющих реабилитационное лечение подобного пациента.

Так, в стационаре больной может получать обычное питание в достаточном количестве, но это еще не значит, что он употребляет весь объем пищи, которым его обеспечили, поскольку в силу разных причин пациент может съедать 1/4-1/2 от предлагаемого объема пищи, ярким примером чего могут служить особенности потребления пищи пациентом с синдромом игнорирования (синдром неглакта).

Синдром игнорирования характеризуется утратой способности отвечать на стимуляцию или воспринимать информацию на стороне, противоположной пораженному полушарию. Для пациента с синдромом игнорирования «не существует» левая сторона пространства, а нередко – и левая сторона тела.

Одним из бытовых проявлений синдрома неглакта является хроническое недоедание, поскольку пациент игнорирует ту часть порции, которая расположена на левой половине тарелки, и, соответственно, не съедает ее, что приводит к нутритивному дефициту.

Поэтому важно контролировать, что реально съедает пациент, для чего целесообразно использовать дневник питания

и проводить расчет необходимого количества калорий и белка, которым нужно ежедневно обеспечивать подобного пациента, согласно следующей формуле: дефицит = употреблено в реальности – необходимая потребность.

Рассчитаем, каким количеством калорий и белка необходимо обеспечивать пациента после инсульта в данном конкретном случае (суточная норма для проходящего реабилитацию после инсульта составляет 2100 ккал и 105 г белка). Учитывая то, что пациент с синдромом неглекта употребляет в пищу лишь половину порции, становится понятным, что он недополучает 1050 ккал и 55 г белка ежесуточно, и именно данным количеством калорий и белка необходимо дополнительное обеспечивать больного каждые сутки.

Для осуществления питания методом сипинга необходимо соблюдение двух обязательных условий:

- пациент должен быть в сознании;
- должны отсутствовать нарушения глотания.

Безусловно, для осуществления питания методом сипинга необходим адекватный выбор средств питания, которые в данном случае должны удовлетворять ряду требования:

- повышенное содержание белка;
- повышенное содержание цинка;
- высокая энергетическая ценность;
- адекватное и сбалансированное содержание витаминов.

Рассмотрим, почему же при осуществлении питания пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга столь необходимо выполнять данные условия.

Поступление с пищей избыточного количества белков приводит к повышению концентрации аминокислот, в том числе и в тканях головного мозга, что в свою очередь способствует активации синтеза нейротрансмиттеров, является альтернативным источником энергии, благоприятно влияет на электрическую стабильность нервных клеток и активирует антиоксидантные процессы [18].

Кроме того, поступление с пищей большого количества экзогенного белка ведет к нормализации и восстановлению синтеза эндогенного белка, что способствует повышению эффективности реабилитационных мероприятий, прежде всего двигательной и когнитивной реабилитации.

Также высокая концентрация белков активирует синтез и, соответственно, повышение концентрации нейротрофических факторов, что, в свою очередь, способствует стимуляции адаптивной нейропластичности.

Повышенное поступление в организм цинка с пищей имеет существенное значение, поскольку действие данного микроэлемента многообразно: стимуляция синтеза белка, о важности чего мы говорили выше, участие в активации синаптических передач, стимуляция синтеза супероксиддисмутазы и, соответственно, уменьшение свободнорадикального повреждения клеток.

О роли витаминов группы В в обеспечении нормального функционирования нервной системы можно говорить достаточно много.

Необходимо отметить, что витамины данной группы также снижают выраженность оксидантного воздействия на нервные клетки, возникающего на фоне ишемически-гипоксического их повреждения, а дефицит витамина В<sub>12</sub> даже после лакунарного инсульта ассоциирован с повышенным уровнем физической слабости и депрессивных состояний [19].

Оптимальным выбором средства питания, отвечающего перечисленным выше требованиям, является Нутридринк 200 мл.

Нутридринк представляет собой специализированное питание для ускорения восстановления пациентов, в том числе и после перенесенного инсульта.

Питание для сипинга Нутридринк отличается следующими характеристиками:

- повышенное содержание белка – 12 г в 200 мл;
- высокий энергетический уровень – 300 ккал в 200 мл;
- обеспечение 16,7% энергии за счет содержания белка;
- оптимальное соотношение полиненасыщенных жирных кислот: омега-6/омега-3 – 5,2:1;
- содержание витаминов и микроэлементов в адекватном и сбалансированном составе:
  - ▶ витамина В<sub>12</sub> – 21% от суточной потребности;
  - ▶ витамина В<sub>6</sub> – 26% от суточной потребности;
  - ▶ витамина В<sub>9</sub> – 19% от суточной потребности.

Нутридринк может использоваться как дополнение к обычному рациону, так и в качестве единственного источника питания. В первом случае рекомендуется 1-3 бутылочки по 200 мл каждая в день, во втором – 5-7 бутылочек.

Клинически значимый эффект наступает в течение 3 недель использования Нутридринк в качестве сипинг-питания.

Для повышения приверженности к подобному лечению и обеспечения разнообразности питания в распоряжении пациентов есть четыре вкуса Нутридринк: клубничный, банановый, шоколадный и ванильный.

Для пациентов с нарушением деятельности желудочно-кишечного тракта разработана специальная форма Нутридринк – Нутридринк Компакт FIBRE с пищевыми волокнами (фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, пектин низкой вязкости).

Особенности использования Нутридринк Компакт FIBRE:

- быстрое восстановление перистальтики;
- профилактика диареи;
- пребиотическое действие;
- нормализация естественного состояния микрофлоры кишечника;

- при антибиотикотерапии;
- при проведении энтерального питания более пяти суток.

В ряде ситуаций необходимо обеспечение индивидуальных потребностей пациентов в белке и энергии, для чего целесообразно использование особой формы питания «Нутридринк» – Нутризон Эдвант Нутридринк, которая используется в качестве единственного источника питания и обладает энергией, равной 1,5 ккал на 1 мл. Суточная потребность в данном виде питания составляет 1800 мл в сутки.

Нутризон Эдвант Нутридринк представляет собой сухую смесь, которая употребляется пациентами в различных вариантах разведения (гипер- и изокалорическая).

Согласно результатам ряда исследований, адекватная нутритивная поддержка реабилитационного процесса, в частности использование сбалансированной питательной смеси Нутридринк, способствует активации нейрометаболизма и внутренних факторов стимуляции и модуляции процессов нейропластичности.

Так, S. E. Gariballa и соавт. показали значительно более высокий уровень бытовой адаптации пациентов (по шкале Бартел), получавших Нутридринк, по сравнению с пациентами, получавшими обычное больничное питание [20].

Кроме того, добавление Нутридринк к больничному рациону позволило существенно сократить сроки госпитализации пациентов с инсультом: в группе обычного больничного рациона средняя длительность госпитализации составила 42 дня, в то время как в группе Нутридринк – 24 дня (рис.).

Также в группе получавших Нутридринк реже отмечались инфекционные осложнения (рис.).

Одним из наиболее важных результатов данного исследования явился вывод о способствовании нутритивной поддержки с помощью питания «Нутридринк» существенному

снижению уровня летальности. Так, в группе обычного больничного питания летальность составила 33,3%, а в группе Нутридринк – 9,5% (рис.).

### Заключение

Таким образом, нутритивная поддержка пациентов, перенесших инсульт, является неотъемлемой частью ведения пациента как в острой стадии заболевания, так и на этапе реабилитации.

При осуществлении нутритивной поддержки необходимо соблюдение основных принципов ее проведения – своеобразности, адекватности, преемственности.

На этапе реабилитации вопросы нутритивной поддержки не утрачивают актуальности, и восполнение нутритивного дефицита на данном этапе требует особого подхода.

На этапе реабилитации оптимальным методом питания при осуществлении нутритивной поддержки является сипинг.

Оптимальным выбором средства питания с помощью сипинга, отвечающего всем необходимым требованиям, является Нутридринк (200 мл), использование которого в существенной степени повышает эффективность проводимой реабилитации, повышает степень восстановления неврологических функций и уровень социально-бытовой адаптации пациентов, перенесших инсульт, и, соответственно, качество их жизни.

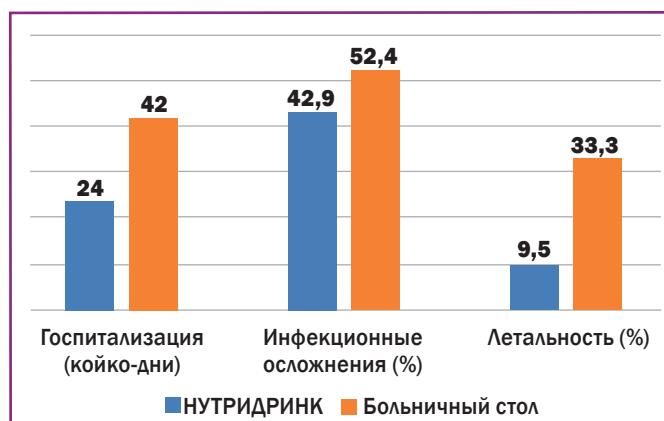
В связи с этим питательные смеси Нутридринк необходимо рекомендовать к широкому использованию на втором и третьем этапах реабилитации пациентов после инсульта.

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

### Литература/References

1. Koekkoek W. A. C. K., van Setten C. H. C., Olthof L. E., Kars J. C. N. H., van Zanten A. R. H. Timing of PROTein INtake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: The PROTINVENT retrospective study // Clin Nutr. 2019; 38 (2): 883-890. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.02.012.
2. Elke G., Wang M., Weiler N. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: a secondary analysis of a large international nutrition database // Crit Care. 2014; 18: R29. DOI: 10.1186/cc13720.
3. Van Zanten A. R. Should We Increase Protein Delivery During Critical Illness? // JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016; 40 (6): 756-762. DOI: 10.1177/0148607115626905.
4. Compher C., Chittams J., Sammarco T. Greater protein and energy intake may be associated with improved mortality in higher risk critically ill patients: a multicenter, multinational observational study // Crit Care Med. 2017; 45: 156-163. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002083.
5. Nicolo M., Heyland D. K., Chittams J., Sammarco T., Compher C. Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study // JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016; 40 (1): 45-51. DOI: 10.1177/0148607115583675.
6. Bendavid I., Zusman O., Kagan I., Theilla M., Cohen J., Singer P. Early Administration of Protein in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study // Nutrients. 2019; 11 (1). pii: E106. DOI: 10.3390/nu11010106.
7. FOOD Trial Collaboration. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial // Stroke. 2003; 34 (6): 1450-1456. DOI: 10.1161/01.STR.0000074037.49197.8C.
8. Bouziana S. D., Tziomalos K. Malnutrition in patients with acute stroke. J Nutr Metab. 2011; 2011:167898. DOI: 10.1155/2011/167898. Epub 2011 Dec 27. PMID: 22254136; PMCID: PMC3255318.
9. Rabadi M. H., Coar P. L., Lukin M., Lesser M., Blass J. P. Intensive nutritional supplements can improve outcomes in stroke rehabilitation // Neurology. 2008; 71 (23): 1856-1861.
10. Камаева О. В., Монро П., Буракова З. Ф. и соавт. Мультидисциплинарный подход в ведении и ранней реабилитации неврологических больных: Методическое пособие. Часть 2. Сестринские вопросы / Под ред. А. А. Скоромца. СПб, 2003. 41 с. [Kamayeva O. V., Monroe P., Burakova Z. F. i soavt. Multidisciplinary approach in the management and early rehabilitation of neurological patients: Methodological guide. Part 2. Nursing issues / Pod red. A. A. Skoromtsa. SPb., 2003. P. 41.]
11. Kondrup J., Rasmussen H. H., Hamberg O., Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials // Clin Nutr. 2003; 22 (3): 321-336.
12. Kaiser M. J., Bauer J. M., Ramsch C., et al. MNA International Group. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status // Journal of Nutrition Health Aging. 2009; 13: 782-788.
13. Singer P., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit // Clinical nutrition. 2019; 1 (38): 48-79.
14. Abe T., et al. Low muscle mass is associated with walking function in patients with acute ischemic stroke // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2020; 11 (29): 105259.
15. Puthucheary Z. A., et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness // Jama. 2013; 15 (310): 1591-1600.
16. Nagano F., et al. Muscle mass gain is positively associated with functional recovery in patients with sarcopenia after stroke // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2020; 9 (29): 105017.
17. Zusman O., et al. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study // Critical care. 2016; 1 (20): 1-8.
18. Aquilani R., Sessarego P., Iadarola P., Barbieri A., Boschi F. Nutrition for Brain Recovery After Ischemic Stroke: An Added Value to Rehabilitation // Nutr Clin Pract. 2011; 26: 339-345.
19. Huijts M., Duits A., Staals J., van Oostenbrugge R. J. Association of vitamin B<sub>12</sub> deficiency with fatigue and depression after lacunar stroke // PLoS One. 2012; 7 (1): e30519. DOI: 10.1371/journal.pone.0030519. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22276208; PMCID: PMC3262813.
20. Gariballa S. E., Parker S. G., Taub N., Castleden C. M. A randomized, controlled, a single-blind trial of nutritional supplementation after acute stroke // JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1998; 22 (5): 315-319. DOI: 10.1177/0148607198022005315. PMID: 9739036105259.



**Рис. Результаты исследования (вторичные клинические исходы) у пациентов, перенесших инсульт, в зависимости от типа питания [20] / Results of the study (secondary clinical outcomes) in stroke patients, depending on the type of nutrition [20]**

- Сведения об авторе:**  
**Виталий Владимирович Ковалчук, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, председатель Общества реабилитологов Санкт-Петербурга, руководитель Центра медицинской реабилитации, заведующий отделением реабилитации пациентов с заболеваниями центральной нервной системы Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения Городская больница № 38 имени Н. А. Семашко; 196601, Россия, Санкт-Петербург, ул. Госпитальная, 7/2 литер А; vikoval67@mail.ru**  
**Information about the author:**  
**Vitalii V. Kovalchuk, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russia, Chairman of the Society of Rehabilitation Physicians of St. Petersburg, Head of the Center for Medical Rehabilitation, Head of the Department of rehabilitation of patients with diseases of the central nervous system at the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution City Hospital No. 38 named after N. A. Semashko; 7/2 letter A Hospitalnaya str., St. Petersburg, 196601, Russia; vikoval67@mail.ru**

Поступила/Received 19.08.2022

Принята в печать/Accepted 07.10.2022

# Новое в фармакотерапии часто встречающихся патологий для терапевта поликлиники

И. В. Ковалёва, ORCID: 0000-0003-0171-4374, kovalyova\_iv@mail.ru

Журнал «Лечащий Врач»; 123056, Россия, Москва, а/я 82

**Резюме.** В рамках прошедшего в Москве 17-го Национального конгресса терапевтов с международным участием, посвященного 80-летию со дня рождения Ю. Б. Белоусова, состоялся сателлитный симпозиум на тему «Новое в фармакотерапии часто встречающихся патологий для терапевта поликлиники». На мероприятии обсуждались две крайне важные и наиболее распространенные проблемы в практике терапевта поликлинического звена – что делать с болью и как быть с изжогой? Современные подходы к терапии боли рассмотрены на примере хронического остеоартрита как наиболее распространенного ревматического заболевания. Ревматологи больше не относят остеоартрит к дегенеративной патологии, а считают заболеванием, в основе которого лежит воспаление, вызванное различными факторами, в том числе биомеханическим стрессом, например, травматическим воздействием. Хроническое низкоактивное воспаление – основной механизм прогрессирующей потери клеток хряща, нарастающей боли и деструкции сустава. Молекулярные механизмы поддержания субклинического воспаления при остеоартрите, формирующие порочный круг взаимно усиливающих друг друга патологических процессов, уже неплохо изучены. Предпринимаются попытки точечно воздействовать на определенные патогенетические звенья – сигнальные пути Wnt и NF-кВ, запускающие каскад патологических реакций при остеоартрите. Приведены современные данные о молекулярных механизмах действия нестероидных противовоспалительных препаратов (в частности, ибuproфена), ингибирующих каскад реакций, в результате которых у пациента появляется ноцицептивная боль, со временем переходящая в невропатическую благодаря механизму центральной сенситизаций. Последние рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов предлагают пациентам с классическими симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжога и регургитация), у которых нет тревожных симптомов, проводить эмпирическую терапию ингибиторами протонного насоса. Однако этот подход ведет к гипердиагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Преодолеть эту проблему можно с помощью альгината натрия. Попадая в желудок, препарат контактирует с соляной кислотой и формирует своего рода плот, который физически препятствует рефлюксу. На этом основан альгинатный тест, который служит дополнительным критерием диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

**Ключевые слова:** боль, изжога, остеоартрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нестероидные противовоспалительные препараты, ибuproфен, альгинат натрия.

**Для цитирования:** Ковалёва И. В. Новое в фармакотерапии часто встречающихся патологий для терапевта поликлиники // Лечащий Врач. 2022; 11 (25): 96-101. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.016

## New in the pharmacotherapy of common pathologies for a polyclinic therapist

Irina V. Kovaleva, ORCID: 0000-0003-0171-4374, kovalyova\_iv@mail.ru

The Lechaschy Vrach Journal; a/z 82, Moscow, 123056, Russia

**Abstract.** Within the framework of the 17th National Congress of Therapists with International Participation, held in Moscow, dedicated to the 80th anniversary of the birth of Yu. B. Belousov, a satellite symposium was held on the topic «New in the pharmacotherapy of common pathologies for a polyclinic therapist.» The event discussed two extremely important and most common problems in the practice of a polyclinic therapist – what to do with pain and what to do with heartburn? Modern approaches to pain therapy are considered on the example of chronic osteoarthritis as the most common rheumatic disease. Rheumatologists no longer classify osteoarthritis as a degenerative pathology, but as a disease based on inflammation caused by various factors, including biomechanical stress, such as traumatic exposure. Chronic low-level inflammation is the main mechanism of progressive cartilage cell loss, increasing pain and joint destruction. The molecular mechanisms of maintaining subclinical inflammation in osteoarthritis, which form a vicious circle of mutually reinforcing pathological processes, are already well understood. Attempts are being made to target certain pathogenetic links, the Wnt and NF-кВ signaling pathways that trigger a cascade of pathological reactions in osteoarthritis. Modern data on the molecular mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs (in particular, ibuprofen), which inhibit the cascade of reactions, as a result of which the patient develops nociceptive pain, which eventually turns into neuropathic pain due to central sensitization. The latest recommendations from the American College of Gastroenterology suggest that patients with classic symptoms of gastroesophageal reflux disease (heartburn and regurgitation) who do not have alarm symptoms should receive empiric therapy with proton pump inhibitors. However, this approach leads to overdiagnosis of gastroesophageal reflux disease. This problem can be overcome with the help of sodium alginate.

Once in the stomach, the drug comes into contact with hydrochloric acid and forms a kind of raft that physically prevents reflux. This is the basis of the alginate test, which serves as an additional criterion for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. **Keywords:** pain, heartburn, osteoarthritis, gastroesophageal reflux disease, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen, sodium alginate.

**For citation:** Kovaleva I. V. New in the pharmacotherapy of common pathologies for a polyclinic therapist // Lechaschi Vrach. 2022; 11 (25): 96-101. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.016

**C**ателлитный симпозиум компании «Рекитт Бенкизер» под названием «Новое в фармакотерапии часто встречающихся патологий для терапевта поликлиники» прошел в рамках состоявшегося в Москве 17-го Национального конгресса терапевтов с международным участием, посвященного 80-летию со дня рождения известного российского фармаколога Ю. Б. Белоусова.

Сопредседателями симпозиума и основными докладчиками были профессор Дмитрий Станиславович Бордин, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова ДЗМ», а также Людмила Ивановна Алексеева, профессор кафедры ревматологии Первого московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой» Минздрава РФ.

### Терапия боли: как выбрать лекарство?

С таким докладом выступила профессор Л. И. Алексеева, напомнившая коллегам о том, что боль и воспаление являются основными признаками ревматических заболеваний (РЗ). При этом речь идет о ноцицептивной боли, вызванной активацией периферических болевых рецепторов из-за разрушения структур суставов и изменения их формы. В результате суставы утрачивают свою функцию – временно (в связи с активным воспалением) или стойко и надолго (в связи с деструкцией и деформацией суставов), из-за чего страдает качество жизни пациента.

В 1988 г. было проведено крупное эпидемиологическое исследование при участии 50 тысяч человек в 8 медицинских центрах, установившее, что распространенность остеоартрита (ОА) в то время равнялась 6,4%. А в 2011 г. по нашим данным в России этот показатель уже составил 13% [1].

Ревматологи больше не относят ОА к дегенеративной патологии, а считают заболеванием, в основе которого лежит воспаление, вызванное различными факторами, в том числе биомеханическим стрессом, например, травматическим воздействием. В результате происходит стимуляция высвобождения ранних воспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1-бета (ИЛ-1 $\beta$ ), что, в свою очередь, индуцирует активацию сигнальных путей, таких как NF-кВ, фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа Akt (PI3K/AKT) и митоген-активированная протеинкиназа (MAPK). Этот каскад реакций генерирует синтез воспалительных молекул. В итоге коллагеназоподобные матриксные металлопротеиназы-13 (ММП-13) разрушают внеклеточный матрикс, поддерживают низкоинтенсивное воспаление и способствуют прогрессированию ОА [2].

Хроническое низкоактивное воспаление – основной механизм прогрессирующей потери клеток хряща, нарастающей боли и деструкции сустава. Молекулярные механизмы поддержания субклинического воспаления при ОА, формирующие порочный круг взаимно усиливающих друг друга патологических процессов, уже неплохо изучены. Активация провоспалительных сигнальных путей Wnt и NF-кВ при ОА любой локализации (в последнее время появился новый термин – ОА позвоночника, при котором возникает поражение его суставов, в первую очередь фасеточных) приводит к синтезу интерлейкинов, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), миграции и пролиферации лимфоцитов [3, 4]. В результате развивается синовит – характерное проявление ОА, которое ассоциируется с тяжестью симптомов (боль), нарушением функции сустава и потерей хряща. Доказано, что центральное место в патогенезе ОА занимает активация врожденного иммунитета (автовоспаление). Вклад в развитие заболевания также могут вносить нарушения циркадных ритмов.

Предпринимаются попытки точечно воздействовать на определенные патогенетические звенья – сигнальные пути Wnt и NF-кВ, запускающие каскад патологических реакций при ОА. В частности, сейчас проходит третью фазу клинических исследований препарат, блокирующий сигнальный путь Wnt.

«В ревматологии мы привыкли к ноцицептивной боли, – продолжила профессор Л. И. Алексеева. – Однако при длительном сохранении такая боль из симптома болезни превращается в ее синдром. Персистирующее воспаление вызывает эволюцию ноцицептивной боли, в результате чего она обрастает признаками боли нейропатической. Мы называем подобный процесс центральной сенситизацией (ЦС). Данные, полученные в нашем институте, свидетельствуют о том, что примерно 30% пациентов с хронической болью на почве ОА имеют признаки такой сенситизации, а именно ощущают жжение, зуд, разряды тока, покалывание, мурашки, онемение, аллодинию (боль вследствие воздействия раздражителей, обычно ее не вызывающих), демонстрируют нарушение тактильной и болевой чувствительности при том, что признаков поражения соматосенсорной системы у этих людей не было».

Мы лечим больных, меняем им дозы препаратов и сами препараты, а до конца с болью справиться не можем, констатировала докладчик. Происходит это потому, что развитие ЦС у пациента требует применения уже другой группы препаратов. Более того, сама по себе боль – чрезвычайно интересный феномен при ОА. Восприимчивость к боли, ее порог и переносимость (способность терпеть боль) у разных людей значительно отличаются, что следует учитывать при назначении им соответствующей терапии.

ОА – это не одно заболевание: ведется работа по разделению его на фенотипы. Точно так же и боль при ОА носит мультимодальный характер и зависит не только от тяжести поражения сустава, но и от генетики, социокультурных

и психологических факторов, в том числе от настроения больного и качества его сна. И все это вместе, вызывая сильную боль при ОА или, напротив, способствуя ее смягчению, отражается на двигательной активности пациентов и в конечном итоге влияет на качество их жизни.

Лечение боли – глобальная проблема, которой занимаются разные специалисты. В их арсенале местные анестетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты, добавляемые к терапии при наличии мышечных спазмов, вносящих свой вклад в патогенез боли. При наличии ЦС подключают антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоиды и тому подобные препараты. Но главными в этом списке остаются НПВП. Эти препараты уже давно используются в клинической практике, но механизм их действия начал приоткрываться ученым лишь в начале 1970-х. НПВП присутствуют в клинических рекомендациях всех профессиональных сообществ, представители которых занимаются лечением больных ОА, – ревматологов, травматологов, ортопедов, терапевтов.

Сравнительные исследования показывают достаточно высокую эффективность местных форм НПВП при ОА [5]. В последних клинических рекомендациях появилось указание на необходимость начинать лечение ОА с местных форм НПВП, поскольку они не обладают системными побочными эффектами, характерными для пероральных препаратов того же ряда. Благодаря расширению знаний о механизмах развития нежелательных явлений (НЯ) от применения НПВП стало возможным в большом проценте случаев избегать возникновения таких побочных эффектов при условии правильно собранного анамнеза и учета специальные критерии, позволяющих четко спрогнозировать вероятность развития НЯ у пациента [7, 8]. Грамотное назначение НПВС дает очень хороший эффект.

Появились данные о том, что НПВС оказывают действие не только на каскад арахидоновой кислоты, но и на клетки хряща и субхондральную костную пластинку. Например, ибuproфен способствует пролиферации и уменьшает гипертрофию хондроцитов и образование остеофитов. А влияние препарата на подлежащую субхондральную кость реализуется следующим образом. Ибuproфен воздействует на фактор Runx-2 – цитокин, осуществляющий дифференцировку стромальных мезенхимальных клеток на три главных пути – остеобlastы, хондроциты, адипоцитокины, сдвигая эту дифференцировку в сторону остеобластов. Последние играют важнейшую роль при ОА. Дело в том, что на ранних этапах патологического процесса, когда происходит ускоренное ремоделирование субхондральной кости, наблюдается явление, напоминающее остеопороз, и активация остеобластов, которые воссоздают кость, имеет большое значение [9].

Докладчик привела данные недавнего исследования, в котором изучалось влияние ибuproфена на экспрессию генов в хондроцитах пациентов с ОА по результатам секвенирования РНК. Хондроциты, выделенные из образцов хряща 10 больных после операции по замене коленного сустава, культивировали с ибuproфеном и секвенировали общую мРНК. Ибuproфен не вызывал статистически значимых изменений транскрипта хондроцитов при культивировании клеток без добавления цитокинов. В условиях воспаления (когда клетки подвергались воздействию родственного ОА цитокина – ИЛ-1 $\beta$ ) 51 ген активировался, а 42 гена подавлялись ибuproфеном с кратностью изменения > 1,5 в любом направлении. Активированные гены вклю-

чили противовоспалительные факторы и гены, связанные с клеточной адгезией, в то время как несколько медиаторов воспаления оказались среди генов с подавленной активностью. Интерпретативный феноменологический анализ (ИФА) показал, что ибuproфен оказывает модулирующее действие на такие связанные с воспалением пути, как интегрин, ИЛ-8, ERK/MARK и цАМФ-опосредованные сигнальные пути. Эффекты ибuproфена на транскриптом хондроцитов первичного ОА, по-видимому, нейтральны в нормальных условиях, однако в условиях воспаления препарат может сдвигать транскриптом хондроцитов в сторону провоспалительного фенотипа, развивая в хондроцитах выработку противовоспалительных цитокинов [9]. Это чрезвычайно важное открытие, подчеркнула профессор Л. И. Алексеева, поскольку ранее уже были накоплены экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что часть НПВП плохо влияет на хрящ, часть – нейтрально, а часть, наоборот, хорошо. Но только сейчас, спустя столько лет, появились сведения о том, что некоторые препараты из группы НПВП способны оживить работу хондроцитов в плане их анаболического эффекта.

При выборе препаратов из группы НПВП необходимо руководствоваться положениями междисциплинарного консенсуса, проведенного сотрудниками НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой в 2016 г. Если необходимо получить обезболивающий эффект НПВП, то он наступает сразу же – в первый час после приема. Но если вы хотите добиться противовоспалительного воздействия, то необходимо помнить, что он реализуется только через 10-14 суток регулярного приема НПВП и оценка эффективности такого приема должна проводиться в среднем через 10-14 дней от начала использования пациентом полной терапевтической дозы препарата [10].

В 2018 г. под эгидой Ассоциации ревматологов России, Российского общества по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Российской ассоциации паллиативной медицины были разработаны Клинические рекомендации по рациональному использованию НПВП в реальной клинической практике [11].

Все НПВП, и стандартные, и селективные, отметила докладчик, обладают приблизительно одинаковой эффективностью, а различия, обуславливающие особенности применения данных препаратов, касаются разницы в уровне риска развития НЯ, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС).

Ниже приведены основные положения Клинических рекомендаций по рациональному использованию НПВП в отношении НЯ, связанных с приемом данных препаратов [11].

1. Все НПВП могут вызывать НЯ со стороны ЖКТ: диспепсию (боль и дискомфорт в эпигастральной области), язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, железодефицитную анемию, в том числе и вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника.

2. Все НПВП могут вызывать НЯ со стороны ССС: дестабилизацию артериальной гипертонии и сердечной недостаточности, развитие мерцательной аритмии, повышение риска сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и сердечно-сосудистой смерти.

3. Все НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии заболеваний

этих органов), а в ряде случаев вызывать серьезные нефротоксические реакции.

4. Риск развития НЯ со стороны ЖКТ и ССС существенно различается при использовании различных НПВП (уровень доказательности 1а).

Чтобы правильно назначить НПВП, нужно хорошо знать фармакокинетику данных препаратов и историю болезни конкретного пациента. При хронических РЗ длительное непрерывное использование НПВП обеспечивает лучший контроль симптомов, чем прием НПВП в режиме «по требованию». Длительный прием НПВП при ОА и подагрическом артите в ряде случаев способен уменьшить частоту рецидивов и болезни [11]. Однако при этом очень важен своевременный контроль за состоянием пациента. Больного необходимо опрашивать не реже чем каждые 3 месяца на предмет новых жалоб и симптомов и при необходимости выполнять эзофагогастроуденоскопию.

У терапевтов часто возникает вопрос: какой прием НПВП лучше – постоянный или интермиттирующий? Проведенные французскими коллегами исследования свидетельствуют о том, что при интермиттирующем приеме частота рецидивов ОА выше, отметила профессор Л. И. Алексеева.

«Говоря вообще о НПВП, – продолжила докладчик, – чрезвычайно важно, когда они имеют разные формы, разные дозировки, разную степень проникновения, быстроту оказания эффекта и т. д. Всеми этими качествами, на мой взгляд, обладает препарат Нурофен. Он назначается и детям, и взрослым».

Профессор Л. И. Алексеева обратила внимание аудитории на широкий перечень форм препарата: есть просто таблетки Нурофена (200 мг), к которым все давно привыкли, и таблетки Нурофен Форте с более высокой дозировкой (400 мг). Появились капсулы Нурофен Экспресс (200 мг) и Нурофен Экспресс Форте (400 мг). Желатиновая оболочка капсул растворяется быстрее, чем таблетка, поэтому заключенный в капсуле ибупрофен начинает действовать раньше, облегчая боль в режиме скорой помощи. После приема капсулы Нурофен Экспресс препарат обнаруживается в плазме крови уже через 10 минут, а значит, происходит максимально быстрая его доставка в очаг поражения, при этом оптимальная концентрация действующего вещества также достигается очень быстро. Для женщин, страдающих предменструальным синдромом, предназначены капсулы Нурофен Экспресс Леди (512 мг): ибупрофен представлен здесь в виде дигидрата, оказывающего более быстрое действие. Существует также Нурофен для детей от 3 месяцев до 12 лет в виде суспензии со вкусом клубники и апельсина (100 мг/5 мл) и покрытые оболочкой таблетки для детей от 12 лет (200 мг), также содержащие ибупрофен в виде дигидрата. А кроме того, в арсенале врача имеется Нурофен Интенсив (200 мг ибупрофена + 500 мг парацетамола) с запатентованной формулой уникальной капсулой мембранны SynchroTech: препарат обладает еще более выраженным действием на боль, которое длится до 8 часов при приеме одной таблетки и до 9 часов – при приеме двух.

Спикер привела некоторые сопоставительные данные по вышеперечисленным препаратам. Быстрота действия препарата Нурофен Экспресс оказалась выше по сравнению с эффектом таблетированного Нурофена. Преимущества ибупрофена натрия дигидрата перед обычным ибупрофе-ном тестировались на модели зубной боли после удаления 3-го моляра у 396 пациентов: различия в пользу дигидрата

появились уже через 20 минут после приема препарата [12]. Примечательно также, что не только две, но даже и одна таблетка Нурофен Интенсив по эффективности сравнима с комбинированными кодеин-содержащими препаратами [13]. При этом в плане безопасности в отношении развития НЯ (в частности, инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, венозных тромбозов) ибупрофен занимает хорошие позиции. Это подтверждено рядом исследований, в частности работой испанских коллег, в которой проанализирован огромный пласт данных 8,5 млн пациентов, принимавших различные НПВП [14], и позволяет рекомендовать данный препарат широкому кругу пациентов с болевым синдромом.

### **Возможности устранения изжоги и регургитации в первые дни терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни**

Так сформулировал тему выступления профессор Д. С. Бордин. Согласно монреальскому определению, мы можем говорить о диагнозе «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)», если рефлюкс содержимого желудка сопровождается появлением беспокоящих пациента симптомов или развитием осложнений, то есть повреждением слизистой оболочки пищевода [15].

Заброс содержимого желудка в пищевод при ГЭРБ вызывает у больного разнообразные проблемы, при этом изжога наблюдается далеко не у всех пациентов с данной патологией, в связи с чем диагностика ГЭРБ может оказаться не таким уж простым делом. Ведь что такое изжога? Это чувство жжения, по ощущениям поднимающееся из эпигастрита (желудка или нижней части грудной клетки) вверх к шее [16]. В плане данного определения с больным надо разговаривать, уточнять у него симптомы, потому что некоторые пациенты под изжогой подразумевают жжение в кончике или корне языка, в правом подреберье и т. д., пуская врача по ложному диагностическому пути.

Вторым важнейшим симптомом ГЭРБ является регургитация, под которой следует понимать попадание содержимого желудка вследствие рефлюкса в ротовую полость или нижнюю часть глотки. Больному можно объяснить, что речь идет о срыгивании пищи, кислой или горькой отрыжке, но не отрыжке воздухом.

Эпидемиология ГЭРБ посвящен ряд метаанализов, в одном из самых свежих показано, что распространенность данной патологии в России находится в пределах от 15% до 19,9% [17]. Россия попала в число стран, где распространенность ГЭРБ выше глобальной [18].

Монреальская классификация ГЭРБ разделила все ее симптомы на пищеводные (наиболее важные) и внепищеводные [15].

### **Пищеводные синдромы**

*Синдромы, проявляющиеся исключительно симптомами:*

1. Классический рефлюкский синдром.
2. Синдром загрудинной боли. В отличие от стенокардии возникает не после физической нагрузки, а после приема пищи и устраняется антацидами. Хотя в некоторых случаях рефлюкс может спровоцировать приступ стенокардии и/или сердечной аритмии.

*Синдромы с повреждением пищевода (осложнения, переходящие одно в другое):*

1. Рефлюкс-эзофагит с обязательным наличием эрозий в качестве диагностического критерия.

2. Структуры пищевода.
3. Пищевод Барретта.
4. Аденокарцинома пищевода.

**Внепищеводные синдромы****Синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена:**

1. Кашель рефлюксной природы.
2. Ларингит рефлюксной природы.
3. Бронхиальная астма рефлюксной природы.
4. Эрозии зубной эмали рефлюксной природы.

**Синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается:**

1. Фарингит.
2. Синуситы.
3. Идиопатический фиброз легких.
4. Рецидивирующий средний отит.

В клинической практике диагноз ГЭРБ устанавливается на основании оценки клинических симптомов и ответа на лечение. Показания к проведению дополнительных методов исследования появляются при неэффективности терапии, неопределенности диагноза и осложнениях, лечении (или профилактике) осложнений ГЭРБ [20].

Последние рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов предлагают пациентам с классическими симптомами ГЭРБ (изжога и регургитация), у которых нет тревожных симптомов, проводить 8-недельную эмпирическую терапию ингибиторами протонного насоса (ИПН) раз в день за полчаса до еды. Больным с дисфагией и другими тревожными симптомами (потеря веса и желудочное кровотечение, а также множественные факторы риска развития пищевода Барретта) рекомендуется эндоскопия в качестве первого исследования. Пациентам с симптомами хронической ГЭРБ при наличии трех и более факторов риска показано однократное скрининговое исследование для выявления пищевода Барретта. К таким факторам риска относят принадлежность к мужскому полу, возраст старше 50 лет, курение, ожирение, отягощенный семейный анамнез. Золотым стандартом скрининга является традиционное пероральное эндоскопическое исследование под седацией. Если результат первичного обследования отрицательный, повторный скрининг не показан [21].

Эксперты подчеркивают значение клинических проявлений для диагностики ГЭРБ. Но диагностическая ценность учета симптомов даже у опытных гастроэнтерологов имеет чувствительность 70% и специфичность 67% по сравнению с объективными доказательствами ГЭРБ по результатам pH-метрии или эндоскопии пищевода [20].

Что касается лечения, то симптоматический ответ при двухнедельном курсе эзомепразола не является чувствительным и специфичным для диагностики ГЭРБ на основании этого теста с ИПН. Лионский консенсус говорит, что позитивный тест с ИПН не приравнивается к диагнозу ГЭРБ. У пациентов с изжогой тест с ИПН имеет чувствительность 71% и специфичность 44% по сравнению с данными pH-метрии или эндоскопии пищевода. При атипичных симптомах (боль в грудной клетке, хронический кашель, ларингит и т. п.) показатели ответа на прием ИПН ниже (и их в таких случаях назначают в двойной дозе и сроком на 12 недель), чем при изжоге, что уменьшает возможности данного подхода к диагностике [20].

Основным ограничением теста с ИПН является значительная вариативность симптомов при гиперчувствительности пищевода. Существует зависимость результатов ответа на терапию от дозировки препарата и продолжительности

теста. Тем не менее, несмотря на низкую специфичность и высокий плацебо-ответ, эмпирический подход к лечению ИПН является менее дорогостоящим, чем диагностическое тестирование, и одобрен с социальных позиций. Однако этот подход ведет к гипердиагностике ГЭРБ и злоупотреблению ИПН. Изжога вызвана тем, что есть заброс, но она может быть ассоциирована и с гиперчувствительностью пищевода как элементом функциональных диспепсических расстройств, а значит, есть повод для реализации плацебо-эффекта.

Преодолеть эту проблему можно с помощью другого препарата – альгината натрия (Гевискон). Это особый препарат, единственный в своем роде. Механизм его действия основан на том, что альгинат (альгиновые кислоты, получаемые из водорослей), попадая в желудок, контактирует с соляной кислотой и формирует своего рода рафт – плот, который физически препятствует рефлюксу.

На этом основан альгинатный тест ГЭРБ: купирование изжоги при однократном приеме 20 мл Гевискона служит дополнительным критерием диагноза ГЭРБ. Предложенный нами в 2010 г. тест очень прост в выполнении, обладает высокой чувствительностью – 96,7% (95% ДИ 93,8-100%) и специфичностью – 87,7% (95% ДИ 82,8-99,2%) [22]. В качестве одного из основных методов выявления рефлюксной болезни альгинатный тест нашел отражение в VI Национальных рекомендациях по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (2017 г.) [23].

Основной ингредиент препаратов Гевискон® (Гевискон®, Гевискон® Двойное Действие, Гевискон® форте), альгинат натрия, получают из натуральных морских водорослей. Как уже было сказано выше, он помогает создавать защитный барьер на поверхности содержимого желудка (в основном это соляная кислота, но также пепсин и даже желчь). Препараты Гевискон® также содержат антациды, которые превращают избыток кислоты в воду. ■

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

**Литература/References**

1. Балабанова Р. М. и соавт. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010-2014 гг. // Научно-практическая ревматология. 2016; (54) 3: 266-270.  
[Balabanova R. M. et al. Dynamics of the incidence of rheumatic diseases of the adult population of Russia in 2010-2014 // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2016; (54) 3: 266-270.]
2. How Y. Y. et al. Handynyl., 2020, March, Article № 293021: 19 p.
3. Chen C. et al. Altered Wnt and NF-кB signalling in facet joint osteoarthritis: insights from RNA deep sequencing // Tohoku J. Exp. Med. 2018; 245: 69-77.
4. Zhou Y., Wang T., Hamilton I. I., Chen D. Wnt and NF-кB signalling in osteoarthritis and in other forms of arthritis // Curr. Rheumatol. Rep. 2019; 40-53.
5. Persson M. S. M. et al. The relative efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and capsaicin in osteoarthritis: a network meta-analysis // Osteoarthritis and Cartilage. 2018; 26: 1575-1582.
6. Карапеев А. Е., Успенский Ю. П., Пахомова И. Г., Насонов Е. Л. Краткий курс истории НПВП // Научно-практическая ревматология. 2012; 52 (3): 101-116.  
[Karapetev A. E., Uspenskii Yu. P., Pakhomova I. G., Nasonov E. L. A short course in the history of NSAIDs // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2012; 52 (3): 101-116.]
7. Cooper Cyrus, Chapurlat Roland, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? // Drugs & Aging. 2019; 36 (Suppl. 1): 515-524.

8. Nakata K., Hanai T., et al. Disease-modifying effects of COX-2 selective inhibitors and non-selective NSAIDs in osteoarthritis: a systematic review // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018; 26: 1263-1273.
9. Pemmar A., Tuure I., et al. Effects of ibuprofen on gene expression in chondrocytes from patients with osteoarthritis as determined by RNA sequencing // *RMD Open*. 2021; 16-57.
10. Насонов Г. Л., Яхно Н. Н., Каратеев А. Е. и соавт. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // *Научно-практическая ревматология*. 2016; 3 (54): 247-265. [Nasonov G. L., Yakhno N. N., Karateev A. E. et al. General principles for the treatment of musculoskeletal pain: an interdisciplinary consensus // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016; 3 (54): 247-265.]
11. Каратеев А. Е., Насонов Г. Л. и соавт. Клинические рекомендации «Рациональное использование НПВП» Ассоциации ревматологов России, Российского общества по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Российской ассоциации паллиативной медицины // *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (приложение 1): 1-29. [Karateev A. E., Nasonov G. L. et al. Clinical recommendations «Rational use of NSAIDs» of the Association of Rheumatologists of Russia, the Russian Society for the Study of Pain, the Russian Gastroenterological Association, the Russian Scientific Medical Society of Therapists, the Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, the Russian Association of Palliative Medicine // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018; 56 (prilozheniye 1): 1-29.]
12. P. Schleier, A. Prochnau, A. M. Schmidt-Westhausen, H. Peters, J. Becker, T. Latz, J. Jackowski, E. U. Peters, G. E. Romanos, B. Zahn, J. Lüdemann, J. Maares and B. Petersen. Ibuprofen sodium dihydrate, an ibuprofen formulation with improved absorption characteristics, provides faster and greater pain relief than ibuprofen acid. 2007; 45: 89-97.
13. Daniels, Stephen E.a, Goulder, Michael A.b; Aspley, Suec; Reader, Sandied. A randomised, five-parallel-group, placebo-controlled trial comparing the efficacy and tolerability of analgesic combinations including a novel single-tablet combination of ibuprofen/paracetamol for postoperative dental pain // *Pain*. March 2011; Volume 152, Issue 3. P. 632-642.
14. Green M. C. et al. The risk of acute myocardial infarction during the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *PLOS ONE*. November 1, 2018.
15. Vakil N., van Zanden S. V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol*. 2006; 101: 1900-1920.
16. Dent J., Brun J. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management. The Genval. Workshop report // *Gut*. 1999; 44: 1-16.
17. Nivan J. S., Hasan S. S., Babar Z. U. et al. Factors of gastroesophageal reflux disease: systematic review with meta-analysis // *Sci. Rep.* 2020; 10 (2): 14-50.
18. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология ГЭРБ в России» (МЭГРЕ): первые итоги // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 6: 4-12. [Lazebnik L. B., Masharova A. A., Bordin D. S. et al. Multicenter study «Epidemiology of GERD in Russia» (MEGRE): first results // *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2009; 6: 4-12.]
19. Бордин Д. С., Абдулхаков Р. А., Оsipенко М. Ф., Соловьева А. В., Абдулхаков С. Р., Кириленко Н. П., Бутов М. А., Березина О. И., Валитова Э. Р., Сафина Д. Д., Алиева И. М., Ливзан М. А., Сарсенбаева А. С., Тарасова Г. Н., Эмбутниекс Ю. В., Мубаракшина И. Р., Хайруллин И. Х., Кононова А. Г., Колбасников С. В., Маев И. В. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России // *Терапевтический архив*. 2022; 94 (1): 48-56. [Bordin D. S., Abdulkhakov R. A., Osipenko M. F., Soloveva A. V., Abdulkhakov S. R., Kirilenko N. P., Butov M. A., Berezina O. I., Valitova E. R., Safina D. D., Alieva I. M., Livzan M. A., Sarsenbaeva A. S., Tarasova G. N., Embutnieks Yu. V., Mubarakshina I. R., Khairullin I. Kh., Kononova A. G.,
- Kolbasnikov S. V., Maev I. V. Multicenter study of the prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux disease in patients of polyclinics in Russia // *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022; 94 (1): 48-56.]
20. Parakash Gavali C., Kahrilas P. J. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lion consensus // *Gut*. 2018; 67 (7): 1351-1362.
21. Philip O. et al. Clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol*. 2022; 117: 27-25.
22. Бордин Д. С., Машарова А. А., Дроздов В. Н., Фирсова Л. Д., Кожурина Т. С. Диагностическое значение альгинатного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 12: 102-107. [Bordin D. S., Masharova A. A., Drozov V. N., Firsova L. D., Kozhurina T. S. Diagnostic value of the alginate test in gastroesophageal reflux disease // *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2010; 12: 102-107.]
23. Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Абдулганиева Д. И., Абдулхаков Р. А., Абдулхаков С. Р., Авалуева Е. Б., Ардатская М. Д., Ахмедов В. А., Бордин Д. С., Бурков С. Г., Бутов М. А., Голованова Е. В., Голофеевский В. Ю., Гриневич В. Б., Джулай Г. С., Добрица В. П., Еремина Е. Ю., Жигалова Т. Н., Иванников И. О., Исааков В. А., Казюлин А. Н., Калинин А. В., Козлова И. В., Комисаренко И. А., Корниенко Е. А., Корочанская Н. В., Курилович С. А., Кучерявый Ю. А., Ли Е. Д., Ли И. А., Левченко С. В., Ливзан М. А., Логинов А. Ф., Лоранская И. Д., Маев И. В., Максимов В. А., Миллер Д. А., Минушкин О. Н., Низов А. А., Орешко Л. С., Оsipенко М. Ф., Пальцев А. И., Пасечников В. Д., Радченко В. Г., Рустамов М. Н., Саблин О. А., Сагынбаева В. Э., Сайфутдинов Р. Г., Самсонов А. А., Сарсенбаева А. С., Селиверстов П. В., Симаненков В. И., Ситкин С. И., Старостин Б. Д., Суворов А. Н., Тарасова Л. В., Тарасова Л. В., Ткачев А. В., Успенский Ю. П., Хлынова О. В., Хомерики Н. М., Хомерики С. Г., Цуканов В. В., Чернин В. В., Чернышев А. Л., Шархун О. О., Шербаков П. Л., Яковенко Э. П. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 2 (138): 3-21. [Lazebnik L. B., Tkachenko Ye. I., Abdulganieva D. I., Abdulkhakov R. A., Abdulkhakov S. R., Avalueva Ye. B., Ardatskaya M. D., Akhmedov V. A., Bordin D. S., Burkov S. G., Butov M. A., Golovanova E. V., Golofelevskii V. Yu., Grinevich V. B., Dzhulai G. S., Dobritsa V. P., Eremina E. Yu., Zhigalova T. N., Ivanikov I. O., Isakov V. A., Kazulin A. N., Kalinin A. V., Kozlova I. V., Komissarenko I. A., Kornienko Ye. A., Korochanskaya N. V., Kurilovich S. A., Kucheryavyi Yu. A., Li E. D., Li I. A., Levchenko S. V., Livzan M. A., Loginov A. F., Loranskaya I. D., Maev I. V., Maksimov V. A., Miller D. A., Minushkin O. N., Nizov A. A., Oreshko L. S., Osipenko M. F., Paltsev A. I., Pasechnikov V. D., Radchenko V. G., Rustamov M. N., Sablin O. A., Sagynbaeva V. E., Saifutdinov R. G., Samsonov A. A., Sarsenbaeva A. S., Seliverstov P. V., Simanenkov V. I., Sitkin S. I., Starostin B. D., Suvorov A. N., Tarasova L. V., Tkachev A. V., Uspenskii Yu. P., Khlyanova O. V., Khomeriki N. M., Khomeriki S. G., Tsukanov V. V., Chernin V. V., Chernyshev A. L., Sharkun O. O., Scherbakov P. L., Yakovenko E. P. VI national guidelines for the diagnosis and treatment of acid-dependent and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow agreements) // *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017; 2 (138): 3-21.]

#### Сведения об авторе:

Ковалёва Ирина Владимировна, врач, научный редактор журнала «Лечащий Врач»; 123056, Россия, Москва, а/я 82; kovalyova\_iv@mail.ru

#### Information about the author:

Irina V. Kovaleva, doctor, science editor of the journal of *The Lechaschy Vrach Journal*; a/z 82, Moscow, 123056, Russia; kovalyova\_iv@mail.ru

Поступила/Received 03.11.2022

Принята в печать/Accepted 07.11.2022

## Результаты клинического исследования «Колибри»: положительный опыт импортозамещения в лечении остеоартрита

С. К. Чечилова, медицинский журналист, chechilova@yandex.ru

**Резюме.** В рамках II Всероссийской научно-практической конференции «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях», проведенной в Москве, 16 сентября прошел сателлитный симпозиум «Результаты клинического исследования «Колибри»: положительный опыт импортозамещения в лечении остеоартрита». Остеоартрит входит в топ-10 заболеваний, вызывающих инвалидность у людей старшего возраста. Заболеваемость остеоартритом растет на протяжении последних лет и представляет собой большое социально-экономическое бремя для общества, потому что увеличивается потребность в дорогостоящих операциях по эндопротезированию крупных суставов. Проблема боли при остеоартрите и ее хронизация заставляет специалистов искать все новые подходы к терапии заболевания. Согласно представленным данным, российский инновационный препарат, разработанный в порядке импортозамещения, существенно уменьшает болевой синдром и улучшает функциональное состояние суставов у большинства пациентов с остеоартритом. Он позволяет снизить потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах и сократить их применение в среднем в два раза.

**Ключевые слова:** ревматология, крупные суставы, мелкие суставы, остеоартроз, потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах.

**Для цитирования:** Чечилова С. К. Результаты клинического исследования «Колибри»: положительный опыт импортозамещения в лечении остеоартрита // Лечебный Врач. 2022; 11 (25): 102-104. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.017

## Results of the clinical study «Hummingbird»: positive experience of import substitution in the treatment of osteoarthritis

Светлана К. Чечилова, medical journalist, chechilova@yandex.ru

**Abstract.** Within the II All-Russian Scientific and practical conference "Musculoskeletal pain in rheumatic diseases", held in Moscow, on September 16, a satellite symposium «Results of the clinical study "Hummingbird": positive experience of import substitution in the treatment of osteoarthritis». Osteoarthritis is among the TOP 10 diseases that cause disability in older people. The incidence of osteoarthritis has been increasing in recent years and represents a rather large socio-economic burden for society, because the need for expensive operations for endoprosthetics of large joints is increasing. The problem of pain in osteoarthritis and its chronicization forces specialists to look for new approaches to the treatment of the disease. According to the presented data, the Russian innovative drug, developed in the order of import substitution, significantly reduces the pain syndrome and improves the functional state of the joints in most patients with osteoarthritis. It reduces the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs and reduces their use by an average of two times. The drug has a fairly rapid effect – after the first course, a good result is visible. Ultrasound proves the anti-inflammatory effect of the drug.

**Keywords:** rheumatology, large joints, small joints, osteoarthritis, need for non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**For citation:** Chechilova S. K. Results of the clinical study "Hummingbird": positive experience of import substitution in the treatment of osteoarthritis // Lechaschi Vrach. 2022; 11 (25): 102-104. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.017

Конференции под эгидой НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой и ассоциации ревматологов России традиционно вызывают высокий интерес со стороны практикующих врачей различных специальностей. О задачах, которые сегодня стоят перед российскими ревматологами, о мультидисциплинарном подходе в курации больных остеоартритом и достижениях отечественной медицины рассказали директор ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой, д.м.н., член-корр. РАН А. М. Лила и д.м.н., первый заместитель директора НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой Е. Г. Зоткин.



Александр Михайлович ЛИЛА, директор ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой, доктор медицинских наук, член-корр. РАН

— Какие вызовы сегодня стоят перед российскими ревматологами?

— Современные информационные интервенции требуют донесения адаптированной информации до лечащих врачей. НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой регулярно проводит четыре Всероссийских научно-практических конференции. Из них чисто утилитарную направленность имеют конференции по ревмогеабилитации и скелетно-мышечной боли при ревматических заболеваниях, а также школа В. А. Насоновой, адресованная молодым врачам. Основной посыл этих мероприятий – представить врачам актуальную или современную информацию для клинической практики. Конференции интересны не только ревматологам, но и смежным специалистам, в первую очередь терапевтам, неврологам, травматологам-ортопедам.

— Больные остеоартритом – зачастую коморбидные пациенты. Необходим ли здесь мультидисциплинарный подход?

— Остеоартрит – это в первую очередь медико-социальная проблема. В Российской Федерации около 14-16 миллионов человек имеют симптомы остеоартрита. Отечественным ревматологам (а их порядка полутора тысяч человек) сложно справиться с осмотром столь большого количества пациентов.

тов. Естественно, первый врач, который принимает пациента с остеоартритом, – это терапевт. У ассоциации ревматологов России тесная кооперация с Российским научным медицинским обществом терапевтов, президентом которого является академик А. И. Мартынов. Мы тесно сотрудничаем с травматологами-ортопедами, потому что надо формировать единые подходы к диагностике и консервативной терапии, особенно на ранних стадиях остеоартрита. Чаще всего пациенты жалуются на боль, а она бывает не только ноцицептивная, но и нейропатическая, ноципластическая, смешанная, поэтому так важно получать консультативную помощь неврологов, специалистов из Российского общества по изучению боли (РОИБ). Подобная многопрофильность связана именно с теми терапевтическими и диагностическими подходами, которые применяются в настоящее время в отношении остеоартрита.

**– Что бы Вы пожелали участникам конференции?**

– Хотелось бы, чтобы знания, изложенные в лекциях и сообщениях на конференции, и клинические наблюдения, продемонстрированные здесь, были приняты врачебным сообществом.



**Евгений Германович Зоткин, д.м.н., первый заместитель директора НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой**

Курс на импортозамещение предполагает развитие российских технологий в области медицины, фармакологии. Новый инновационный препарат АМБЕНЕ® Био производится в России по современным технологиям. О том, как ревматологи оценивают его возможности, рассказал первый заместитель директора НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой, д.м.н. Е. Г. Зоткин.

**– Повлияла ли пандемия COVID-19 на течение остеоартрита у пациентов и тактику их лечения?**

– Пациенты с остеоартритом, страдающие хронической болью, пережили достаточно тяжелый период, ведь из-за долгой самоизоляции они были вынуждены находиться в состоянии гиподинамии. Заболевание прогрессировало, что сопровождалось сохранением боли в пораженных суставах. Конечно, во время пандемии специалисты не оставляли пациентов без внимания и назначали прежде всего хондропротекторы, которые хорошо себя зарекомендовали в терапии заболевания, а также различные препараты – как пероральные, так и препараты для внутримышечного введения, показавшие эффективные результаты в купировании болевого синдрома у пациентов с остеоартритом в состоянии гиподинамии.

**– Отразились ли глобальные geopolитические изменения на доступности терапии для пациентов с остеоартритом? Появились ли для них альтернативные российские препараты?**

– Сегодняшняя ситуация изменила возможности лечения. Курс на импортозамещение предполагает развитие российских технологий в области медицины, фармакологии. Очень хорошо, что в нашей стране появляются новые инновационные препараты – это даже не аналоги импортных, а современные препараты, производимые по новейшим технологиям на наших заводах. Ревматологи начали использовать их в своей клинической практике, проводить сравнительные клинические исследования, о них уже есть статьи в научных изданиях. В этом году вышла публикация по препаратуре АМБЕНЕ® Био, это основной препарат для лечения остеоартрита у пациентов с коморбидной патологией, у больных старшего возраста. Препарат хорошо себя зарекомендовал не только как эффективный, но и как безопасный.

**– Сейчас наблюдается активный рост отечественных технологий. НИИ ревматологии, безусловно, является лидером российской науки. Появились ли новые подходы в терапии к лечению пациентов с остеоартритом?**

– Мы завершили клиническое исследование по применению инновационного отечественного препарата АМБЕНЕ® Био у пациентов с разными формами остеоартрита – гонартрозом, поражениями мелких суставов кистей, генерализованным остеоартрозом. В этом же году планируется изложение нашего материала в журнале «Современная ревматология». В этих публикациях мы показали, что этот препарат эффективен и безопасен.

**– Как Вы считаете, в чем залог успеха терапии ревматологических заболеваний в целом и остеоартрита в частности?**

– На этот вопрос нельзя ответить в двух словах. Пациентам нужна комплексная терапия, включая немедикаментозные и медикаментозные методы, а выбор препарата остается за врачами.

Научный диалог был продолжен в рамках симпозиума, где были представлены три доклада. Председатель симпозиума д.м.н., профессор Е. Г. Зоткин выступил с докладом «Возможности и преимущества АМБЕНЕ® Био в терапии остеоартрита».

Он обратил внимание коллег на то, что фармакотерапия остеоартрита не в полной мере удовлетворяет врачей и пациентов. К сожалению, боль становится хронической, а остеоартрит не приходит один. Как правило, у пациентов развиваются множественные сопутствующие патологии. Возможности лекарственной терапии, назначаемой по поводу этих болезней и купирования болевого синдрома, ограничены, поскольку ряд средств нельзя применять из-за широкого спектра нежелательных лекарственных явлений. Выступающий рассказал об исследовании препарата АМБЕНЕ® Био. В нем принимали участие три медицинских центра: Первый МГМУ имени И. М. Сеченова, ФГБНУ НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой, ФГБОУ ВО ТулГУ.

Основной компонент препарата – хондроитина сульфат [1-4]. Помимо него препарат содержит низкомолекулярные регуляторные пептиды, аминокислоты и микроэлементы. Поэтому комплексный препарат АМБЕНЕ® Био изучался не с точки зрения влияния каждого из компонентов, а исходя из всей совокупности составляющих сульфат [1-4]. Уникальность нового лекарственного препарата заключается в том, что он сделан в нашей стране с помощью отечественных технологий на современном оборудовании по уникальной запатентованной технологии и позволяет добиться столь актуального сегодня импортозамещения.

Задача исследований была следующей: доказать симптом-модифицирующее действие АМБЕНЕ® Био [8-11]. Важно, что оценка производилась не только в краткосрочном периоде, но и в долгосрочном. Были выбраны пациенты 1-3 рентгенологических стадий, у которых наблюдалась выраженная боль на протяжении длительного периода времени и которые принимали стабильные дозы обезболивающих препаратов, прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). 233 пациента были разделены по возрасту (средний возраст 62 года), чаще в исследование включались больные гонартрозом, и основные статистические данные представлены по этой группе пациентов.

Первый этап анализа полученных данных – оценка результатов лечения пациентов с остеоартритом коленных суставов с применением оригинального препарата АМБЕНЕ® Био в динамике. Уже через месяц от момента первого введения или через 10 дней после завершения курса наблюдалось снижение боли в два раза по визуальной аналоговой шкале. Улучшилась функция пораженного сустава. Практически 90% пациентов отметили, что почувствовали улучшение – эффект был хороший или удовлетворительный. УЗИ пораженных коленных суставов

выявило, что толщина синовиальной оболочки уменьшилась и достоверно снизилось количество пациентов, у которых после девяти месяцев инъекционной терапии выпот отсутствовал (55% в одной группе, 65% – во второй). И в группе пациентов с поражением мелких суставов кистей динамика болевого синдрома была примерно такой же, как и при лечении группы больных с остеоартритом коленных суставов. Это очень важный момент, подчеркнул Зоткин, который позволяет говорить о расширении показаний у данной группы лекарственных препаратов. Крайне важно то, что у пациентов, которые были включены в исследование, существенно снизилась потребность в приеме НПВП – это одна из целей лечения в отношении остеоартрита любой локализации. Вторая часть исследования «Колибри» подразумевала сравнение эффективности и безопасности препаратов АМБЕНЕ® Био и Алфлутоп. Исследователи отметили, что долгосрочная эффективность АМБЕНЕ® Био в отношении боли и функции суставов была более выраженной. В конце своего выступления докладчик сделал вывод, что курсы терапии с применением отечественного препарата АМБЕНЕ® Био могут дать хорошие долгосрочные результаты у пациентов с остеоартритом разных форм [12]. Препарат будет эффективен и для пациентов с поражением мелких суставов кистей рук.

**Ирина Вадимовна МЕНЬШИКОВА, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, выступила с докладом «Применение инъекционного хондропротектора для комплексного лечения боли у больных остеоартритом различной локализации».**

Меньшикова рассказала, что в исследовании, проведенном на базе Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, принимали участие пациенты в возрасте 60+, со средней продолжительностью заболевания более 6 лет. Большую часть составляли больные с остеоартритом коленного сустава, меньшую – с остеоартритом суставов кистей. Почти 100% пациентов с остеоартритом мелких суставов кистей использовали НПВП с достаточно высокой частотой, большая часть из них постоянно. И около 75% пациентов с остеоартритом коленных суставов применяли НПВП. После окончания курса инъекций болевой синдром в покое (измерение по визуальной аналоговой шкале) уменьшился в 4 раза. И это, по мнению Меньшиковой, говорит о значительном эффекте препарата, в первую очередь противовоспалительном. Боль при движении уменьшилась вдвое на фоне терапии исследуемым препаратом. Функция крупных суставов улучшилась на 50%, суставов кистей – на треть. Результат у пациентов с остеоартрозом суставов кистей был чуть менее выраженным, возможно, это обусловлено малой выборкой. По индексу WOMAC отмечено значительное уменьшение скованности – примерно в два раза на фоне лечения и улучшение функции более чем на 55%. Оценка эффективности применения препарата, которую дали врачи и пациенты, в значительной мере совпала, более чем в 70% случаев – отличная. Вторичных конечных точек достигли более 70% пациентов.

Терапия препаратом АМБЕНЕ® Био существенно снижает потребность в приеме НПВП и анальгетиков, от них отказалась треть пациентов через месяц после первого курса. Кроме того, на протяжении последующих шести месяцев также не потребовался прием обезболивающих противовоспалительных препаратов. А после второго курса количество этих пациентов продолжило увеличиваться: примерно половина из тех больных, что принимали НПВП и анальгетики, смогли обходиться без них.

Таким образом, АМБЕНЕ® Био – российский инновационный препарат, который позволяет добиться существенного уменьшения болевого синдрома и улучшения функционального состояния суставов у большинства пациентов с остеоартритом различной локализации. Препарат оказывает достаточно быстрый эффект – уже после первого курса виден хороший результат. УЗИ доказывает противовоспалительное действие препарата выраженное в уменьшении выраженности синовита и толщины синовиальной оболочки.

**Валерий Григорьевич САМОДАЙ, д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии ВГМУ имени Н. Н. Бурденко, в докладе «Современные симптом-модифицирующие препараты в клинической практике» привел 4 клинических случая применения препарата АМБЕНЕ® Био.**

Пациент К., 72 лет. Коксартроз 3-й стадии с обеих сторон. Страдает мерцательной аритмией, имеет дефицит пульса. Длительное время принимает варфарин. От операции по эндопротезированию левого тазобедренного сустава рекомендовано воздержаться. Пациент около полугода получает комплексную терапию – магнитотерапию, хондропротекторы (в 2021 г. 2 курса АМБЕНЕ® Био), НПВП, Остеогенон, Кальцемин Адванс. В настоящее время ходит без опоры, принимает НПВП непостоянно (только при возникновении болей).

Пациент С., 60 лет. Болевой синдром. От предложенного оперативного вмешательства отказывается. Лечение: полужесткий бандаж на поясницу, ФТЛ, ЛФК, НПВП и в течение 2 лет хондропротекторы (Терафлекс, в последний год назначено 2 курса АМБЕНЕ® Био). Болевой синдром по ВАШ – 10-15. Продолжает работать водителем. От НПВП отказался.

Пациент Ф., 62 года. Произошла травма в апреле 2017 г. Лечение – скелетное вытяжение по оси бедра, препараты Ксарелто, Кальцемин Адванс, Остеогенон, метилурацил, хондропротекторы (Терафлекс, диацерин), ФТЛ, ЛФК. В 2021 г. в качестве хондропротектора использовался АМБЕНЕ® Био (2 курса по 20 инъекций). При осмотре в феврале 2022 г. боль не беспокоит. Пациент ходит без опоры, необходимости в использовании НПВП нет. Асептический некроз головки правой бедренной кости не прогрессирует.

Пациент К., 58 лет. В 2019 г. произошел перелом Th4 и Th5 3-й стадии, нижний парапарез. Терапия: ФТЛ, ЛФК, массаж, хондропротекторы. В ноябре 2021 г. под контролем УЗИ проведены 3 инъекции PRP-терапии. В декабре 2021 г. и в апреле 2022 г. проведены 2 курса инъекций АМБЕНЕ® Био. Появилась проприоцептивная чувствительность, улучшилась функция тазовых органов.

Успешное лечение пациента с остеоартритом – результат правильного индивидуального подбора всех средств и методов лечения. ■

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.  
**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

#### **Литература/References**

1. Клинические рекомендации Коксартроз. Разработаны Общероссийской общественной организацией Ассоциация травматологов-ортопедов России, Общероссийской общественной организацией Ассоциация ревматологов России, Общероссийской общественной организацией Ассоциация реабилитологов России, 2021.  
[Clinical recommendations of Coxarthrosis. Developed by the All-Russian Public Organization Association of Traumatologists-Orthopedists of Russia, the All-Russian Public Organization Association of Rheumatologists of Russia, the All-Russian Public Organization Association of Rehabilitologists of Russia, 2021.]
2. Клинические рекомендации Гонартроз. Разработаны Общероссийской общественной организацией Ассоциация травматологов-ортопедов России, Общероссийской общественной организацией Ассоциация ревматологов России, Общероссийской общественной организацией Ассоциация реабилитологов России, 2021.  
[Clinical recommendations of Gonarthrosis. Developed by the All-Russian Public Organization Association of Traumatologists-Orthopedists of Russia, the All-Russian Public Organization Association of Rheumatologists of Russia, the All-Russian Public Organization Association of Rehabilitologists of Russia, 2021.]

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvach.ru/>

#### **Сведения об авторе:**

Чечилова Светлана Константиновна, медицинский журналист;  
Москва, Россия; chechilova@yandex.ru

#### **Information about the author:**

Svetlana K. Chechilova, medical journalist; Moscow, Russia;  
chechilova@yandex.ru

**Поступила/Received** 28.10.2022

**Принята в печать/Accepted** 31.10.2022

# Тубосан®



ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ  
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ  
ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЕ  
АНТИОКСИДАНТНОЕ

- ✓ Увеличивает количество Т-лимфоцитов на 18%
- ✓ Увеличивает количество СД 4 и СД8 на 11%
- ✓ Происходит нормализация иммунорегуляторного индекса (СД4/СД1)
- ✓ Увеличивается фагоцитарный показатель нейтрофилов на 23%
- ✓ Увеличивает синтез иммуноглобулинов на 12%
- ✓ Увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов на 9%
- ✓ Улучшает систему свободно-радикального окисления на 14%

ООО «БИОФАРМ-БЕТА»  
+7 (499) 553 03 28, [www.тубосан.рф](http://www.тубосан.рф)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ  
ОЗНАКОМТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



**Эффективность и безопасность, проверенная временем**



Гранулы  
500 мг  
и 1000 мг



Таблетки  
250 мг  
и 500 мг



Свечи  
250 мг  
и 500 мг



Клизмы  
2 г/30 мл  
и 4 г/60 мл

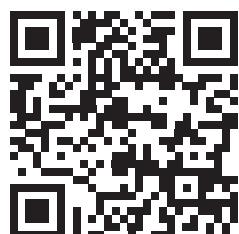


Ректальная  
пена  
1 г

- Первая линия терапии при язвенном колите и болезни Крона
- Высокая эффективность в индукции и поддержании ремиссии
- Профилактика колоректального рака
- Лекарственные формы для любой локализации заболевания
- Включен в перечень ЖНВЛП



Эксперт в гепатологии  
и гастроэнтерологии



реклама