

# Лечащий Врач

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 26 № 2 2023



## РЕВМАТОЛОГИЯ. БОЛЬ

## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ

• Хронический болевой синдром и ожирение • Персонализация тактики лечения псевдоартрозов длинных костей с учетом коморбидности • Исследование и оценка применения гиалуроната натрия с молекулярным весом 2-2,5 мДа

• Новый случай болезни Крона • Особенности воспалительных заболеваний кишечника у лиц пожилого возраста • Фармакологическая коррекция гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов • Диагностика и клиника гигантского безоара • Применение желатина танната в комплексной терапии коронавирусной инфекции • Современная фармакотерапия пациентов с синдромом короткой кишки

### Страничка педиатра

• Жидкие и сухие детские смеси: преимущества и недостатки  
• Применение аминокислотных смесей в терапии детей с врожденным буллезным эпидермолизом

### Актуальная тема

• Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ у беременных • Выявление антител, ассоциированных с антифосфолипидным синдромом, у больных сифилисом

### Дискуссионный клуб

• Допаивание водой детей грудного возраста

Издается с 1998 года

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных

Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

ISSN 1560 5175



Подписные индексы:

Каталог ФГУП «Почта России» П1642

# БОЛЬШОЙ ПЛЮС!



## ФЛЕКСОТРОН® ПЛЮС

Имплантат вязкоэластичный стерильный  
для внутрисуставных инъекций

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

НОВИНКА

[flexotron.ru](http://flexotron.ru)

РЕКЛАМА

# 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 26 № 2 2023**

**ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР** Анатолий Анатольевич Стремоухов,  
д. м. н., профессор  
**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР** Елена Ольгертовна Гируцкая, Lvrach@osp.ru  
**ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР** Марина Чиркова  
**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР** Ирина Ковалёва  
**КОРРЕКТОР** Наталья Данилова  
**КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА** Татьяна Кыртикова

Телефон: (495) 725-4780, (499) 703-1854

E-mail: pract@osp.ru

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

**ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ** Галина Блохина

**РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА** Денис Самсонов

**УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ**

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя: 127254, город Москва,

пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, комн. 13

Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82

© ООО «Издательство «Открытые Системы», 2023

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 — 14.02.2023 г.

**Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК**

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

Подписные индексы:

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

**РЕКЛАМА**

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

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

**МАРКЕТИНГ**

Полина Коротун, marketing@osp.ru

Отпечатано по заказу ООО «НЬЮ ПРИНТ» в типографии ОАО «Альянс

«Югполиграфиздат» 400001, г. Волгоград, ул. КИМ, 6. Тел.: (8442) 26-60-10

Заказ № 3295/2576нп

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.



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

Has been published since 1998

**VOL. 26 № 2 2023**

**CHIEF SCIENTIFIC EDITOR** Anatoly Anatolyevich Stremoukhov,  
Dr. of Sci (Med), Professor  
**EDITOR IN CHIEF** Elena Girutskaya, Lvrach@osp.ru  
**COMMISSIONING EDITOR** Marina Chirkova  
**SCIENTIFIC EDITOR** Irina Kovaleva  
**CORRECTOR** Nataliya Danilova  
**COMPUTER LAYOUT AND GRAPHICS** Tatyana Kyrtikova

Tel.: +7 (495) 725-4780, (499) 703-1854

E-mail: pract@osp.ru

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

**PROMOTION DEPARTMENT** Galina Blokhina

**HEAD OF PROJECT** Denis Samsonov

**FOUNDER AND PUBLISHER**

Open Systems Publishing House LLC

Address of the founder and editorial office: 3, of. 13, Dobrolyubovapr-d, Build. 3

Moscow, 127254, Russia

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

© 2023 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 — 14.02.2023

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

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

Subscription indices:

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

**DEPARTMENT OF ADVERTISING**

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

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

**MARKETING**

Polina Korotun, marketing@osp.ru

Printed by order of LLC «N'YU PRINT» in the printing house of JSC «Al'yans

«Yugpoligrafizdat» 6 KIM st., Volgograd, 400001, Russia. Tel.: (8442) 26-60-10

Order No. 3295/2576np

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.

**PRESIDENT** MICHAEL Borisov  
**DIRECTOR GENERAL** Galina Gerasina  
**COMMERCIAL DIRECTOR** Tatyana Filina



# Лечащий Врач

ТОМ 26 № 2 2023

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

## Новости

## News

## Ревматология. Боль

## Rheumatology. Pain



6 Достижения, события, факты

6 Achievements, developments, facts

7 Хронический болевой синдром и ожирение: ассоциации маркеров воспаления с характеристиками болевого синдрома/ Т. Е. Морозова, О. В. Воробьева, А. А. Герцог

7 Chronic pain syndrome and obesity: associations of inflammatory markers with pain characteristics/ T. E. Morozova, O. V. Vorob'eva, A. A. Gertsog

12 Персонификация тактики лечения псевдоартрозов длинных костей с учетом предшествующих этапов лечения и коморбидности/ О. А. Каплунов, С. А. Демкин, К. О. Каплунов, Е. Ю. Некрасов

12 Personification of the tactics of the treatment of pseudoarthrosis of long bones, taking into account the previous stages of the treatment and a comorbidity/ O. A. Kaplunov, S. A. Demkin, K. O. Kaplunov, E. Yu. Nekrasov

18 Исследование и оценка удобства, переносимости, безопасности и эффектов практикующими врачами применения гиалуроната натрия с молекулярным весом 2-2,5 мДа/ А. В. Сарапулова

18 Research and evaluation of convenience, tolerability, safety and effects by practitioners of the use of sodium hyaluronate with a molecular weight of 2-2.5 mDa/ A. V. Sarapulova

23 Новый случай болезни Крона/ И. Ю. Стаценко, В. В. Скворцов, М. А. Кирина

23 New case of Crohn's disease/ I. Yu. Statsenko, V. V. Skvortsov, M. A. Kirina

32 Особенности клиники, диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника у лиц пожилого возраста/ Л. В. Тарасова, Н. Ю. Кучерова, Т. Е. Степашина

32 Features of symptoms, diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases in elderly patients/ L. V. Tarasova, N. Yu. Kucheroval, T. E. Stepashina

40 Фармакологическая коррекция гепатотоксичности, индуцированной противотуберкулезными препаратами/ Д. С. Суханов, Е. В. Тимофеев, Ю. С. Алексеева, К. А. Нагорнова

40 Pharmacological correction of hepatotoxicity induced by anti-tuberculosis drugs/ D. S. Sukhanov, E. V. Timofeev, Yu. S. Alekseeva, K. A. Nagornova

## Гастроэнтерология.

## Гепатология

## Gastroenterology. Hepatology



	<b>48 Особенности диагностики и клиники гигантского безоара/</b> С. Н. Стяжкина, И. С. Храбров, Э. Р. Шагиева, Р. Р. Галиева, Н. Н. Бабина, Д. О. Несифорова
	<b>48 Features of diagnosis and clinic of giant bezoar/</b> S. N. Styazhkina, I. S. Khrabrov, E. R. Shagieva, R. R. Galieva, N. N. Babina, D. O. Nesiforova
	<b>53 Опыт применения желатина танната в комплексной терапии</b> <b>у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19/</b> Ю. Н. Москалёва, Ю. Б. Хаманова, А. В. Чашина, Л. А. Шмальц, А. И. Перин
	<b>53 Experience with the use of gelatin tannate in complex therapy in patients</b> <b>with a new coronavirus infection COVID-19/</b> Yu. N. Moskaeva, Yu. B. Khamanova, A. V. Chashchina, L. A. Shmalts, A. I. Perin
	<b>60 Современная фармакотерапия пациентов с синдромом короткой</b> <b>кишки. Региональный опыт ведения пациентов/</b> Е. П. Тропина, В. А. Змановская
	<b>60 Modern pharmacotherapy of patients with short intestinal syndrome.</b> <b>Regional experience in management of patients/</b> E. P. Tropina, V. A. Zmanovskaya
<b>Страничка педиатра</b> <b>Pediatrician's page</b>	<b>68 Жидкие и сухие детские смеси: преимущества и недостатки/</b> А. Ф. Киосов, А. Ю. Пищальников
	<b>68 Liquid and dry infant formula: advantages and disadvantages/</b> A. F. Kiosov, A. Yu. Pischalnikov
	<b>72 Применение аминокислотных смесей в терапии детей с врожденным</b> <b>буллезным эпидермолизом/</b> М. А. Косарева, В. С. Никонова, О. С. Орлова
	<b>72 The use of amino acid mixtures in the treatment of children with</b> <b>congenital epidermolysis bullosa/</b> M. A. Kosareva, V. S. Nikonova, O. S. Orlova
<b>Актуальная тема</b> <b>Topical theme</b>	<b>78 Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ у беременных/</b> И. И. Баранов, В. В. Малиновская, Е. Н. Выжлова, Т. А. Семененко
	<b>78 Prevention and treatment of influenza and ARVI in pregnant women/</b> I. I. Baranov, V. V. Malinovskaya, E. N. Vyzhlova, T. A. Semenenko
	<b>86 Выявление антител, ассоциированных с антифосфолипидным</b> <b>синдромом, у больных сифилисом/</b> Н. К. Левчик, Н. В. Зильберберг, М. В. Пономарева
	<b>86 Detection of antibodies associated with anti-phospholipid syndrome</b> <b>in patients with syphilis/</b> N. K. Levchik, N. V. Zilberberg, M. V. Ponomareva
<b>Дискуссионный клуб</b> <b>Discussion Club</b>	<b>92 Допаивание водой детей грудного возраста/</b> А. Ф. Киосов, А. Ю. Пищальников
	<b>92 Supplementation of infants with water/</b> A. F. Kiosov, A. Yu. Pischalnikov
<b>Alma-mater</b>	<b>96 Последипломное образование</b>
	<b>96 Postgraduate education</b>

**РОССИЯ**

**М. Б. Анциферов**, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный врач ГБУЗ Эндокринологический диспансер ДЗМ (Москва, Россия)  
**О. И. Аполихин**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина (Москва, Россия)  
**Н. Г. Астафьева**, д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия)  
**В. А. Ахмедов**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)  
**Д. Р. Ахмедов**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней им. академика Г. П. Руднева ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России (Махачкала, Россия)  
**Е. Б. Башнина**, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)  
**С. В. Бельмер**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 Педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)  
**Т. А. Бокова**, д. м. н., профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)  
**Н. В. Болотова**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детского эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия)  
**Н. И. Брикко**, д. м. н., профессор, академик РАН, академик РАМТН, академик МАИ, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)  
**Ю. Я. Венгеров**, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)  
**А. Л. Вёрткин**, д. м. н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, ННПО скорой медицинской помощи (Москва, Россия)  
**Г. В. Волгина**, д. м. н., профессор кафедры нефрологии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)  
**Ю. А. Галимова**, д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета ФБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)  
**Н. А. Гелпе**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)  
**И. В. Друк**, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)  
**М. И. Дубровская**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В. А. Таболина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)  
**Т. М. Желтикова**, д. б. н., заведующая лабораторией экологической биотехнологии ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова (Москва, Россия)  
**Н. В. Зильберберг**, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУ СО УрНИИД-ВНИ (Екатеринбург, Россия)  
**И. В. Зорин**, д. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (Оренбург, Россия)  
**С. Н. Зоркин**, д. м. н., профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, заведующий урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации, главный научный сотрудник ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России (Москва, Россия)  
**С. Ю. Калинин**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)  
**А. В. Караулов**, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)  
**Г. Н. Кареткина**, к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)  
**Е. П. Карпова**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии им. проф. Б. В. Шеврыгина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)  
**Е. А. Климова**, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)  
**Н. Г. Колосова**, к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)  
**П. В. Кохир**, д. м. н., заведующий лабораторией иммунозависимых дерматозов ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)  
**Е. И. Краснова**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск, Россия)  
**В. Н. Кузьмин**, д. м. н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)  
**М. Л. Кукушкин**, д. м. н., профессор, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИ 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. Лесняк**, д. м. н., профессор кафедры семейной медицины СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)  
**М. А. Ливзан**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней, ректор ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)  
**И. В. Маев**, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ЛФ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)  
**Е. Ю. Майчук**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)  
**Г. А. Мельниченко**, д. м. н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (Москва, Россия)  
**А. А. Мамедов**, д. м. н., профессор кафедры стоматологии детского возраста ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)  
**Д. Ш. Мачарадзе**, д. м. н., профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

**ЗАРУБЕЖНЫЕ СТРАНЫ**

**З. Ш. Ашуров**, д. м. н., профессор, директор РСНПМЦ наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ТМА, главный нарколог Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)  
**В. З. Жалалова**, доцент кафедры Фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института (Ташкент, Узбекистан)  
**Ч. Р. Рагимов**, д. м. н., профессор, президент Азербайджанского общества хирургов

**С. Н. Мехтиев**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)  
**О. Н. Минущкин**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)  
**А. М. Мкртумян**, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)  
**Т. Е. Морозова**, д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ, заведующая кафедрой общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)  
**Ч. Н. Мустафин**, к. м. н., доцент кафедры радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)  
**Ю. Г. Мухина**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. ак. В. А. Таболина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)  
**Л. С. Намазова-Баранова**, д. м. н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России (Москва, Россия)  
**Е. Л. Насонов**, д. м. н., профессор, академик РАН, научный руководитель НИИР им. В. А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)  
**С. В. Недогода**, д. м. н., профессор, проректор по развитию регионального здравоохранения и клинической работе, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России (Волгоград, Россия)  
**Г. И. Нецаева**, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)  
**А. А. Новик**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО СПбГГМУ Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)  
**И. И. Овчаренко**, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)  
**А. Ю. Овчинников**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)  
**В. Н. Прилепская**, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России (Москва, Россия)  
**В. А. Ревякина**, д. м. н., профессор, заведующая отделением аллергологии ФГБНУ ФИЦ ПБ (Москва, Россия)  
**Е. Б. Рудикова**, д. м. н., профессор кафедры АГиП ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России (Москва, Россия), научный консультант отделения ВРТ ГБУЗ МО МОПЦ (Балашиха, Россия)  
**В. М. Свистушкин**, д. м. н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)  
**А. И. Синопальников**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)  
**В. И. Скорцова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель ФМБА России (Москва, Россия)  
**А. С. Скотников**, к. м. н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)  
**В. В. Смирнов**, д. м. н., профессор кафедры педиатрии им. ак. М. Я. Студеникина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)  
**В. М. Студеникин**, д. м. н., профессор, академик РАН и МАЕ, ООО НПЦМЦ «Дрим Клиник» (Москва, Россия)  
**Ю. Л. Солдатский** (Москва), д. м. н., профессор кафедры оториноларингологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, заведующий отделением оториноларингологии ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ (Москва, Россия)  
**Л. Г. Турбина**, д. м. н., профессор кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)  
**Н. В. Торопцова**, д. м. н., профессор, заведующая лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза Минздрава России на базе ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (Москва, Россия)  
**Е. Г. Филатова**, д. м. н., профессор кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)  
**Н. В. Чичасова**, д. м. н., профессор кафедры ревматологии НИИР им. В. А. Насоновой (Москва, Россия)  
**А. Г. Чучалин**, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)  
**М. Н. Шаров**, д. м. н., профессор кафедры нервных болезней СФ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)  
**В. Ю. Шило**, к. м. н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)  
**Л. Д. Школьник**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)  
**П. Л. Шербаков**, д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, заместитель генерального директора по лечебной работе ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России (Москва, Россия)  
**Л. А. Щеплягина**, д. м. н., профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ (Москва, Россия)  
**П. А. Щеплев**, д. м. н., профессор кафедры урологии ФК МР ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия), главный уролог Московской области  
**Н. Д. Ющук**, д. м. н., профессор, академик РАН, Президент ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)

полости рта и челюстно-лицевой области, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)  
**А. Ш. Иноятов**, д. м. н., профессор, заместитель министра здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)  
**Н. Фатулина**, д.м.н., профессор, директор института наук здоровья Медицинского факультета Вильнюсского университета (Вильнюс, Литва)  
**В. Феигина**, д. м. н., доцент кафедры педиатрии Ратгерского университета, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, член Международной ассоциации детской нефрологии, Американского общества нефрологии (Чикаго, США)



## Editorial board

### RUSSIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**O. S. Levin**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**O. M. Lesnyak**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Family Medicine, Mechnikov State Medical Academy University (St. Petersburg, Russia)

**M. A. Livzan**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy with a Course of Occupational Diseases, Rector at the Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

**I. V. Maev**, Dr. of Sci (Med), Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**E. Yu. Maichuk**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Hospital Therapy No. 1, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**G. A. Melnichenko**, Dr. of Sci (Med), Prof., Deputy Director for Research, The National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)

**A. A. Mamedov**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Pediatric Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**D. Sh. Macharadze**, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Allergology and Clinical Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

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

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

### FOREIGN COUNTRIES

**Z. Sh. Ashurov**, Dr. of Sci (Med), Prof., Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Narcology of the Republic of Uzbekistan, President of the Association of Psychiatrists of Uzbekistan, Head of the Department of Psychiatry and Narcology of the Tashkent Medical Academy, Chief Narcologist of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

**V. Z. Jalalova**, the docent of Pharmacology and Clinical Pharmacology Department in the Bukhara State Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**V. M. Svishtshkin**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**A. I. Sinopalnikov**, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Pulmonology at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**V. I. Skvortsova**, Dr. of Sci (Med), Head of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

**A. S. Skotnikov**, C. M. Sc., Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**V. V. Smirnov**, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Pediatrics named after Academician M. Ya. Studenikin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**V. M. Studenikin**, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Dream Clinic (Moscow, Russia)

**Yu. L. Soldatsky**, D. M. Sc., Prof. of the Department of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of Otorhinolaryngology, The Morozov Children's hospital (Moscow, Russia)

**L. G. Turbina**, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Neurology, Faculty of Advanced Training for Doctors, M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

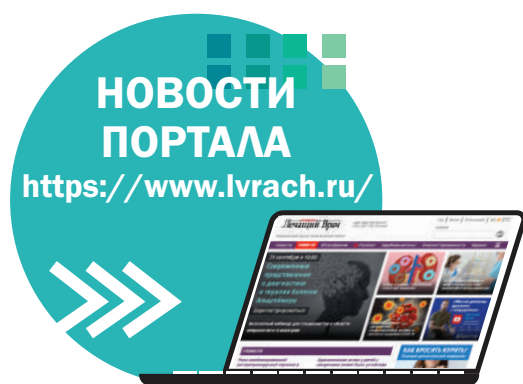
**D. Yuschuk**, Dr. of Sci (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**Ch. R. Ragimov**, Dr. of Sci (Med), Prof., President of the Azerbaijan Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)

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



На портале «Лечащий врач» мы вспоминаем, какими главными открытиями, исследованиями и рекомендациями запомнился предыдущий год.



**Кардиология.** Отмечаем 5 наиболее знаковых работ в области кардиологии.

Исследование STRONG-HF заключает, что интенсивное повышение доз и более частое динамическое наблюдение у пациентов с острой сердечной недостаточностью позволило снизить выраженность симптоматики, улучшить качество жизни, а также снизить риск смертности и повторной госпитализации в сравнении со стандартным подходом в ведении таких пациентов в срок наблюдения 180 дней.

В *European Heart Journal* был опубликован метаанализ, результаты которого могут пересмотреть текущую роль Аспирина в качестве антиагреганта. Было показано, что использование ингибиторов P2Y<sub>12</sub> ассоциировано со значительным снижением частоты атеротромботических событий без увеличения частоты геморрагических осложнений в сравнении с Аспирином.

В заключении экспертов Американской коллегии кардиологии сообщается, что увеличение дозы статинов является менее эффективной стратегией, чем добавление второго препарата в рамках комбинированной гиполипидемической терапии (среди возможных терапевтических опций указаны эзетимиб, эволокумаб, алирокумаб, бемпедоевая кислота и инклизиран). Также экспертами этой организации была опубликована работа, в которой в очередной раз указывается на бесполезность ряда пищевых добавок в достижении конкретных терапевтических задач — терапия розувастатином продемонстрировала статистически значимое влияние на уровень

липопротеинов низкой плотности, в то время как ни в группе плацебо, ни в группе с пищевыми добавками такого эффекта достигнуто не было.

В двух работах, посвященных прямо-му сравнению таких диуретиков, как фуросемид и торасемид (в лечении сердечной недостаточности, исследование TRANSFORM-HF), а также гидрохлортиазид и хлорталидон (в лечении артериальной гипертензии, исследование DCP), было показано отсутствие статистически значимых различий между препаратами в оцениваемых исходах.



**Гастроэнтерология.** Представляем наиболее значимые клинические публикации из области

гастроэнтерологии, преимущественно обзорного или рекомендательного характера, результаты которых могут изменить клиническую практику в ближайшее время.

Согласно данным исследования WATERFALL, не было отмечено разницы в тяжести прогрессирования острого панкреатита при сравнении двух терапевтических подходов по введению физиологического раствора («агрессивный» и «неагрессивный»), в то же время отмечалась разница в безопасности методов: частота гиперволемии в «агрессивном» режиме составила 21%, а в умеренном режиме — 6%. Полученные результаты могут установить новые стандарты по введению физиологических растворов при остром панкреатите.

Под эгидой Американской академии гастроэнтерологии были опубликованы рекомендации по применению фармакотерапии в борьбе с ожирением на основании доказательного подхода, был проведен комплексный анализ преимуществ и потенциально-го вреда этой терапии. По-видимому, долгосрочная фармакотерапия ожирения действительно является частью необходимого лечения у определенной категории взрослых пациентов с избыточной массой тела или ожирением.

Несмотря на то, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) встречается преимущественно у пациентов с ожирением или сахарным диабетом, до 20% из них могут иметь нормальное строение тела. Новый экспертный обзор представил ценную информацию о диагностике, стадиро-

вании и ведении пациентов с НАЖБП при нормальном строении тела.



**Открытия в других областях медицины.** Ученые из Университета Алабамы провели

трансплантацию почек генетически модифицированной свиньи пациенту, находящемуся в коме. Несмотря на сходство с предыдущими попытками, исследователи использовали разные подходы к редактированию генома.

В 2022 году FDA одобрило препарат этранакоген дезапаровек (TM Hemgenix) для лечения гемофилии В у пациентов с текущими или прошлыми эпизодами тяжелых кровотечений или принимающих профилактическую терапию фактором IX. Препарат станет самым дорогим в мире — стоимость одной дозы составит 3,5 млн долларов.

На Конгрессе Европейского общества медицинской онкологии были представлены результаты клинического исследования I фазы, в котором ученые использовали генетически модифицированный вирус простого герпеса, обладающий усиленными онколитическими свойствами, для лечения рака. У одного пациента с мукоэпидермоидной карциномой удалось достигнуть стойкой ремиссии (> 15 месяцев).

Ученым из Гарварда удалось доказать причинно-следственную связь между вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ) и развитием рассеянного склероза. Результаты работы опубликованы в журнале *Science*. Авторы работы подчеркивают, что существует множество других факторов, которые могут оказывать кумулятивный эффект на общий риск развития патологии. Заражение ВЭБ, по-видимому, является необходимым, но не достаточным условием для запуска патогенетического каскада рассеянного склероза.

В ожидании новых открытий,  
редакция «Лечащего Врача»

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



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ!



# Хронический болевой синдром и ожирение: ассоциации маркеров воспаления с характеристиками болевого синдрома

Т. Е. Морозова, ORCID: 0000-0002-3748-8180, temorozova@gmail.com

О. В. Воробьева, ORCID: 0000-0001-5070-926X, ovvorobeva@mail.ru

А. А. Герцог, ORCID: 0000-0002-3324-5472, aamaam.ap@gmail.com

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

**Резюме.** Одним из распространенных заболеваний, которое все чаще ассоциируют с хронической болью, является ожирение. Многофакторная связь между болью и ожирением включает как изменения в центральном восприятии боли, так и потенциальное развитие системных воспалительных механизмов. Целью данной работы было изучение клинических характеристик хронического болевого синдрома у пациентов с избыточной массой тела и ожирением и сопоставление с уровнем маркеров воспаления. В исследование включили 112 пациентов — 37 мужчин и 75 женщин от 18 до 65 лет (в среднем — 40 [32; 49] лет), с хроническим болевым синдромом — скелетно-мышечной болью различной локализации, первичными головными болями. В зависимости от индекса массы тела участников разделили на три группы. Методы исследования включали общеклиническую оценку характеристик болевого синдрома — длительности и количества обострений в текущем году, интенсивности боли с помощью числовой рейтинговой шкалы оценки боли, количества дескрипторов при описании боли, лабораторное обследование в момент обострения — скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, интерлейкин 6, фибриноген. Статистический анализ проводился с помощью программы StatTech v. 2.6.1. Пациенты с ожирением испытывают более длительные, интенсивные и частые обострения хронической боли ( $p = 0,010$ ,  $p = 0,004$ ,  $p = 0,004$ ), чаще боль затрагивает конечности ( $p = 0,018$  для локализации в верхних конечностях и  $p = 0,002$  — для нижних). Выявлена взаимосвязь интенсивности боли со скоростью оседания эритроцитов ( $p = 0,337$ ,  $p < 0,001$ ) и уровнем фибриногена ( $p = 0,224$ ,  $p < 0,037$ ), статистически значимые различия между уровнем С-реактивного белка и количеством обострений в году ( $p < 0,001$ ). Ожирение негативно влияет на течение хронической боли, провоцируя более частые, интенсивные, пролонгированные эпизоды, затрагивающие верхние и нижние конечности. Учитывая зависимость уровня воспалительных маркеров от индекса массы тела и выявленной взаимосвязи с интенсивностью боли, можно полагать, что постепенный набор веса может усугублять течение хронических болевых синдромов. Показанная в исследовании специфика взаимосвязи между маркерами воспаления и тяжестью боли говорит о том, что ассоциация между ожирением и хронической болью не является прямой, а, вероятно, опосредована различными факторами.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, ожирение, избыточная масса тела, хронический болевой синдром, локализованные болевые синдромы, головная боль, дорсалгия.

**Для цитирования:** Морозова Т. Е., Воробьева О. В., Герцог А. А. Хронический болевой синдром и ожирение: ассоциации маркеров воспаления с характеристиками болевого синдрома // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 7-11. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.001

## Chronic pain syndrome and obesity: associations of inflammatory markers with pain characteristics

Tatiana E. Morozova, ORCID: 0000-0002-3748-8180, temorozova@gmail.com

Olga V. Vorob'eva, ORCID: 0000-0001-5070-926X, ovvorobeva@mail.ru

Anna A. Gertsog, ORCID: 0000-0002-3324-5472, aamaam.ap@gmail.com

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

**Abstract.** One of the common diseases that is increasingly associated with chronic pain is obesity. The association between pain and obesity is multifactorial and includes both changes in central pain perception and the potential development of systemic inflammatory mechanisms. Our purpose was to study the clinical characteristics of chronic pain syndrome in overweight and obese patients and com-

pare it with the level of inflammatory markers. The study included 112 patients — 37 men and 75 women aged 18 to 65 years (mean age 40 [32; 49] years) with chronic pain syndrome — musculoskeletal pain of various localization, primary headaches. Participants were divided into three groups based on body mass index. The research methods included a general clinical assessment of the characteristics of the pain syndrome — the duration and number of exacerbations in the current year, the intensity of pain using a numerical pain rating scale (NPRS), the number of descriptors, laboratory examination at the time of exacerbation — ESR, C-reactive protein, IL-6, fibrinogen. Statistical analysis was carried out using the StatTech v. 2.6.1. Patients with obesity experience longer, more intense and more frequent exacerbations of chronic pain ( $p = 0.010$ ,  $p = 0.004$ ,  $p = 0.004$ ), more often pain affects the limbs ( $p = 0.018$  for localization in the upper limbs and  $p = 0.002$  for the lower, respectively). We found the correlation of pain intensity with ESR ( $\rho = 0.337$ ,  $p < 0.001$ ) and fibrinogen ( $\rho = 0.224$ ,  $p < 0.037$ ), statistically significant differences between the level of C-reactive protein and the number of exacerbations per year ( $p < 0.001$ ) were revealed. The obesity negatively affects the course of chronic pain, provoking more frequent, intense, prolonged episodes, affecting the upper and lower extremities. Due to the dependence of the level of inflammatory markers on the body mass index and the identified relationship with the intensity of pain, it can be assumed that gradual weight gain may exacerbate the course of chronic pain syndrome. The specificity of the relationship between inflammatory markers and pain severity shown in the study suggests that the relationship between obesity and chronic pain is not direct but is likely mediated by various factors.

**Keywords:** metabolic syndrome, obesity, overweight, chronic pain syndrome, localized pain syndromes, headache, backpain.

**For citation:** Morozova T. E., Vorob'eva O. V., Gertsog A. A. Chronic pain syndrome and obesity: associations of inflammatory markers with pain characteristics // *Lechaschi Vrach.* 2023; 2 (26): 7-11. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.001

**О**жирение является одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний, связанных с хроническими локализованными болевыми синдромами (ХБС) [1]. Исследования демонстрируют, что распространенность хронической боли в популяции возрастает по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) [2].

Рядом исследований показано, что люди с избыточным весом и ожирением склонны к провоспалительному состоянию в рамках метаболического синдрома. Системное воспаление является не только звеном в патогенезе метаболического синдрома, но также инициирует развитие боли и способствует ее переходу в хроническую форму, тем самым демонстрируя патогенетическую общность между ожирением и болью. Как ожирение, так и хроническая боль связаны с нарушением функциональной способности и снижением качества жизни пациентов [3]. Можно полагать, что коморбидность данных состояний ставит вызовы перед клиницистами в лечебно-диагностической тактике.

В настоящее время количество исследований потенциальных воспалительных медиаторов, связывающих ожирение с болью, растет [4, 5]. Однако работ, оценивающих взаимосвязь ожирения, медиаторов воспаления с характеристиками ХБС, крайне мало. Понимание взаимосвязи воспалительных компонентов с болевыми характеристиками могло бы способствовать разработке ранней диагностики и улучшению лечебных мероприятий.

Таким образом, целью настоящей работы является изучение клинических особенностей течения ХБС у пациентов с ожирением и избыточной массой тела, сопоставление маркеров воспаления с клиническими характеристиками ХБС.

### Материалы и методы исследования

Проведено одномоментное обсервационное клиническое исследование по изучению особенностей ХБС в зависимости от массы тела и взаимосвязей характеристик ХБС с воспалительными маркерами. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 01-21 от 22.01.2021 г.).

Критерии включения: добровольное согласие пациентов, возраст от 18 до 65 лет, наличие в анамнезе ХБС продолжительностью более 3 месяцев (первичные головные боли, мышечно-скелетные боли в спине, груди, шее, боли в конечностях), избыточная масса тела (ИМТ = 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>) и абдоминальное ожирение (объем талии у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см; ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>).

Не включались в исследование пациенты с наличием в анамнезе онкопатологии, инфекционными заболеваниями, в том числе менингитом и инфекциями опорно-двигательного аппарата (туберкулезный спондилит, спинальный эпидуральный абсцесс и др.), с отраженной болью при заболеваниях висцеральных органов, травмами или операциями в анамнезе (в т. ч. опорно-двигательной системы), с ревматологической патологией (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит), психическими заболеваниями, иммунодефицитом, беременные и кормящие женщины, а также отказавшиеся от участия. В исследование были включены 112 пациентов от 18 до 65 лет (в среднем — 40 [32; 49] лет), 37 мужчин и 75 женщин, отвечающих критериям включения.

Участников исследования в зависимости от ИМТ разделили на 3 группы:

Группа 1 — 45 пациентов с ожирением, ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Группа 2 — 33 пациента с избыточной массой тела (избМТ), ИМТ = 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>.

Группа 3 — 34 пациента с нормальной массой тела (НМТ), ИМТ = 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>.

Всем участникам исследования было проведено обследование:

- общеклинический метод — сбор жалоб, анамнеза по поводу ХБС (длительность настоящего обострения, количество обострений в год, оценка интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале боли (ЧРШБ), количество болевых локализаций, количество используемых дескрипторов боли);

- осмотр, включая антропометрию с расчетом ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) и определением абдоминального ожирения (объем талии у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см);

- лабораторная диагностика включала определение уровня С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6),

Таблица 1

**Клинические характеристики хронического болевого синдрома у пациентов с избыМТ и ожирением [таблица составлена авторами] / Clinical characteristics of chronic pain syndrome in patients with overweight and obesity [table compiled by the authors]**

Характеристики болевого синдрома		Ожирение (n = 45) (абс., %)	избыМТ (n = 33) (абс., %)	НМТ (n = 34) (абс., %)	Значение p
Длительность обострения, n	3-7 дней	8 (17,8%)	15 (45,5%)	18 (52,9%)	0,010* p (НМТ – ОЖ) = 0,009
	8-28 дней	31 (68,9%)	14 (42,4%)	15 (44,1%)	
	29-180 дней	6 (13,3%)	4 (12,1%)	1 (2,9%)	
Количество обострений в год, n	Не было обострений	1 (2,2%)	0 (0,0%)	2 (5,9%)	0,004* p (НМТ – ОЖ) = 0,002
	1-3 обострения	4 (8,9%)	8 (24,2%)	12 (35,3%)	
	4-6 обострений	12 (26,7%)	11 (33,3%)	14 (41,2%)	
	Более 6 обострений	28 (62,2%)	14 (42,4%)	6 (17,6%)	
Интенсивность боли по ЧРШБ, балл		7 [6; 8]	6 [5; 7]	6 [4; 7]	0,004* p (ОЖ – НМТ) = 0,003*
Количество болевых локализаций в анамнезе, n		3 [2; 4]	4 [2; 5]	4 [3; 5]	0,155
Количество используемых дескрипторов, (лексические единицы), n		4 [2; 5]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,001* p (ОЖ – НМТ) = 0,001* p (ОЖ – избыМТ) = 0,026*

Примечание. \* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05). ОЖ – ожирение.

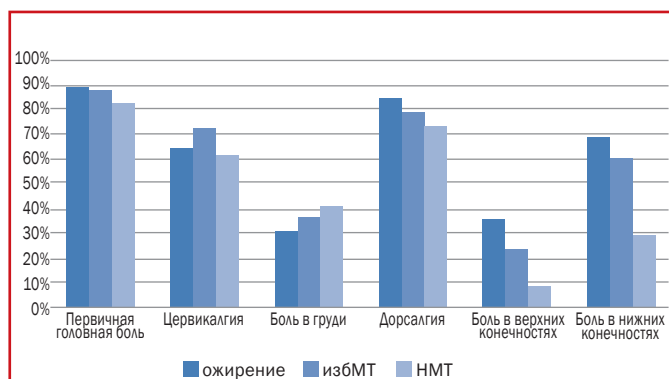
скорости оседания эритроцитов (СОЭ), фибриногена. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.5. Различия показателей считались статистически значимы при p < 0,05.

## Результаты

При сравнении групп пациентов были выявлены значимые различия по характеристикам течения ХБС (табл. 1).

У пациентов с ожирением длительность обострения в среднем составляла 8-28 дней, количество обострений составило 6 и более раз в год, что больше, чем у больных в группе НМТ и избыМТ (p = 0,010 и p = 0,004 соответственно). Медиана интенсивности боли по ЧРШБ составила 7 [6; 8] баллов, что также больше по сравнению с пациентами с НМТ и избыМТ (p = 0,004). При описании боли пациенты с ожирением используют большее количество дескрипторов, чем пациенты с избыМТ и НМТ (p = 0,001).

Несмотря на отсутствие различий по количеству болевых локализаций, оказалось, что пациенты с ожирением чаще испытывают боли в конечностях (p = 0,018 в верхних и p = 0,002 в нижних) (рис. 1).



**Рис. 1. Локализации хронического болевого синдрома у пациентов с избыМТ и ожирением [составлено авторами] / Localization of chronic pain syndrome in overweight and obese patients [compiled by the authors]**

Таблица 2

**Взаимосвязи с воспалительными маркерами [таблица составлена авторами] / Correlation with inflammatory markers [table compiled by the authors]**

Взаимосвязи	rxy	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> – ИЛ-6, пг/мл	0,454	Умеренная	< 0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> – СРБ, мг/дл	0,224	Слабая	0,024
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> – СОЭ, мм/ч	0,295	Слабая	0,002
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> – фибриноген, г/л	0,110	Слабая	0,311
ЧРШБ, балл – СОЭ, мм/ч	0,317	Умеренная	< 0,001*
ЧРШБ, балл – фибриноген, г/л	0,273	Слабая	0,004*
ЧРШБ, балл – ИЛ-6, пг/мл	0,020	Нет связи	0,863

Примечание. \* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

В ходе корреляционного анализа установлено увеличение уровня воспалительных маркеров (ИЛ-6, СРБ, СОЭ, фибриноген) в зависимости от ИМТ (табл. 2), однако их влияние на характеристики болевого синдрома неоднозначно.

Были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи интенсивности боли по ЧРШБ с СОЭ (p = 0,337, p < 0,001) и фибриногеном (p = 0,224, p < 0,037) (рис. 2), также выявлены статистически значимые различия между уровнем СРБ и количеством обострений в году – уровень СРБ был выше у пациентов, которые переносили более 4-6 обострений (p < 0,001). Несмотря на заметную тесноту связи ИМТ и ИЛ-6 (p = 0,515, p < 0,001), значимой корреляции с характеристиками ХБС получено не было.

## Обсуждение

Данные нашего исследования подтверждают наличие взаимосвязи между ожирением и ХБС. В первую очередь данная взаимосвязь отражена в клинической картине ХБС – с увеличением массы тела ухудшается течение ХБС, происходят частые и длительные обострения, боль становится



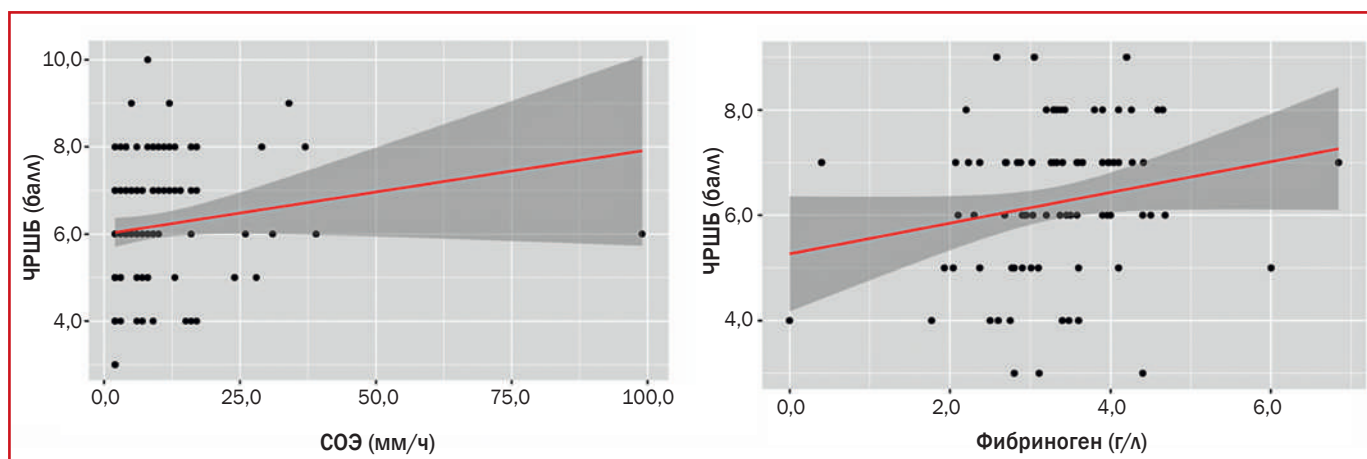


Рис. 2. Графики регрессионной функции, характеризующие зависимость ЧРШБ (балл) от СОЭ (мм/ч) и зависимость ЧРШБ (балл) от фибриногена (г/л) [составлено авторами] / Regression function of dependence of NRPS (score) on ESR, mm/h and the dependence of NRPS (score) on Fibrinogen, g/l [compiled by the authors]

более интенсивной, что также подтверждается рядом авторов [6].

Использование большего количества дескрипторов в группе пациентов с ожирением, вероятнее всего, указывает на развитие смешанного типа боли, обусловленного как активацией периферических ноцицепторов, так и дисфункцией центральной нервной системы и периферических нервов. Подтверждением того, что боль перестает быть исключительно связанной с повреждением периферических рецепторов, являются работы, где оценивается влияние массы тела на психологический фон и усиление болевого синдрома [7, 8]. Очевидно, что хроническая боль совместно с ожирением будет только усугублять психологическое состояние пациента.

Преимущественно наличие боли в верхних и нижних конечностях в исследуемой группе пациентов демонстрирует механическое влияние избыточного веса на осевой скелет, которое, безусловно, занимает основную позицию в патогенезе развития боли. Механический стресс приводит к высвобождению локальных медиаторов воспаления, раздражающих периферические рецепторы, тем самым способствуя развитию боли. В связи с этим механический компонент долго рассматривался как ведущее звено, объединяющее боль и ожирение, однако исследования последних лет сосредоточены на воспалительной теории этой взаимосвязи [9]. Прежде всего это обусловлено тем, что само по себе ожирение является хроническим подострым воспалительным состоянием [10]. Подострое системное воспаление при ожирении похоже на классическую воспалительную реакцию в ответ на патогены и характеризуется повышением в крови острофазовых белков (СРБ, фибриногена и др.), отвечающих за миграцию лейкоцитов в пораженные ткани и их активацию, а также каскад других воспалительных реакций с выработкой воспалительных медиаторов — цитокинов. Цитокины, в свою очередь, участвуют в активации многих состояний, например, непосредственно влияют на высвобождение локальных медиаторов воспаления или приводят к осложнениям со стороны других систем органов, например, сосудистой системы, участвующей в кровоснабжении болевого участка. Важна их роль и в модификации центрального восприятия

боли. В исследованиях на животных отмечено увеличение уровня цитокинов в центральной нервной системе в период обострения хронической боли и вне его, а также усиление воспаления в центральных структурах при метаболических нарушениях [11].

Пациенты с избМТ по всем характеристикам имеют больше сходства с группой пациентов с НМТ, что, вероятнее всего, объясняется отсутствием подострого воспаления в этой группе.

Полученная в нашем исследовании специфика взаимосвязи между маркерами воспаления и тяжестью боли говорит о том, что связь между ожирением и ХБС не является прямой, а, вероятно, опосредована различными факторами, в том числе с вовлечением различных систем организма, что требует дальнейшего изучения.

## Заключение

Проведенный анализ показал значительные отличия в течении ХБС в группе пациентов с ожирением. Отмечено, что ожирение, но не избМТ, усугубляет клиническую картину хронической боли — пациенты склонны к усилению интенсивности боли, частым и длительным обострениям. Преимущественными локализациями становятся боли в верхних и нижних конечностях, что отражает первоочередную роль механического компонента в патогенезе развития боли при ожирении. Однако более тяжелое течение ХБС и полученная взаимосвязь характеристик болевого синдрома с маркерами воспаления подтверждают, что патогенез боли при ожирении имеет более сложные звенья, среди которых воспаление является ключевым, что важно понимать клиницисту.

Пациенты с избМТ по ряду признаков больше соотносятся с группой нормальной массы тела. Однако полученная в ходе анализа тенденция зависимости ряда характеристик болевого синдрома от набора веса позволяет полагать, что избМТ может являться фактором риска ухудшения болевого синдрома.

Таким образом, пациентам с ожирением необходимо проводить лабораторное обследование для выявления воспалитель-

ных факторов, которые способствуют развитию обострения ХБС. Подход к профилактике развития ХБС у пациентов с избыточным весом и ожирением должен предполагать многочисленные противовоспалительные изменения образа жизни, включая изменения в питании, управление стрессом, физические упражнения. ■

**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**CONSENT FOR PUBLICATION.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, выписка из протокола заседания протокол № 01-21 от 22.01.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**ETHICS APPROVAL.** The study was approved by the local ethics committee of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of Ministry of Health of the Russian Federation (protocol № 01-21 dated 22.01.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

- Chin S. H., Huang W. L., Akter S., et al. Obesity and pain: a systematic review // *Int J Obes (Lond)*. 2020; 44 (5): 969-979. DOI: 10.1038/s41366-019-0505-y.
- Breivik H., Collett B., Ventafridda V., et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // *Eur J Pain*. 2006; 10 (4): 287-333. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
- Qian M., Shi Y., Yu M. The association between obesity and chronic pain among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis // *Geriatr Nurs*. 2021; 42 (1): 8-15. DOI: 10.1016/j.gerinurse.2020.10.017.
- Elma Ö., Yilmaz S. T., Deliens T., et al. Do Nutritional Factors Interact with Chronic Musculoskeletal Pain? A Systematic Review // *J Clin Med*. 2020; 9 (3): 702. DOI: 10.3390/jcm9030702.
- Lau J., Rousseau J., Kwon D., et al. A Systematic Review of Molecular Imaging Agents Targeting Bradykinin B1 and B2 Receptors // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020; 13 (8): 199. DOI: 10.3390/ph13080199.
- Narouze S., Souzdanitski D. Obesity and chronic pain: systematic review of prevalence and implications for pain practice // *Reg Anesth Pain Med*. 2015; 40 (2): 91-111. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000218.
- Luppino F. S., de Wit L. M., Bouvy P. F., et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67 (3): 220-229. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2.
- D'Onghia M., Ciaffi J., Lisi L., et al. Fibromyalgia and obesity: A comprehensive systematic review and meta-analysis // *Semin Arthritis Rheum*. 2021; 51 (2): 409-424. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.02.007.
- Bonakdar R. A. Targeting systemic inflammation in patients with obesity-related pain: Obesity-related pain: time for a new approach that targets systemic inflammation // *J Fam Pract*. 2013; 62 (9 Suppl CHPP): S22-29.
- Клинические рекомендации «Ожирение». Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», Общественная организация «Общество бариатрических хирургов». М., 2020. С. 1-43. [Klinicheskie rekomendacii «Ogirenije». Obshestvennaya organizaciya «Rossiiskaya associaciya endocrinologov», Obshestvennaya organizaciya «Obshestvo bariatricheskikh chiryrгов». Moscow, 2020. P. 1-43. (In Russ.)]
- Xiang H. C., Lin L. X., Hu X. F., et al. AMPK activation attenuates inflammatory pain through inhibiting NF- $\kappa$ B activation and IL-1 $\beta$  expression // *J Neuroinflammation*. 2019; 16 (1): 34. DOI: 10.1186/s12974-019-1411-x.

## Сведения об авторах:

**Морозова Татьяна Евгеньевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; temorozova@gmail.com

**Воробьева Ольга Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; ovvorobeva@mail.ru

**Герцог Анна Алексеевна**, аспирант кафедры общей врачебной практики Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; aamaam.ap@gmail.com

## Information about the authors:

**Tatiana E. Morozova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Medical Practice of the Institute of Professional Education at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991; Russia temorozova@gmail.com

**Olga V. Vorob'eva**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice of the Institute of Professional Education at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991; ovvorobeva@mail.ru

**Anna A. Gertsog**, PhD student of the Department of General Medical Practice of the Institute of Professional Education at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991; aamaam.ap@gmail.com

Поступила/Received 19.10.2022

Принята в печать/Accepted 23.12.2022

## Персонафикация тактики лечения псевдоартрозов длинных костей с учетом предшествующих этапов лечения и коморбидности

О. А. Каплунов<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0001-6634-4162, volortho@mail.ru

С. А. Демкин<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0002-2914-5807, demkin@vlg.sovamed.ru

К. О. Каплунов<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-4758-917X, kkaplunovtmss@yandex.ru

Е. Ю. Некрасов<sup>2</sup>, freagrence@yandex.ru

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

<sup>2</sup> Центр травматологии и ортопедии сети клиник Акционерного общества «ММЦ», 400005, Россия, Волгоград, пр. им. В. И. Ленина, 59б

**Резюме.** В работе представлены два клинических кейса, демонстрирующих современные подходы и возможности персонализации лечебной тактики хирургической реабилитации пациентов с дефект-псевдоартрозом длинных костей. Оба пациента имели сложный коморбидный статус и ранее неоднократно безуспешно оперированы. Целью работы было продемонстрировать персонализацию подхода к возмещению дефектов длинных костей с учетом предшествующих этапов лечения и сопутствующей патологии. Проведено комплексное изучение материалов амбулаторной и стационарной карт пациентов, результатов клинико-инструментальных и лабораторных методов исследований, подробно описываются предлагаемые оперативные пособия. Полипрофильный состав врачебной команды участников реабилитации, взвешенный и сбалансированный в аспекте «риски/возможный результат» тактико-технологический подход в каждом из приведенных наблюдений позволили рассчитывать и добиться хорошего анатомо-функционального исхода. Оценивая тактику и этапы остеосинтеза в данном кейсе, заметим, что до возникновения осложнения на фоне COVID-19 в виде рецидива псевдоартроза луча предпринятые лечебные меры носили достаточно стандартный характер, поскольку использование возможностей остеосинтеза в подобных ситуациях является практически рутинным. Однако возникшая неудача потребовала разработки персонализированной тактики для нового этапа лечения. Авторы надеются, что избранная неординарная тактика и технология принесут долгожданный успех в лечении, первым свидетельством чего можно рассматривать начало остеогенеза в зоне стыка отломков уже через 2,5 месяцев после оперативного вмешательства. Основными факторами достижения успеха представляются персонализация подхода, основанная на учете как местных особенностей, так и имеющейся коморбидности, а также социальных аспектов, обоснованный выбор последовательности и объема хирургических приемов и средств фиксации, командный подход с привлечением пластических хирургов, реабилитологов и специалистов других заинтересованных профилей. В отдельных случаях при наличии серьезных рисков и угроз стремлением достичь максимально возможного восстановления следует обдуманно поступать в пользу клинического компромисса, функционально устраивающего пациента.

**Ключевые слова:** псевдоартроз, коморбидный статус, чрескостный остеосинтез.

**Для цитирования:** Каплунов О. А., Демкин С. А., Каплунов К. О., Некрасов Е. Ю. Персонафикация тактики лечения псевдоартрозов длинных костей с учетом предшествующих этапов лечения и коморбидности // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 12-17. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.002

## Personification of the tactics of the treatment of pseudoarthrosis of long bones, taking into account the previous stages of the treatment and a comorbidity

Oleg A. Kaplunov<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0001-6634-4162, volortho@mail.ru

Sergey A. Demkin<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0002-2914-5807, demkin@vlg.sovamed.ru

Kirill O. Kaplunov<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-4758-917X, kkaplunovtmss@yandex.ru

Evgeniy Yu. Nekrasov<sup>2</sup>, freagrence@yandex.ru

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



<sup>2</sup> Center for traumatology and orthopedics of the “MMC” Joint-Stock Company Clinic Network; 59b V. I. Lenin Ave., Volgograd, 400005, Russia

**Abstract.** The paper presents two clinical cases demonstrating modern approaches and possibilities of personification of the therapeutic tactics of surgical rehabilitation of patients with defect-pseudoarthrosis of long bones. Both patients had a complex comorbid status and had previously been operated on repeatedly without success. The aim is to demonstrate the personification of the approach to the compensation of defects of long bones, taking into account the previous stages of treatment and concomitant pathology. A comprehensive study of the materials of outpatient and inpatient patient records, the results of clinical, instrumental and laboratory research methods was carried out, the proposed operational manuals are described in detail. The polypropyl composition of the medical team of rehabilitation participants, a balanced and balanced tactical and technological approach in the aspect of "risks/possible result" in each of the above observations allowed us to calculate and achieve a good anatomical and functional outcome. Evaluating the tactics and stages of osteosynthesis in this case, we note that before the occurrence of complications against the background of COVID-19 in the form of a recurrence of pseudoarthrosis, the therapeutic measures taken were fairly standard, since the use of osteosynthesis capabilities in such situations is almost routine. However, the resulting failure required the development of personalized tactics for a new stage of treatment. The authors hope that the chosen extraordinary tactics and technology will bring long-awaited success in treatment, the first evidence of which can be considered the beginning of osteogenesis in the area of the junction of fragments after 2.5 months of surgery. The main factors of success are the personification of the approach, based on taking into account both local characteristics and the existing comorbid, as well as social aspects, a reasonable choice of the sequence and scope of surgical techniques and means of fixation, a team approach involving plastic surgeons, rehabilitologists and specialists of other interested profiles. In some cases, in the presence of serious risks and threats, the desire to achieve the maximum possible recovery should be deliberately sacrificed in favor of a certain clinical compromise that functionally suits the patient.

**Keywords:** pseudoarthrosis, comorbid status, transosseous osteosynthesis.

**For citation:** Kaplunov O. A., Demkin S. A., Kaplunov K. O., Nekrasov E. Yu. Personification of the tactics of the treatment of pseudoarthrosis of long bones, taking into account the previous stages of the treatment and a comorbidity // *Lechaschi Vrach*. 2023; 2 (26): 12-17. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.002

Устранение дефектов длинных трубчатых костей до настоящего времени представляет собой весьма трудноразрешимую лечебную задачу. Подходы к тактике и выбору лечебных средств для возмещения дефектов с целью достижения сращения и восстановления двигательной и опорной функций конечности менялись долгие десятилетия. Ортопеды из разных стран пытались использовать ауто- и аллотрансплантаты, свободно взимавшиеся либо на «питающей ножке», причем достижения микрохирургии последних десятилетий значительно увеличили шансы на выживание трансплантатов, перемещаемых в дефект с созданием сосудистых артериовенозных шунтов [3, 4, 8]. Использование микрохирургической техники для устранения дефектов костей предплечья широко применяется в ортопедической практике и отмечено положительными результатами в ряде публикаций [7, 9].

Для устранения костных дефектов используется широкое разнообразие микрохирургических лоскутов, выбор которых определяется особенностями конкретного клинического случая. Лоскут латерального края лопаточной кости на сосудах, огибающих лопатку, имеет преимущества в виде низкого донорского ущерба, удобства формирования, постоянной анатомии сосудистой ножки. Однако чаще всего использование лопаточного лоскута можно обнаружить в работах, посвященных реконструкции в области головы [6].

С целью фиксации донорской кости используются погружные конструкции (внутрикостные стержни, в том числе с памятью формы, пластины и т. д.), ряд авторов предлагает с этой целью применять стержневые и спице-стержневые внеочаговые аппараты. Для замещения дефекта (диастаза) все эти подходы предусматривают использование свободной костной пластики в том или ином варианте.

Новым словом в решении этой весьма нетривиальной лечебной задачи явилось предложение академика Г. А. Илизарова замещать имеющийся дефект путем остеото-

мии и низведения в диастаз одного из отломков, как правило, более длинного и сохранного в плане трофики. Метод получил название билокального чрескостного дистракционно-компрессионного остеосинтеза. Разработанный подход позволил в показанных случаях отказаться от забора ауто-трансплантата, тем самым избежать связанных с этим рисков и, используя местные костные ресурсы, замещать дефекты на протяжении 2-10 см и более. Тем не менее при очевидной привлекательности данная методика имеет и свои ограничения, в первую очередь связанные с состоянием мягких тканей оперируемого сегмента, а также с длительностью срока достижения результата (8-10 мес и более) [1, 2].

Перечисленные технологии представляют собой базовые лечебные подходы к возмещению костных дефектов длинных трубчатых костей. Однако, как известно, спектр рассматриваемой патологии настолько разнообразен, что часто требует от хирурга персонификации тактики и стратегии лечения. Наличие обширных рубцовых изменений мягких тканей, сочетание укорочения конечности, нарушения нервной и сосудистой трофики, латентной или активной костной инфекции существенно усложняют клиническую ситуацию и требуют от хирурга обоснованного и индивидуализированного плана лечения практически каждого пациента.

Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы на примере двух клинических кейсов продемонстрировать преимущество персонифицированного подхода к возмещению дефектов длинных костей с учетом предшествующих этапов лечения и сопутствующей патологии.

## ПЕРВЫЙ КЕЙС

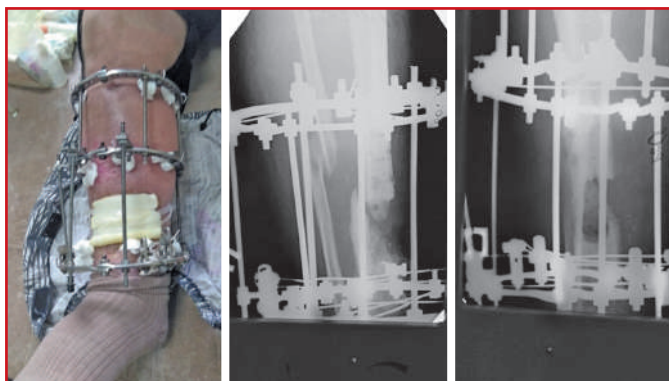
### Материал и методика

Пациент А., 58 лет, в ДТП получил открытую травму голени в виде фрагментарного перелома обеих ее костей на уровне средненижней трети. При поступлении в центральную районную больницу одного из районов области

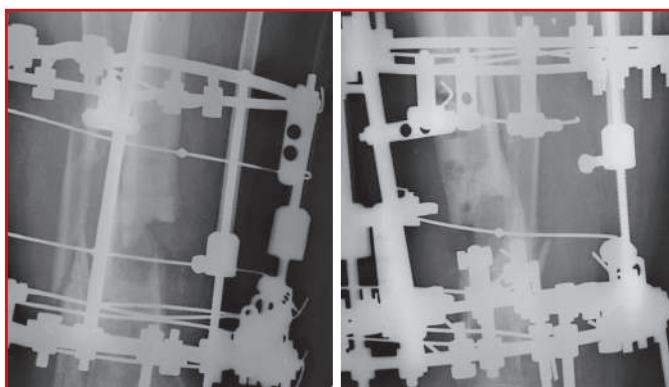
ему произведены первичная хирургическая обработка раны с удалением части нежизнеспособных отломков кости и по заживлении раны — костный остеосинтез пластиной с блокированием винтов.

В послеоперационном периоде несмотря на проводившуюся антикоагулянтную профилактику у больного развился тромбоз глубоких вен поврежденной конечности, осложнившийся тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии. Это потребовало дополнительных усилий по спасению жизни пациента в условиях реанимации (тромболизис с восстановлением проходимости бронхиального сосудистого дерева). Вместе с тем в районе послеоперационной раны возникла гематома, инфицировавшаяся с последующим образованием остеомиелита концов отломков. Это потребовало удаления пластины и наложения аппарата внешней фиксации.

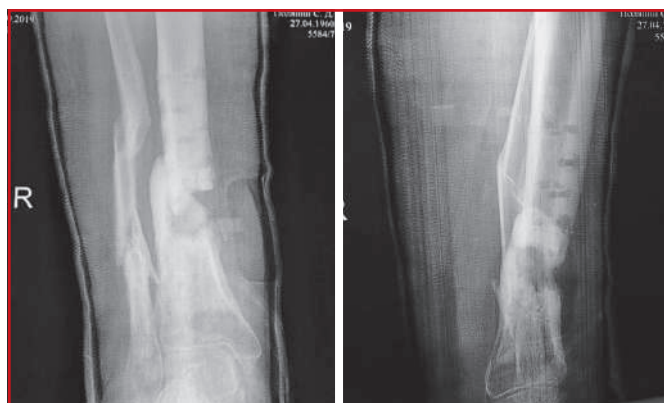
Пациент на данном этапе лечения 16.10.2018 г. обратился за помощью в нашу клинику. При поступлении ходил с костылями, не нагружая травмированную конечность, на голени аппарат Илизарова из трех опор, укорочение сегмента на 4,5 см, ось ровная, выражен лимфовенозный стаз на стопе и голени. По передней поверхности в нижней трети сегмента имелся дефект мягких тканей с признаками гнойного воспаления, дном которого являлся нежизнеспособный участок кости проксимального отломка. Отмечалось сни-



**Рис. 1. Внешний вид и рентгенограммы голени пациента А. при поступлении [предоставлено авторами] / Appearance and X-rays of the lower leg of patient A. on admission [provided by the authors]**



**Рис. 2. Рентгенограммы больного А. после резекции концов отломков и перемонтажа аппарата [предоставлено авторами] / X-rays of patient A. after resection of the ends of the fragments and remounting of the apparatus [provided by the authors]**



**Рис. 3. Рентгенограммы больного А. после снятия аппарата и превентивной иммобилизации сегмента полиуретановым тьютором [предоставлено авторами] / X-rays of patient A. after removal of the apparatus and preventive immobilization of the segment with a polyurethane splint [provided by the authors]**

жение чувствительности по тыльной поверхности нижней трети голени и стопы (рис. 1).

Было принято решение провести экономную резекцию кости на дне раны и компрессию на стыке отломков по типу встречно-боковой после перемонтажа аппарата. Обоснование данного подхода изложено в обсуждении результатов кейса. Вмешательство, произведенное 18.10.2018 г., рентгенологически иллюстрируется на рис. 2.

После косой остеотомии малоберцовой кости и встречного сближения фрагментов большеберцовой кости для создания большего их контакта на стыке задана периодически поддерживаемая встречно-боковая компрессия. В итоге после шести месяцев фиксации в аппарате на рентгенограмме обнаружено сращение на стыке отломков, а также сращение малоберцовой кости (рис. 3).

С целью защиты вновь образованного регенерата наложена циркулярная полиуретановая повязка-тutor от нижней трети бедра до пальцев стопы, в которой конечность при возрастающей нагрузке фиксировали еще два месяца.

## Результаты и их обсуждение

При осмотре через пять месяцев отмечено формирование опорного регенерата на стыке отломков, очаг инфекции ликвидирован. Больной полностью восстановил опороспособность конечности и вернулся к труду (индивидуальный предприниматель). Ходит, пользуясь обувью с набойкой 5 см, результатом проведенного лечения доволен (рис. 4).

В рассмотренном наблюдении при оценке клинической ситуации и перспектив хирургической реабилитации учитывались следующие обстоятельства. На первый взгляд, очевидным представлялось решение о реализации в данной ситуации методики билокального последовательного дистракционно-компрессионного остеосинтеза по Илизарову. Однако состояние мягких тканей голени, наличие очага костной инфекции, а также тромбоэмболические события в анамнезе ставили успех подобной тактики под большой вопрос. Очевидный травматизм подобного вмешательства на фоне дискредитированного каскада гемокоагуляции и местных гнойно-трофических изменений угрожал рецидивом тромбоза глубоких вен и тромбоэмболией легочной артерии, распространением инфекции вплоть до ее генера-





Рис. 4. Рентгенограммы больного А. через 5 мес после завершения лечения [предоставлено авторами] / X-rays of patient A. 5 months after completion of treatment [provided by the authors]

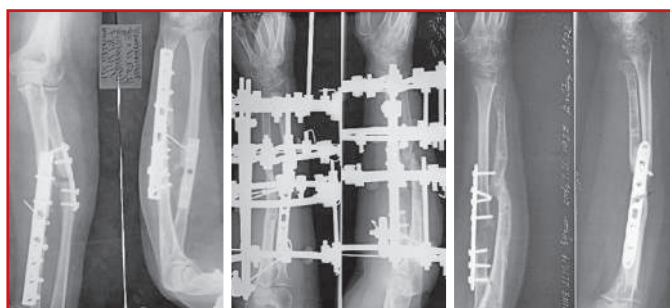


Рис. 5. Рентгенограмма предплечья больной Ч. при поступлении (слева), в процессе (центр) и через 3 мес по завершении первого этапа ЧКДО (справа) в нашей клинике [предоставлено авторами] / X-ray of the forearm of a patient Ч. on admission (left), during (center) and 3 months after the completion of the first stage of transosseous osteosynthesis (TO) (right) in our clinic [provided by the authors]

лизации. В этой связи была избрана изложенная выше лечебная тактика. Как показал опыт, она оказалась оправданной, поскольку позволила восстановить опороспособность конечности, ликвидировать очаг костной инфекции, обеспечить возврат к трудовой деятельности и избежать при этом ряда весьма вероятных грозных осложнений.

## ВТОРОЙ КЕЙС

### Материалы и методы

Пациентка Ч., 57 лет, обратилась в клинику с псевдоартрозом средней трети обеих костей левого предплечья, сформировавшимся в результате неоднократного оперативного лечения закрытого поперечного перелома обеих костей левого предплечья. Проведенный вскоре после травмы бытового характера отсроченный накостный остеосинтез свежего перелома закончился несращением костей с формированием псевдоартроза. Повторная попытка сращения с применением погружного остеосинтеза пластинами и свободной аутопластикой трансплантатом из крыла подвздошной кости также оказалась безуспешной.

При поступлении имелись вальгусно-рекурвационная деформация предплечья в средней трети со слабо определяемой подвижностью на вершине деформации, болевой синдром в указанной локализации. На рентгенограмме

(рис. 5) отмечалось наличие металлоконструкции на обеих костях левого предплечья с диастазом на стыке отломков до 5-6 мм. Мягкие ткани предплечья — с обширными рубцовыми изменениями после предшествующих этапов лечения в других стационарах.

С учетом клинической картины и анамнеза заболевания принято решение о проведении раздельного последовательного чрескостного остеосинтеза (ЧКДО) каждой из костей. Первым этапом произведено удаление металлоконструкции с локтевой кости, остеосинтез ее аппаратом Илизарова (рис. 5). После фиксации в течение семи месяцев в аппарате и последующей иммобилизации предплечья и кисти в течение двух месяцев полиуретановым тугором от пальцев кисти до средней трети плеча достигнуто сращение локтевой кости.

Вторым этапом предпринята попытка сращения лучевой кости по аналогичной схеме: удалена пластина с лучевой кости, произведен ее остеосинтез аппаратом Илизарова. После восьми месяцев фиксации на контрольном снимке (рис. 6) визуализировано сращение, аппарат демонтирован, наложен пластиковый тугор от пястных костей до средней трети плеча. Через 10 дней после наложения тугора у больной развился COVID-19 в тяжелой форме, потребовавший госпитализации с нахождением в палате реанимации и интенсивной терапии (РИТ). По действовавшим клиническим рекомендациям проводилась массивная глюкокортикостероидная терапия, респираторная поддержка в виде высокопоточной кислородотерапии и другие активные лечебные мероприятия в течение более трех недель.

После явки на контроль через два месяца на рентгенографии обнаружен лизис в зоне сращения с формированием рецидива дефект-псевдоартроза (рис. 7, позиция слева). Принято решение выполнить повторное вмешательство с использованием свободного ревааскуляризованного костного лоскута для достижения сращения с сохранением нормальных взаимоотношений в смежных суставах. Ход его выглядел следующим образом.

Из зигзагообразного доступа на волярной поверхности предплечья осуществлен доступ к лучевой артерии, а также мобилизована латеральная подкожная вена руки, *vena cephalica*. Из этого же доступа выделены концы отломков лучевой кости в зоне дефект-псевдоартроза. Концы

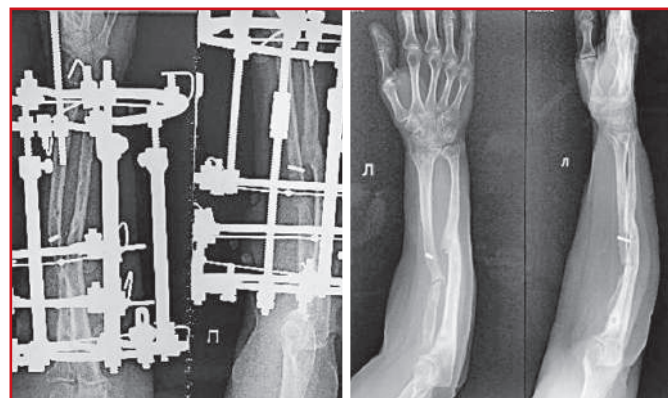


Рис. 6. Рентгенограммы предплечья той же больной на этапе ЧКДО локтевой кости (слева) и после демонтажа аппарата перед наложением тугора (справа) [предоставлено авторами] / Radiographs of the forearm of the same patient at the stage of TO of the ulna (left) and after dismantling the apparatus before applying the splint (right) [provided by the authors]



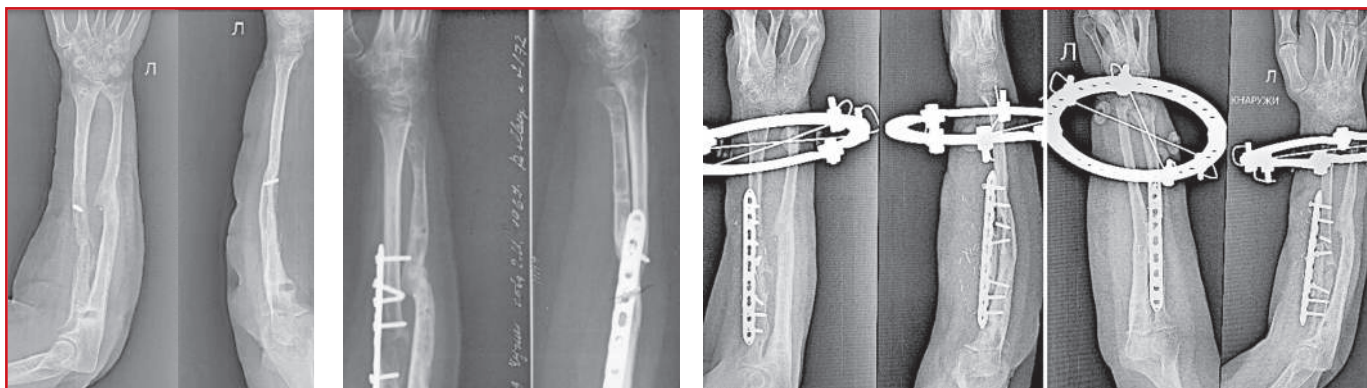


Рис. 7. Рентгенограмма предплечья через 2 мес после снятия аппарата с лучевой кости (слева), непосредственный результат (центр) и контроль [предоставлено авторами] / X-ray of the forearm 2 months after removal of the device from the radius (left), immediate result (center) and control [provided by the authors]

освежены, потенциально остеогенный конгломерат тканей из межфрагментарного пространства не удалялся. Волярные поверхности концов фрагментов подготовлены под пересадку аутотрансплантата. Следующий оперативный прием — формирование костно-мышечного лоскута наружного края лопатки: посредством S-образного доступа в проекции латерального края лопатки выделены мышцы плечевого пояса и осуществлена диссекция в трехстороннем отверстии. Там же выделены и взяты на держалку сосуды, огибающие лопатку, после чего произведено иссечение латерального края лопатки на 3 см выше и ниже сосудистых ворот. Лоскут сформирован с включением фрагмента подостной мышцы, через который проходят питающие трансплантат сосуды.

Трансплантат уложен на подготовленные концы отломков лучевой кости, освеженные до «кровоавой росы», и шурупам фиксируется к каждому из них. Поверх трансплантата отломки лучевой кости фиксируются пластиной с блокированием таким образом, что в каждый из них бикортикально введено по два винта. С учетом особенностей биомеханики и анатомии предплечья для исключения ротационного смещения наложена примитивная конструкция аппарата Илизарова из кольцевой опоры в нижней трети сегмента. После этого под увеличением операционного микроскопа выполнен анастомоз по типу «конец в конец» между лучевой артерией и артерией лоскута, а также между головной веной и веной лоскута. После выполнения анастомозов проведен тест Аккланда — анастомозы состоятельны. Раны на предплечье и в области лопатки зашиты над выпускниками.

## Результаты

Непосредственный результат в ходе оперативного вмешательства представлен на рис. 7 (позиция в центре). Послеоперационный период протекал без осложнений. Кольцо на дистальной трети, фиксирующее обе кости предплечья, оставлено предположительно на 2-3 месяца после операции. При осмотре через месяц ультразвуковой контроль кровообращения в зоне соустья обнаружил хорошую проходимость питающих трансплантат сосудов, на рентгенограммах при сроке после операции 2,5 мес констатированы первые признаки формирования регенерата в межфрагментарном пространстве и на стыках аутотрансплантата с материнскими фрагментами (рис. 7, позиция справа). Наблюдение

за пациенткой продолжается. Окончательные результаты будут доложены в последующих сообщениях.

## Обсуждение

Оценивая тактику и этапы остеосинтеза в данном кейсе, заметим, что до возникновения осложнения на фоне COVID-19 в виде рецидива псевдоартроза лучевой кости принятые лечебные меры носили достаточно стандартный характер, поскольку, как было сказано выше, использование возможностей ЧКДО в подобных ситуациях является практически рутинным. Однако возникшая неудача потребовала разработки персонифицированной тактики для нового этапа. В этом аспекте рассматривалась возможность повторного внеочагового остеосинтеза лучевой кости, однако в сложившихся условиях вторая попытка представлялась более сложной, нежели первая. Причиной тому являлся сформировавшийся в результате лизиса диафиза на стыке отломков в 3-3,5 мм, который после обработки концов фрагментов до уверенного их контакта увеличился бы настолько, что обусловил необходимость своего возмещения ради сохранения соотношений в дистальном лучелоктевом и лучезапястном суставах. Это, в свою очередь, потребовало бы либо реализации весьма непростой для неоднократно оперированного сегмента билочальной версии ЧКДО с заведомо длительным сроком нахождения в аппарате. При принятии решения мы вынуждены были учесть также и пожелание пациентки избежать повторного длительного применения внешней конструкции с учетом сложностей быта (проживает в сельской местности в частном доме).

Исходя из вышесказанного, было решено осуществить комбинированный подход к лечению, основанный на современных технологиях реконструктивно-пластической хирургии. В его схему, как упоминалось выше, включили костный васкуляризированный аутотрансплантат, причем избран вариант его забора из наружного края лопатки с огибающими ее артерией и веной (несмотря на более частое, по мнению S. R. Baker с соавт. (1988), использование такого лоскута в хирургии черепа) и погружной остеосинтез винтами и пластиной с временным (1,5-2 мес) блокированием ротационных движений кольцевой опорой аппарата Илизарова на дистальном отделе оперированного сегмента [5]. Мы надеемся, что избранные нами неординарные тактика и технология принесут долгожданный успех в лечении пациентки, в качестве первого свидетельства которого можно

рассматривать начало остеогенеза в зоне стыка отломков уже после 2,5 месяцев лечения.

## Заключение

Проблема реабилитации больных с дефектами длинных костей сохраняет актуальность в силу комплекса имеющихся у большинства из них патологических изменений (дефект костной и мягких тканей, сосудистый и неврологический дефицит, латентная или активная инфекция и др.). Несмотря на возрастающие возможности восстановительной хирургии, она остается сложной для решения этих задач. Основными факторами достижения успеха представляются персонализация подхода, основанная на учете как местных особенностей, так и имеющейся коморбидности, а также анамнеза и социальных аспектов, обоснованный выбор последовательности и объема хирургических приемов и средств фиксации, командный подход с привлечением пластических хирургов, реабилитологов и специалистов других заинтересованных профилей. В отдельных случаях при наличии серьезных рисков и угроз следует обдуманно поступать стремлением достичь максимально возможного восстановления в пользу клинического компромисса, функционально устраивающего пациента. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Ладутко Д., Подгайский В., Ладутко Ю. и др. Выбор методов фиксации костных фрагментов при аутопластике дефектов длинных трубчатых костей // Наука и инновации. 2021; 3 (217): 72-79. DOI: 10.29235/1818-9857-2021-3-72-79. [Ladut'ko D., Podgayskiy V., Ladut'ko Yu. i dr. The choice of methods for fixing bone fragments in autoplasty of defects in long tubular bones // Nauka i innovatsii. 2021; 3 (217): 72-79. DOI: 10.29235/1818-9857-2021-3-72-79.]
2. Камеры В. К., Дьячков А. И., Гордиевских Н. И., Свешников А. А. Замещение дефектов длинных костей в эксперименте // Пермский медицинский журнал. 2007; 4 (24): 5-12. [Kamery V. K., D'yachkov A. I., Gordiyevskikh N. I., Sveshnikov A. A. Replacement of long bone defects in experiment // Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2007; 4 (24): 5-12.]
3. Белобратова Л. Н., Яковлев В. С., Воловик В. Е. и др. Замещение дефектов длинных трубчатых костей // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2007; S4 (56): 23-24. [Belobratova L. N., Yakovlev V. S., Volovik V. Ye. i dr. Replacement of defects in long tubular bones // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskih nauk. 2007; S4 (56): 23-24.]
4. Chalak A., Singh S., Shetty S., et al. A Novel technique of three-ring Ilizarov fixator frame in gap nonunion of tibia // Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma. 2021; 23: 101639. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcot.2021.101639.
5. Baker S. R., Sullivan M. J. Osteocutaneous free scapular flap for one-stage mandibular reconstruction // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1988; 114 (3): 267-277. DOI: 10.1001/archotol.1988.01860150049015. PMID: 3342119.
6. Jacobson Lia, et al. Scapular osteocutaneous free flap for total lower lip and mandible reconstruction // Microsurgery 36.6. 2016: 480-484.
7. Jupiter J. B., Gerhard H. J., Guerrero J., Nunley J. A., Levin L. S. Treatment of Segmental Defects of the Radius with Use of the Vascularized Osteoseptocutaneous Fibular Autogenous Graft // J Bone Joint Surg. 1997; 79 (4): 542-550.
8. Siebelt M., de Vos-Jakobs S., Koenrades N., van Nieuwenhoven C. Congenital Forearm Pseudarthrosis, a Systematic Review for a Treatment Algorithm

on a Rare Condition // Journal of Pediatric Orthopaedics. 2019; 40 (5): 1. DOI: 10.1097/BPO.0000000000001417.

9. Safoury Y. Free vascularized fibula for the treatment of traumatic bone defects and nonunion of the forearm bones // J Hand Surg Br. 2005; 30 (1): 67-72. DOI: 10.1016/j.jhsb.2004.09.007.

## Сведения об авторах:

**Олег Анатольевич Каплунов, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; руководитель Центра травматологии и ортопедии сети клиник Акционерного общества «ММЦ», 400005, Россия, Волгоград, пр. им. В. И. Ленина, 59б; volortho@mail.ru**

**Сергей Анатольевич Дёмкин, к.м.н., старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; старший ординатор Центра травматологии и ортопедии сети клиник Акционерного общества «ММЦ», 400005, Россия, Волгоград, пр. им. В. И. Ленина, 59б; demkin@vlg.sovamed.ru**

**Кирилл Олегович Каплунов, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; kkaplunovtmss@yandex.ru**

**Евгений Юрьевич Некрасов, ординатор Центра травматологии и ортопедии сети клиник Акционерного общества «ММЦ», 400005, Россия, Волгоград, пр. им. В. И. Ленина, 59б; freagrence@yandex.ru**

**Information about the authors:**  
**Oleg A. Kaplunov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and military field surgery 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; Head of the Center for traumatology and orthopedics of the "MMC" Joint-Stock Company Clinic Network, 59b V. I. Lenin Ave., Volgograd, 400005, Russia; volortho@mail.ru**  
**Sergey A. Demkin, MD, Senior Lecturer of the Department of Public Health and Healthcare 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; Senior resident of the Center for traumatology and orthopedics of the "MMC" Joint-Stock Company Clinic Network, 59b V. I. Lenin Ave., Volgograd, 400005, Russia; demkin@vlg.sovamed.ru**  
**Kirill O. Kaplunov, MD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education 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; kkaplunovtmss@yandex.ru**  
**Evgeniy Yu. Nekrasov, resident of the Center for traumatology and orthopedics of the "MMC" Joint-Stock Company Clinic Network, 59b V. I. Lenin Ave., Volgograd, 400005, Russia; freagrence@yandex.ru**

Поступила/Received 24.10.2022

Принята в печать/Accepted 23.12.2022

## Исследование и оценка удобства, переносимости, безопасности и эффектов практикующими врачами применения гиалуроната натрия с молекулярным весом 2-2,5 мДа

А. В. Сарапулова, ORCID: 0000-0002-3616-2365, anastasya\_pap@inbox.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации;

620014, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»;

620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

**Резюме.** Один из основных методов терапии остеоартрита — использование внутрисуставного введения гиалуроната натрия, или гиалуроновой кислоты, как часто на практике называют гиалуронат врачи. В настоящей статье обобщен практический опыт очень широкого применения у 382 пациентов гиалуроната натрия с молекулярным весом 2-2,5 мДа (Флексотрон® Плюс). Цель работы состояла в оценке удобства введения, переносимости, безопасности, степени влияния на боль и подвижность суставов препарата гиалуроновой кислоты (Флексотрон® Плюс) в реальной клинической практике. Исследование имело наблюдательный характер. Практикующие врачи в ходе своей рутинной практики вводили зарегистрированный продукт гиалуроновой кислоты под названием Флексотрон® Плюс дважды с перерывом в одну неделю; через одну неделю после второй инъекции участники заполняли стандартизованную анкету, в которую были включены вопросы, касающиеся удобства, наличия нежелательных эффектов, осложнений и мнения врачей об эффективности и безопасности терапии, ее влиянии на степень боли и объем движений. По данным японских ученых S. Gotoh, J. Onaya, M. Abe, препараты гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 2-2,5 мДа должны давать наилучший обезболивающий эффект за счет снижения уровня брадикинина: этот вывод мы также решили проверить. Средний возраст пациентов, которым вводилась гиалуроновая кислота, составил  $55,05 \pm 11,8$  года, среди них было 159 мужчин (41,6%) и 223 женщины (58,4%). Подавляющее большинство (82,7% пациентов) имели остеоартрит коленного сустава. По оценке врачей, у 89,7% пациентов после окончания курса лечения произошло уменьшение симптомов, а число побочных реакций (невыраженная боль после введения продукта в сустав) не превышало 4% от общего числа респондентов и носило кратковременный характер. Терапия препаратами гиалуроновой кислоты является действенным и безопасным методом лечения остеоартроза. Препарат Флексотрон® Плюс продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и хорошие результаты по оценке практикующих врачей на большой выборке пациентов (382 человека). Как показали данные анкет, большинство врачей отметили полное или частичное купирование боли, что подтвердило выводы S. Gotoh, J. Onaya, M. Abe.

**Ключевые слова:** остеоартрит, гиалуронат натрия, внутрисуставное введение, эффективность, безопасность.

**Для цитирования:** Сарапулова А. В. Исследование и оценка удобства, переносимости, безопасности и эффектов практикующими врачами применения гиалуроната натрия с молекулярным весом 2-2,5 мДа // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 18-22. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.003



# Research and evaluation of convenience, tolerability, safety and effects by practitioners of the use of sodium hyaluronate with a molecular weight of 2-2.5 mDa

Anastasia V. Sarapulova, ORCID: 0000-0002-3616-2365, anastasya\_pap@inbox.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620014, Russia

Limited Liability Company "Medical Association "New Hospital"; 29 Zavodskaya str., Yekaterinburg, 620109, Russia

**Abstract.** One of the main methods of treating osteoarthritis is the use of intra-articular injection of sodium hyaluronate, often called by doctors hyaluronic acid. The purpose of the work was to evaluate the convenience of administration and the effectiveness of the hyaluronic acid preparation (Flexotron® Plus) in real clinical practice. This article summarizes the practical experience of a very wide use by doctors in 382 patients of sodium hyaluronate with a molecular weight of 2-2.5 mDa (Flexotron® Plus). The study was observational in nature. Practitioners, in the course of their routine practice, administered a registered hyaluronic acid product called Flexotron® Plus twice with a one-week break; one week after the second injection, participants completed a standardized questionnaire that included questions about convenience, adverse effects, complications, and physicians' opinions about the effectiveness of therapy, its effect on pain and range of motion, and its safety. Also, based on the data of Japanese scientists S. Gotoh, J. Onaya, M. Abe, hyaluronic acid with a weight of 2-2.5 mDa should give the best analgesic effect due to a decrease in the level of bradykinin, we decided to check this conclusion. The average age of patients who received hyaluronic acid was  $55.05 \pm 11.8$  years, of which 159 people (41.6%) were men, and 223 people (58.4%) were women. The vast majority – 82.7% of patients – had knee osteoarthritis. According to doctors, 89.7% of patients after the end of the course of treatment experienced a decrease in symptoms, the number of adverse reactions – namely, unexpressed pain after the introduction of the product into the joint did not exceed 4% and was of a short-term nature. Hyaluronic acid therapy is an effective and safe treatment for osteoarthritis. Flexotron® Plus has demonstrated a favorable safety profile and good results as assessed by practitioners on a large patient sample – 382 people. As the questionnaire data showed, most doctors noted complete or partial relief of pain, which confirmed the conclusions of S. Gotoh, J. Onaya, M. Abe.

**Keywords:** osteoarthritis, sodium hyaluronate, intra-articular administration, efficacy, safety.

**For citation:** Sarapulova A. V. Research and evaluation of convenience, tolerability, safety and effects by practitioners of the use of sodium hyaluronate with a molecular weight of 2-2.5 mDa // Lechaschi Vrach. 2023; 2 (26): 18-22. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.003

**О**стеоартрит (ОА) – наиболее частое костно-мышечное заболевание как в РФ, так и за ее пределами. При этом последствия поражения крупных суставов (коленных и тазобедренных) имеют важное социальное значение, так как приводят к ограничению передвижения и потенциальной инвалидизации пациентов [2, 3]. Вместе с тем, несмотря на активную разработку новых методов терапии ОА, рекомендации по лечению заболевания практически не меняются в последние 10-15 лет. Основным лекарственным средством традиционно относятся нестероидные противовоспалительные и медленно действующие симптоматические средства, а также локальная инъекционная терапия, представленная препаратами гиалуроновой кислоты (ГЛК) [4, 5]. Следует признать, что рекомендации разных ревматологических и травматологических сообществ значительно различаются между собой, однако большинство из них признает эффект ГЛК в снижении болевого синдрома у пациентов [6, 7]. Современные данные свидетельствуют о роли ГЛК в реализации противовоспалительного действия через связывание с сигнальными белками-рецепторами на поверхности клетки, результатом чего является ингибирование образования провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления, металлопротеиназ и т. д. При этом выраженность данного эффекта выше у среднелекулярных препаратов. Таким образом, роль ГЛК сводится не только к облегчению скольжения суставных поверхностей, но и воздействию на более глубокие патогенетические механизмы прогрессирования ОА [8-10].

В настоящее время на рынке медицинских изделий РФ присутствует несколько десятков наименований препаратов ГЛК. Большинство исследований по оценке их эффективности построены с точки зрения пациента [11-13]. Между тем выбор конкретного препарата чаще всего проводится врачом и зависит от многих факторов – удобства и кратности введения, производителя, цены за курс терапии, доступности препарата в аптечной сети. В последнее время наблюдается отчетливая тенденция к снижению числа введений ГЛК при сохранении эффекта, что позволяет не только снизить риск развития инфекционных осложнений, но также уменьшить число необходимых визитов к врачу и стоимость терапии для пациента.

Исходя из вышеизложенного, важной представляется оценка терапии новыми препаратами ГЛК именно практикующими врачами.

Целью данного исследования было оценить удобство введения и эффективность препарата ГЛК (Флексотрон® Плюс) в реальной клинической практике.

## Материалы и методы исследования

Исследование носило наблюдательный характер. Пациентам в рамках стандартного врачебного приема производились два введения препарата Флексотрон® Плюс, представляющего собой высокоочищенный искусственный гиалуронат натрия с содержанием 20 мг/мл (3 мл) и молекулярной массой 2-2,5 мДа, с перерывом в 1 неделю.

По данным японских ученых S. Gotoh, J. Onaya, M. Abe [1], препараты ГЛК с молекулярной массой около 2-2,5 мДа должны давать наилучший обезболивающий эффект: этот вывод мы также решили проверить.

Препарат ГЛК применяли по стандартным показаниям в соответствии с утвержденной Минздравом России инструкцией (зарегистрирован как медицинское изделие). Через 1 неделю после второго введения врачи заполняли стандартизованную анкету с информацией о наличии нежелательных явлений (НЯ) и осложнений, профессиональным мнением об эффективности терапии и ее безопасности, сравнительной оценкой с другими препаратами ГЛК и оценкой эффективности по мнению пациента.



Рис. 1. Причины введения ГЛК [составлено автором] / Reasons for the introduction of HA [compiled by the author]

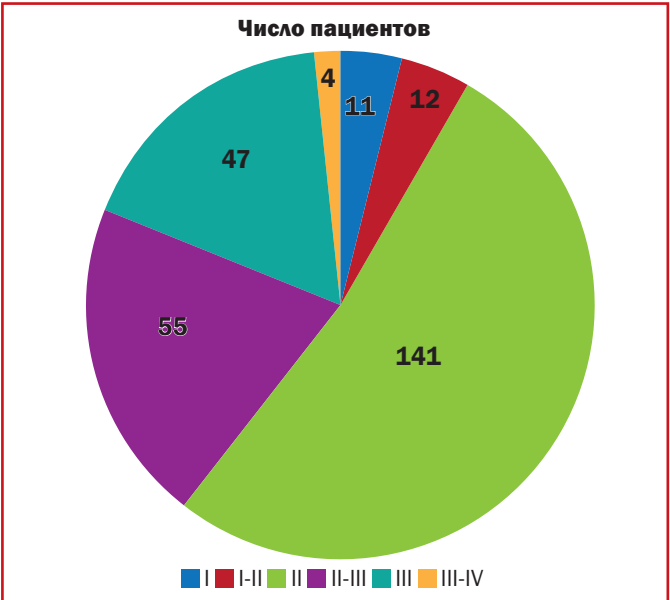


Рис. 2. Распределение пациентов по стадиям гонартроза [составлено автором] / Distribution of patients by stages of gonarthrosis [compiled by the author]

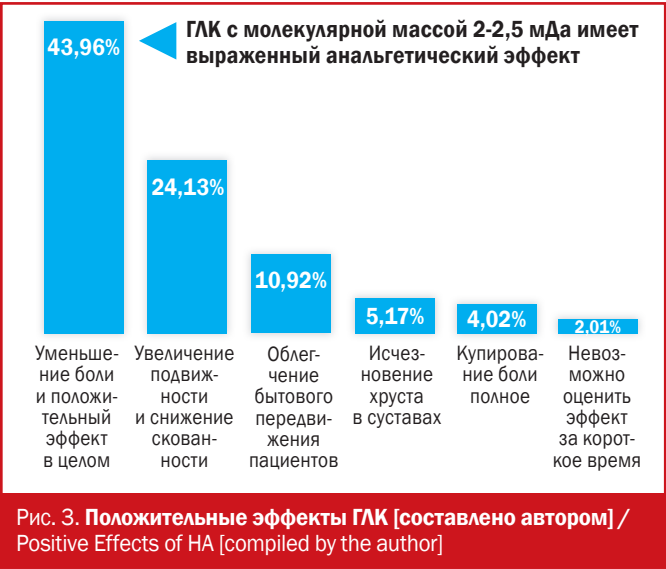


Рис. 3. Положительные эффекты ГЛК [составлено автором] / Positive Effects of HA [compiled by the author]

- Критерии включения в исследование:
- согласие врачей на заполнение анкеты в ходе использования продукта в своей рутинной практике;
  - специальность врача – хирург, травматолог-ортопед или ревматолог;
  - стаж работы – более 1 года;
  - опыт введения препаратов ГЛК.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 12.0. Количественные показатели были представлены в виде  $M \pm \sigma$ , качественные параметры – как процентное отношение.

Результаты

Всего заполнено 382 анкеты. Средний возраст пациентов составил  $55,05 \pm 11,8$  года, из них 159 мужчин (41,6%) и 223 женщины (58,4%).

Наиболее часто причиной введения ГЛК являлся ОА коленного сустава – 315 (82,7%) пациентов, реже – ОА тазобедренного сустава – 31 (8,1%), ОА плечевого сустава – 4 (1,0%), ОА голеностопного сустава – 2 (0,52%), пателлофemorальный ОА – 5 (1,3%) и иная патология коленного сустава (поражение менисков и передней крестообразной связки с артроскопическим вмешательством) – 22 (5,8%) пациента. В одном случае причина введения препарата не была указана (рис. 1).

При ОА коленного сустава чаще всего выявлялась II стадия – 141 пациент, реже – II-III стадия (55 пациентов) и изолированная III стадия (47 пациентов). Реже всего в диагнозе фигурировала I стадия (11 пациентов), I-II стадия (12 пациентов) и III-IV стадия (4 пациента). В 45 случаях стадия не была указана (рис. 2).

Таблица 1 Побочные реакции и осложнения [таблица составлена автором] / Adverse reactions and complications [table compiled by the author]	
Боль после процедуры в течение одного-двух дней	6,9%
Боль во время введения в сустав	0,3%
Синовит	0,81%

Таблица 2

**Предложения по увеличению удобства использования препарата [таблица составлена автором / Suggestions to improve the usability of the drug [table compiled by the author]**

Предложение	Число ответивших
Наличие иглы для введения в упаковке	34
Наличие цельного шприца без необходимости сборки со съемным упором	7
Наличие информации о производстве препарата	2
Шире контейнер для шприца	1
Более широкий шприц	1

При ответе на вопрос об оценке результата терапии получено 348 ответов. Наиболее распространенными вариантами стали «уменьшение болей» (78 ответов), «купирование болей» (14 ответов), «уменьшение болей и увеличение объема движений» (26 ответов), «положительный эффект» (21 ответ), «хороший» и «отличный» (по 14 ответов). Также опрашиваемые отмечали снижение хруста и скованности в суставах, облегчение передвижения, улучшение подвижности. 34 врача не ответили на данный вопрос, еще 7 отметили, что невозможно оценить эффект, один указал на усиление болевого синдрома. Таким образом, положительную оценку дали 89% опрошенных (рис. 3).

Как видим, наиболее выраженный результат — снижение боли, что коррелирует с гипотезой исследования и данными S. Gotoh, J. Onaya, M. Abe [1].

В качестве осложнений введения ГЛК в трех случаях было указано развитие синовита, в одном — болезненность при введении, других реакций не отмечено (всего получено 372 ответа).

На вопрос о побочных реакциях на введение ГЛК был дан 371 ответ: чаще всего отмечалась боль после процедуры, которая быстро проходила в течение одного-двух дней, — 26 случаев (6,9%), табл. 1.

Таким образом, количество побочных НЯ составило 7,2%, что в целом незначительно для процедуры внутрисуставного вмешательства. Эти НЯ прошли в течение 1-2 дней. Число осложнений (0,81%) минимально.

При ответе на вопрос, что не понравилось при использовании данной ГЛК, чаще всего указано отсутствие иглы для введения (6 ответов), необходимость сборки шприца

(4 ответа), тугой поршень (3 ответа), необходимость усилия при введении препарата (2 ответа), узкий контейнер для шприца (2 ответа). Доля замечаний составила 4,14% от общего числа ответов.

В разделе предложений по увеличению удобства использования препарата получено 68 ответов (17,5%); 293 врача отметили, что предложений нет, 21 — не ответили на данный вопрос. Чаще всего среди предложений фигурировала комплектация иглой для введения препарата (33 ответа), наличие цельного шприца без необходимости сборки (7 ответов) — табл. 2.

На последний вопрос — просьбу сравнить Ферматрон® Плюс с Флексотроном Плюс — откликнулись 368 респондентов (96,3%): из них ответили «лучше» 255 врачей, «такой же» — 89, «не хуже» — 5, «хуже» — 3 респондента, 16 указали, что необходимо наблюдение. Сравнение с Ферматроном® Плюс проводилось как с «золотым стандартом» на российском рынке — наиболее часто назначаемым препаратом, присутствующим в арсенале врачей уже два десятилетия. Врачи оценивали удобство применения и эффективность, а также готовность использовать Флексотрон® Плюс как продвинутую альтернативу указанному «золотому стандарту» (рис. 4).

В качестве преимущества Флексотрона® Плюс чаще всего было указано меньшее число инъекций (19 ответивших), больший объем препарата (16), более низкая цена за курс введения (6), более быстрое купирование боли (5), более высокая вязкость препарата (5).

### Обсуждение

Проведенное исследование представляет несомненный интерес, так как оценивает удобство и эффективность препарата ГЛК с точки зрения практикующего врача, что, на наш взгляд, снижает риск развития каких-либо отрицательных эффектов, связанных с неоправдавшимися ожиданиями пациента. Вторым преимуществом работы, несомненно, является количество респондентов — 382 человека, при этом число не ответивших на любой из вопросов не превышало 10% от общего количества респондентов, что позволяет считать результат объективным.

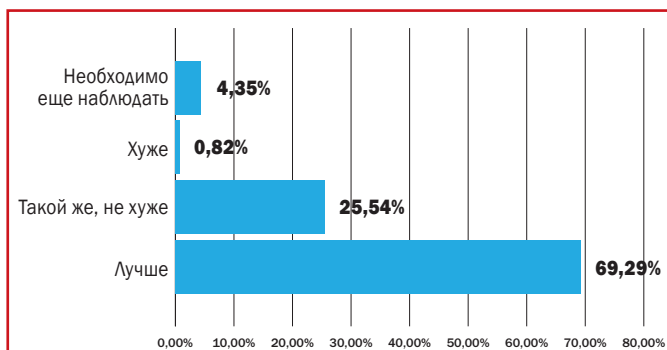
Полученные данные свидетельствуют о высокой степени удобства и эффективности терапии: так, 89% ответивших указали на улучшение состояния после введения препарата, а число замечаний не превышало 4,14%. При этом 17,5% врачей высказали предложения по повышению комфортности и эффективности применения препарата, что может быть использовано производителем в будущем.

Важно отметить, что в процессе наблюдения не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов, а небольшие побочные реакции в виде болей после введения носили кратковременный характер и не повлияли на оценку эффективности терапии.

Кроме того, мы показали, что у продуктов ГЛК с молекулярной массой 2-2,5 мДа действительно наиболее выраженным является анальгетический эффект.

### Заключение

Локальная инъекционная терапия препаратами ГЛК является действенным методом лечения хронического болевого синдрома и активно используется практикующими врачами. Препарат Флексотрон® Плюс показал хороший



**Рис. 4. Сравнение Флексотрона® Плюс с Ферматроном® Плюс [составлено автором] / Comparison of Flexotron® Plus with Fermathron® Plus [compiled by the author]**



результат в отношении удобства и эффективности терапии, а также благоприятный профиль безопасности, что позволяет рекомендовать его к использованию в реальной клинической практике. Также новинка Флексотрон® Плюс в целом воспринимается практикующими врачами лучше, чем много лет используемый Ферматрон® Плюс. Одной из особенностей препарата с такой молекулярной массой является хорошее купирование суставного болевого синдрома. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Gotoh S., Onaya J., Abe M., et al. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms on experimental joint pain in rats // *Ann Rheum Dis*. 1993; 52: 817-822.
2. Насонов Е. Л. (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 437 с.  
[Nasonov E. L., editor. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 437 p.]
3. Балабанова Р. М., Дубинина Т. В., Демина А. Б., Кричевская О. А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. // *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (1): 15–21. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-15-21>.  
[Balabanova R. M., Dubinina T. V., Demina A. B., Krichevskaya O. A. Incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation in 2015–2016. // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018; 56 (1): 15–21. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-15-21>.]
4. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N. K., Branco J., Curtis E. M., Al-Daghri N. M., Herrero-Beaumont G., Martel-Pelletier J., Pelletier J. P., Rannou F., Rizzoli R., Roth R., Uebelhart D., Cooper C., Reginster J. Y. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) // *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 49 (3): 337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31126594.
5. Клинические рекомендации «Гонартроз», утв. 2021, 78 с.  
[https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1).  
[Clinical recommendations "Gonarthrosis", utv. 2021, 78 p.  
[https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1).]
6. Kolasinski S. L., Neogi T., Hochberg M. C., Oatis C., Guyatt G., Block J., Callahan L., Copenhafer C., Dodge C., Felson D., Gellar K., Harvey W. F., Hawker G., Herzog E., Kwoh C. K., Nelson A. E., Samuels J., Scanzello C., White D., Wise B., Altman R. D., DiRenzo D., Fontanarosa J., Giradi G., Ishimori M., Misra D., Shah A. A., Shmagel A. K., Thoma L. M., Turgunbaev M., Turner A. S., Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72 (2): 149–162. DOI: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 May; 73 (5): 764. PMID: 31908149.
7. Bannuru R. R., Osani M. C., Vaysbrot E. E., Arden N. K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S. M. A., Kraus V. B., Lohmander L. S., Abbott J. H., Bhandari M., Blanco F. J., Espinosa R., Haugen I. K., Lin J., Mandl L. A., Moilanen E., Nakamura N., Snyder-Mackler L., Trojjan T., Underwood M., McAlindon T. E. OARSIS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27 (11): 1578–1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31278997.
8. Altman R., Manjoo A., Fierlinger A., et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review // *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16: 321. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0775-z>.
9. Dougados M. Sodium hyaluronate therapy in osteoarthritis: arguments for a potential beneficial structural effect // *Semin Arthritis Rheum*. 2000; 30 (2 Suppl 1): 19–25.
10. Balazs E. A., Denlinger J. L. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis // *J Rheumatol Suppl*. 1993; 39: 3–9.
11. Михайлова А. С., Теплякова О. В., Соколова Л. А. Влияние локальной терапии гонартроза препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы на динамику альгофункциональных индексов // *Фарматека*. 2011; (19): 74–78.  
[Mikhailova A. S., Teplyakova O. V., Sokolova L. A. Effect of local therapy of gonarthrosis by hyaluronic acid preparations of various molecular weights on dynamics of algofunctional measures // *Farmateka*. 2011; (19): 74–78. (In Russ.)]
12. Васькова Н. В., Лесняк О. М. Отечественный препарат гиалуроновой кислоты Русвик: оценка ранней эффективности и безопасности локальной терапии гонартроза // *Научно-практическая ревматология*. 2014. № 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otechestvennyy-preparat-gialuronovoy-kisloty-rusvisk-otsenka-ranney-effektivnosti-i-bezopasnosti-lokalnoy-terapii-gonartroza> (дата обращения: 01.12.2022).  
[Vas'kova N. V., Lesnyak O. M. Domestic preparation of hyaluronic acid Rusvisk: assessment of early efficacy and safety of local therapy for gonarthrosis // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014. № 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otechestvennyy-preparat-gialuronovoy-kisloty-rusvisk-otsenka-ranney-effektivnosti-i-bezopasnosti-lokalnoy-terapii-gonartroza> (Accessed: 01.12.2022).]
13. Нестеренко В. А., Бялик Е. И., Макаров М. А., Макаров С. А., Бялик В. Е., Роскидайло А. А., Амирджанова В. Н., Нурмухаметов М. Р., Лиля А. М. Оценка эффективности внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты высокой степени очистки при остеоартрите коленного сустава в реальной клинической практике // *Современная ревматология*. 2021; 15 (5): 57–61. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-57-61>.  
[Nesterenko V. A., Byalik Ye. I., Makarov M. A., Makarov S. A., Byalik V. Ye., Roskidaylo A. A., Amirdzhanova V. N., Nurmukhametov M. R., Lila A. M. Evaluation of the effectiveness of intra-articular injection of a highly purified hyaluronic acid preparation in osteoarthritis of the knee joint in real clinical practice // *Sovremennaya revmatologiya*. 2021; 15 (5): 57–61. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-57-61>.]

## Сведения об авторе:

Сарапулова Анастасия Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; ревматолог Центра клинической ревматологии Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»; 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29; [anastasya\\_pap@inbox.ru](mailto:anastasya_pap@inbox.ru)

## Information about the author:

Anastasia V. Sarapulova, MD, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy, ultrasound and Functional Diagnostics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620014, Russia; rheumatologist of the Center of Clinical Rheumatology at the Limited Liability Company "Medical Association "New Hospital"; 29 Zavodskaya str., Yekaterinburg, 620109, Russia; [anastasya\\_pap@inbox.ru](mailto:anastasya_pap@inbox.ru)

Поступила/Received 09.01.2023

Принята в печать/Accepted 11.01.2023

## Новый случай болезни Крона

И. Ю. Стаценко<sup>1</sup>, [statsenkoig@yandex.ru](mailto:statsenkoig@yandex.ru),

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

М. А. Кирина<sup>2</sup>, [2titan@bk.ru](mailto:2titan@bk.ru),

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

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

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Волгоградская областная клиническая больница № 1; 400081, Россия, Волгоград, ул. Ангарская, 13

**Резюме.** Болезнь Крона — хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание, склонное к рецидивам, которое поражает все части желудочно-кишечного тракта, в основном терминальную часть подвздошной и начальную часть толстой кишки. Исторически термины «терминальный илеит», «гранулематозный энтероколит» и «регионарный энтероколит» в разные периоды были синонимами болезни Крона. Терминальный илеит определяли как хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным сегментарным распространением воспалительного процесса с развитием местных и системных осложнений. Болезнь названа по имени американского гастроэнтеролога Баррила Бернарда Крона, который в 1932 году вместе с двумя коллегами — Леоном Гинзбургом и Гордоном Д. Оппенгеймером — опубликовал первое описание четырнадцати случаев заболевания. Заболеваемость болезнью Крона за последние 50 лет возросла в 4–6 раз и составляет 4–6 случаев на 100 000 населения, а распространенность — около 70–75 человек на 100 000 населения. Пик заболеваемости приходится на возраст 15–35 лет, причем одинаково часто заболевают и мужчины, и женщины. Заболевание характеризуется трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением, развитием местных и системных осложнений, также может поражать глаза, позвоночник, кожу и суставы. В этиологии заболевания в разное время обсуждалась роль *Mycobacterium paratuberculosis* и вируса кори. Общность клиники болезни Крона и туберкулеза кишечника, наличие гранул заставляли также думать о туберкулезной этиологии болезни Крона. Одним из аргументов в пользу инфекционной теории являлся положительный эффект терапии антибиотиками. Для того чтобы у пациента развилось данное заболевание, необходима генетическая предрасположенность, проявляющаяся дефектами иммунной системы кишечника. Примерно в 17% случаев больные имеют кровных родственников, страдающих этим заболеванием. Довольно часто сочетаются болезнь Крона и болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилоартрит). В данной статье рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза болезни Крона, распространенность среди населения на основании последних данных, вопросы ее диагностики и терапии. Подробно описан клинический случай болезни Крона у пациентки 31 года, лечившейся на базе областной клинической больницы № 1 г. Волгограда.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, эзофагогастродуоденоскопия, биопсия, диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Стаценко И. Ю., Скворцов В. В., Кирина М. А. Новый случай болезни Крона // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 23–31. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.004

## New case of Crohn's disease

Igor Yu. Statsenko<sup>1</sup>, [statsenkoig@yandex.ru](mailto:statsenkoig@yandex.ru),

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

Marina A. Kirina<sup>2</sup>, [2titan@bk.ru](mailto:2titan@bk.ru),

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

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1; 13 Angarskaya str., Volgograd, 400081, Russia

**Abstract.** Crohn's disease is a chronic multisystem autoimmune disease, prone to relapses, which affects all parts of the gastrointestinal tract, mainly the terminal part of the ileum and the initial part of the colon. Historically, the terms "terminal ileitis", "granulomatous enterocolitis" and "regional enterocolitis" were synonymous with CD in different historical periods. Terminal ileitis was defined as a chronic recurrent disease of the gastrointestinal tract of unclear etiology, characterized by a transmural segmental spread of the inflammatory process with the development of local and systemic complications. The disease is named after the American gastroenterologist Barril Bernard Krohn, who in 1932, together with two colleagues — Leon Ginzburg and Gordon D. Oppenheimer — published the first description of fourteen cases of the disease. The incidence of Crohn's disease has increased 4–6 times over the past 50 years and is 4–6 per 100.000 population, and the prevalence is about 70–75 per 100.000 population. The peak incidence occurs at the age of 15–35 years, and both men and women are equally often ill. The disease is characterized by transmural, segmental, granulomatous inflammation, the development of local and systemic complications, and can also affect the eyes, spine, skin and joints. The role of *Mycobacterium paratuberculosis* and the measles virus has been discussed at various times in the etiology of the disease. The commonality of the clinic of CD and intestinal tuberculosis, the presence of granulomas also made us think about the tuberculous etiology of Crohn's disease. One of the arguments in favor of the infectious theory was the positive effect of antibiotic therapy. In order for a patient to develop this disease, a genetic predisposition is

necessary, manifested by defects in the intestinal immune system. In about 17% of cases, patients have blood relatives suffering from this disease. Crohn's disease and Bekhterev's disease (ankylosing spondylitis) are quite often combined. This article discusses the etiology and pathogenesis of Crohn's disease, the prevalence among the population based on the latest data, the issues of its diagnosis and therapy. A clinical case of Crohn's disease in a 31-year-old patient at the regional clinical hospital No. 1 in Volgograd is described in detail.

**Keywords:** Crohn's disease, esophagogastroduodenoscopy, biopsy, diagnostics, treatment.

**For citation:** Statsenko I. Yu., Skvortsov V. V., Kirina M. A. New case of Crohn's disease // *Lechaschi Vrach*. 2023; 2 (26): 23-31. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.004

**Н**акопленные к настоящему времени данные показывают, что болезнь Крона (БК) поражает почти все этнические группы в мире [10]. По зарубежным данным, заболеваемость БК в мире колеблется от 0,3 до 20,2 человека на 100 000 населения, распространенность достигает 322 на 100 000 [4, 13]. Распространенность заболевания в странах Европы составляет 25-27 случаев на 100 000 человек [10]. Ежегодно в странах Западной Европы и Северной Америки выявляется 5-7 новых случаев заболевания на 100 000 человек [14]. По данным за 2019 г., заболеваемость в РФ составляет 3,5 человека на 100 000 населения [2], из которых 20-25% составляют дети [7]. Распространенность БК выше в северных широтах и на западе. Заболеваемость и распространенность БК в Азии ниже. Европейцы болеют чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас [4].

У 90% пациентов патологический процесс локализуется в терминальном отделе тонкой кишки, у 10% — в других отделах тонкой или толстой кишки. Первый пик заболеваемости приходится на возраст 15-30 лет, второй — 60-70 лет [10, 13]. Показатели заболеваемости у мужчин и женщин практически одинаковы [4, 7, 10,], однако в ряде исследований сообщается о большей распространенности заболевания у женщин [13, 14].

### Этиология и патогенез болезни Крона

На данный момент нет полного объяснения механизма развития БК, но важными считаются следующие факторы: окружающая среда, микрофлора кишечника, состояние иммунной системы и генетический компонент [11]. В качестве этиологии заболевания также учитывается влияние демографических, социальных, гигиенических факторов, факторов окружающей среды, анамнеза жизни и сопутствующих заболеваний [4, 10, 11].

Существуют теории о генетической предрасположенности к заболеванию (мутация в гене *IBD1/NOD2* [2, 4, 10], расположенном на хромосоме 16 [7, 13]). К настоящему времени обнаружены гены, связанные с БК, а именно *HETD2/CARD15*, расположенный на хромосоме 16, и ген *OKTN* на хромосоме 5. Мутации этих генов приводят к нетипичному расположению мурамилдипептида, что вызывает активацию ядерного фактора NF- $\kappa$ B, предрасполагающего к структурным поражениям тонкой кишки [13, 14]. У некоторых пациентов есть семейная предрасположенность к заболеванию. При этом не выявлено преобладания ни одного из гаплотипов системы HLA. Повышение кишечной проницаемости обнаружено при БК и у ближайших родственников пациентов, поэтому ряд исследователей предполагают, что причиной заболевания является нарушение барьерной функции тонкой кишки [12].

В научных статьях упоминается около 100 однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с БК. Изменения в структуре генов предрасполагают к нарушениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, стресса эндоплазматических ретикулоцитов, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного

ответа. Наиболее важным нарушением в иммунной системе, предрасполагающим к развитию БК, является нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что вызывает гиперактивацию сигнальных провоспалительных путей [4].

Обсуждается теория участия вирусов и бактерий, а также продуктов их жизнедеятельности в развитии болезни [10, 12]. Хотя точных данных об определенных штаммах бактерий, ответственных за индукцию воспалительного ответа, нет, однако при БК наблюдается дисбаланс микрофлоры с увеличением количества *Rhodococcus* spp., *Shigella* spp. и *Escherichia* spp., иногда уменьшение количества *Bacteroides* spp. [10]. Кроме того, факторами, провоцирующими рецидив заболевания, являются интеркуррентные инфекции (верхних дыхательных путей и кишечные) [2]. Уменьшение количества микроорганизмов в кишечнике, а следовательно, меньшее их влияние на макроорганизм, вызывает патологические аллергические и иммунологические реакции слизистой оболочки кишечника. Однако эта теория не объясняет повышенной проницаемости кишечной стенки, основываясь на гипотезе «бактерии — протеаза — слизь — барьер». Одна из теорий этиологии БК предполагает, что причиной хронического заболевания кишечника может быть факультативная внутриклеточная бактерия *Mycobacterium avium*, подвид паратуберкулеза (MAP), что подтверждает некоторое гистологическое сходство с изменениями при БК [11, 13]. Предположение о возможной этиологической роли вируса кори в развитии БК возникло в связи со способностью этого вируса поражать эндотелий капилляров с развитием васкулита, ишемии и воспалительного процесса [13, 14].

Наблюдения показали, что большую роль в повышении частоты БК играют диетические добавки и недостаточное количество клетчатки в рационе, диета с высоким содержанием рафинированного сахара [2, 12]. В некоторых исследованиях провоцирующим является аллергический фактор (пищевая аллергия на молочный белок, ароматизаторы, дисахариды) [7]. Повышенное потребление некоторых питательных веществ, таких как сахарин и сукралоза, приводит к значительному уменьшению количества кишечных бактерий, что в свою очередь вызывает заметное снижение бета-глюкуронидазы в просвете кишечника с последующим нарушением деконъюгации желчного билирубина и инактивации пищеварительных протеаз. Неинaktivированные протеазы вместе с бактериальными гликозидами вызывают ускоренное разрушение слизистого слоя и повреждение кишечного барьера. На этом фоне бактерии и их компоненты проникают через стенку кишечника, увеличивая количество нейтрофилов с образованием абсцессов и крипт [11].

Указана роль стероидных контрацептивов, нестероидных противовоспалительных средств, оксида титана и курения табака как этиологических факторов в развитии БК [6].

При совместном влиянии этих этиологических факторов БК возникают следующие процессы: активация клеток Th1 и Th17, сверхэкспрессия провоспалительных цитокинов (прежде всего фактора некроза опухоли альфа (TNF-



альфа)), интерлейкинов ИЛ-12 и ИЛ-23 и молекулы клеточной адгезии. За счет каскада гуморальных и клеточных реакций происходит трансмуральное воспаление кишечной стенки и образование саркоидных гранул без очагов некроза, включающих эпителиоидные гистиоциты и гигантские клетки [4].

С точки зрения морфологии субстратами БК являются гранулемы в подслизистом слое кишечника, инфильтраты, эрозии и язвы с их возможной перфорацией, межкишечные свищи, сужение просвета кишечника [10].

### Классификация болезни Крона

Классификации болезни Крона по локализации, по уровню поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеру течения, в зависимости от фенотипа, по ответу на гормональную терапию и внекишечным проявлениям представлены в таблицах 1-7.

Таблица 1 Классификация болезни Крона по локализации (Монреальская классификация) [4, 14] / Classification of Crohn's disease by localization (Montreal Classification) [4, 14]	
Локализация	Характерные признаки
L1. Терминальный илеит	Болезнь ограничена терминальным отделом подвздошной кишки или илеоцекальной областью (с вовлечением или без вовлечения в процесс слепой кишки)
L2. Колит	Любая локализация воспалительного очага в толстой кишке между слепой кишкой и анальным сфинктером, без вовлечения тонкой кишки или верхнего отдела ЖКТ
L3. Илеоколит	Терминальный илеит (с вовлечением или без вовлечения слепой кишки) в сочетании с одним или несколькими очагами воспаления между слепой кишкой и анальным сфинктером
L4. Верхний отдел ЖКТ	Поражение проксимальнее терминального отдела (исключая полость рта)

Таблица 2 Классификация болезни Крона по уровню поражения ЖКТ [7] / Classification of Crohn's disease by the level of gastrointestinal tract damage [7]	
Тип поражения	Отдел ЖКТ
Изолированный	Эзофагит, гастрит, дуоденит, еунит, илеит, колит, проктит
Сочетанный	Илеоколит и т. д.

Таблица 3 Классификация болезни Крона по распространенности поражения [4] / Classification of Crohn's disease by the prevalence of the lesion [4]	
Тип поражения	Характерные признаки
Локализованная БК	Поражение протяженностью менее 30 см. Чаще используется для описания изолированного поражения илеоцекальной зоны. Возможно изолированное поражение небольшого участка толстой кишки
Распространенная БК	Поражение протяженностью более 100 см (сумма всех пораженных участков)

Таблица 4 Классификация болезни Крона по характеру течения [4, 7] / Classification of Crohn's disease by the nature of its course [4, 7]	
Характер течения	Характерные признаки
Острое течение	Менее 6 месяцев от дебюта заболевания
Хроническое непрерывное	Отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии
Хроническое рецидивирующее	Наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии

Таблица 5 Классификация болезни Крона в зависимости от фенотипа [4, 8] / Classification of Crohn's disease depending on the phenotype [4, 8]	
Фенотип БК	Характерные признаки
Нестриктурирующая, непенетрирующая	Воспалительный характер течения заболевания, которое никогда не было осложненным (в любое время в ходе болезни)
Стриктурирующая (стенозирующая)	Сужение просвета кишки (по данным лучевых и/или эндоскопических методов или по результатам хирургического вмешательства)
Пенетрирующая	Возникновение интраабдоминальных свищей и/или воспалительного инфильтрата с абсцессом в любое время в течение болезни, исключая послеоперационные интраабдоминальные осложнения
Перианальная форма	Наличие перианальных поражений — свищи, анальные трещины, перианальные абсцессы, которые могут сочетаться с любой из указанных форм, а также быть самостоятельным проявлением перианальной БК

Таблица 6 Классификация БК по ответу на гормональную терапию [4] / Classification of Crohn's disease by response to hormone therapy [4]	
1. Гормональная резистентность	1.1. В случае тяжелой атаки — отсутствие положительной динамики клинических и лабораторных показателей, несмотря на системное введение глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе, эквивалентной 2 мг/кг массы тела преднизолона в течение более чем 7 дней
	1.2. В случае среднетяжелой атаки — сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг массы тела преднизолона в течение 2 недель
2. Гормональная зависимость	2.1. Увеличение активности болезни при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения
	2.2. Возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГКС

Таблица 7

**Классификация болезни Крона по внекишечным проявлениям [2] / Classification of Crohn's disease by extra-intestinal manifestations [2]**

Характер внекишечных проявлений	Чем проявляются
Связанные с илеоколитом	Периферический артрит, анкилозирующий спондилит, узловая эритема, гангренозная пиодермия, увеит, иридоциклит, склерит, афтозный стоматит
Связанные с нарушением кишечного пищеварения	Мальабсорбция, холелитиаз, уrolитиаз, остеопороз
Неспецифические	Жировая дистрофия печени, первично-склерозирующий холангит, хронический гепатит, холангиокарцинома, амилоидоз, пептическая язва

По тяжести клинических проявлений (активность заболевания) БК подразделяется на 3 категории:

- 1) с преобладанием симптомов воспаления (острого или хронического);
- 2) сегментарные стриктуры кишки;
- 3) свищи (одиночные или множественные, наружные или внутренние) [2].

В принятой классификации тяжесть заболевания определяется силой текущего обострения, внекишечными проявлениями (при их наличии) и осложнениями, распространенностью поражения, стойкостью к лечению (в т. ч. гормональной зависимостью и резистентностью) [4].

## Клинические проявления болезни Крона

Наиболее частые клинические проявления БК — хроническая диарея (продолжительность более 6 недель), часто без примеси крови, боли в животе, лихорадка и анемия неясного генеза, симптомы кишечной непроходимости, перианальные осложнения (хронические анальные трещины, рецидивирующие после хирургического лечения, парапроктит, свищи прямой кишки), анемия неясного генеза [2, 4, 6, 9].

*Основные синдромы в клинической картине БК*

- Боль в животе встречается у 85-90% пациентов, характер зависит от уровня поражения и протяженности патологического процесса [7, 10]. Чаще всего это рецидивирующая боль в нижнем правом квадранте живота, способная имитировать картину острого аппендицита или кишечной непроходимости. При этом у многих пациентов резкой боли нет, основные симптомы — дискомфорт, тяжесть в животе, вздутие и умеренная схваткообразная боль, усиливающаяся при нарушении диеты [10, 15].

- Жалобы на боли в грудной клетке, изжогу и срыгивание беспокоят в случае поражения пищевода, по характеру похожи на боли при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В более тяжелых случаях возникают дисфагия и одиофагия, рвота и потеря массы тела [4].

- Боли, тяжесть и переполнение в подложечной области, тошнота, снижение аппетита возникают при поражении желудка и двенадцатиперстной кишки [4].

- Синдром кишечной диспепсии наблюдается у 90% больных. Консистенция кала чаще кашицеобразная, реже жидкая, обильный дневной стул до 3-5 раз [7, 10, 15]. Суточный объем кашицеобразного кала возрастает в большей степени, чем его частота [7, 10]. Тяжелая диарея отмечается у больных с распространенными поражениями кишечника [10].

- Синдром мальабсорбции [15].

- Анальные и перианальные поражения — вялотекущие парапроктиты, анальные трещины, свищи [10, 15]. Свищи прямой кишки формируются в результате самопроизвольного или оперативного вскрытия перианальных или ишиоректальных абсцессов [10].

Общие симптомы при БК возникают вследствие воспалительного процесса в кишечнике или иммунопатологических реакций — лихорадка, слабость, уменьшение массы тела, анемия, астеновегетативный синдром [10, 15]. Лихорадка возникает на фоне гнойных процессов (свищи, инфильтраты, абсцессы). Снижение массы тела при БК связано с нарушением процесса всасывания питательных веществ и усилением катаболизма [10].

Внекишечные проявления БК могут сопровождаться острой артропатией, сакроилеитом, эписклеритом и передним увеитом, узловой эритемой, гангренозной пиодермией [6, 10, 15]. У 10% больных в полости рта выявляются афты [10, 15].

## Диагностика болезни Крона

При постановке диагноза БК учитывают данные анамнеза, физикального обследования, клинической картины, лабораторных (в том числе серологических) и гистологических изменений при визуализирующем обследовании. Существуют протоколы, основанные на результатах полного клинического, инструментального, лабораторного и патоморфологического обследования больных [3].

При опросе пациента учитывают частоту и характер стула, наличие в нем примеси крови, длительность типичных симптомов БК, характер болей в животе, наличие эпизодов повышения температуры тела, анемию, симптомы кишечной непроходимости, перианальные осложнения (хронические анальные трещины, рецидивирующие после хирургического лечения, парапроктит, свищи прямой кишки), внекишечные проявления заболевания. При сборе анамнеза стоит обратить внимание на аутоиммунные проявления, связанные и не связанные с активностью воспалительного процесса [4].

*Физикальное обследование:* осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки с целью выявления перианальных признаков БК [4].

Наиболее распространенными и общепринятыми критериями диагностики БК являются макро- и микроскопические признаки заболевания:

- поражение всего пищеварительного тракта от полости рта до анального канала (хроническое гранулематозное поражение слизистой оболочки губ или щек);
- пилородуоденальное поражение, поражение тонкой кишки, хроническое перианальное поражение;
- прерывистый характер поражения;
- трансмуральный характер поражения (язвы-трещины, абсцессы, свищи); фиброз (стриктуры);
- лимфоидная ткань (афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления при гистологическом исследовании);
- муцин (нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки при гистологическом исследовании);
- наличие саркоидной гранулемы при гистологическом исследовании [2].

Согласно данным критериям, диагноз БК считается достоверным при наличии трех любых признаков или при обнаружении саркоидной гранулемы в сочетании с любым другим признаком [2].

*Лабораторное исследование.* В лабораторной диагностике, помимо рутинных исследований и исключения оппортуни-

стических инфекций, акцент делается на определении кальпротектина (маркера повреждения слизистой кишечника) в кале и маркера острой фазы воспаления — С-реактивного белка (СРБ) в крови [3]. При клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз [4].

**Инструментальное исследование.** Основной упор делается на лучевые (КТ, МРТ, УЗИ) методы визуализации и тщательное эндоскопическое обследование [3, 7] с обязательной множественной биопсией не менее 5 участков кишки в зоне поражения [3, 4]. Характерным эндоскопическим признаком БК являются афты (эрозивные дефекты, окруженные узким ободком гиперемизированной слизистой оболочки), отечность подслизистого слоя, отсутствие сосудистого рисунка, глубокие щелевидные трещины, чередование островков сохранившейся слизистой оболочки и глубоких продольных и поперечных линейных язв-трещин, рельеф слизистой оболочки изменяется по типу «булыжной мостовой» [2, 7]. При биопсии обнаруживают характерные гранулематозные инфильтраты (неказеозные гранулемы) в подслизистом слое, которые также могут распространяться интрамурально [7].

Обзорная рентгенография брюшной полости является обязательным инструментальным методом исследования при подозрении на токсический мегаколон, перфорацию кишечника, кишечную обструкцию [2, 4].

При необходимости определения локализации, протяженности, степени активности воспалительного процесса проводят илеоколоноскопию [4].

Компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ) брюшной полости высокоинформативны при выявлении осложнений БК (свищей, абсцессов и пр.) [2, 4].

При подозрении на поражение верхних отделов ЖКТ (при отсутствии участков сужения просвета ЖКТ) и отсутствии признаков воспаления после выполнения МРТ, КТ и УЗИ или при невозможности их проведения рекомендована видеокапсульная эндоскопия [4].

### Лечение болезни Крона

Лечебные мероприятия при БК включают назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение и диетотерапию [4]. Цель лечения БК состоит в замедлении прогрессирования заболевания, профилактике рецидивов воспаления, предотвращении осложнений, индукции ремиссии и ее поддержании [1, 4, 5]. Воздействие возможно на следующие этиопатогенетические звенья БК: противовоспалительное действие, уменьшение антигенной нагрузки, коррекция дефицитных состояний, иммунокоррекция, детоксикация, нормализация биоценоза кишечника, улучшение микроциркуляции, уменьшение психоэмоционального напряжения [6], адекватная медикаментозная терапия, дополненная при необходимости методами хирургической коррекции возникающих осложнений [8].

Общий подход к лечению БК предполагает отказ от курения, безлактозную диету при вторичной непереносимости лактозы, а в случае синдрома мальабсорбции — соответствующую замену других питательных веществ [1].

### Группы лекарственных препаратов в терапии БК

1. Средства для индукции ремиссии: системные (преднизолон и метилпреднизолон) [4, 7] и топические (будесонид) ГКС в комбинации с иммуносупрессорами (азатиоприн (АЗА), меркаптопурин (МП), метотрексат (МТ)), биологические генно-инженерные препараты — моноклональные антитела

к ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб пэгол), моноклональные антитела к ИЛ-12/23 (устекинумаб) и интегрину альфа-4-бета-7, селективно действующие только в ЖКТ (ведолизумаб), а также антибиотики.

2. Средства для поддержания ремиссии (противорецидивные средства) — иммуносупрессоры (АЗА, МП), биологические препараты (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол, устекинумаб и vedoлизумаб).

3. Противовоспалительные препараты (сульфасалазин, месалазин, метронидазол, цiproфлоксацин) [7], препараты для коррекции анемии, белково-электролитных нарушений, профилактики остеопороза (препараты кальция) и др. [4]. Лечение диареи включает введение препаратов, способных связывать желчные кислоты (например, холестирамин) [1].

Несмотря на эффективность в индукции ремиссии, ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии из-за высокого риска развития нежелательных явлений [5]. Наиболее эффективны антитела к фактору некроза опухоли альфа (инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб) [5, 6]. Анализ соотношения эффективности и экономических затрат показывает, что тиопурины имеют наиболее благоприятный профиль в отношении эффективности и затрат. Результаты исследований также свидетельствуют о хорошей переносимости и относительной безопасности использования азатиоприна в комбинации с препаратами 5-АСК для профилактики рецидивов при БК после сегментарной резекции кишечника [8].

Во время острых эпизодов следует рекомендовать больному избегать пищевых волокон и назначать парентеральное питание [1].

Большинству пациентов (примерно 70%) требуется хирургическое вмешательство из-за осложнений в течение 15 лет с момента их появления, причем около половины пациентов будут нуждаться в повторной операции [1, 8]. Показаниями к оперативному вмешательству при БК служат неэффективность консервативной терапии и задержка физического развития [4, 7], а также острые и хронические осложнения, в том числе рак, кишечное кровотечение, фистулы, токсическая дилатация толстой кишки, наружные и внутренние свищи, перфорация [7].

Хирургическая стратегия направлена на применение «экономных» резекций с формированием первичного тонкокишечного или тонко-толстокишечного анастомоза открытым способом. В настоящее время хирургическое вмешательство при БК осуществляется двумя способами: открытым и лапароскопическим. Открытый способ хорошо зарекомендовал себя на протяжении многих лет, незаменим при острых осложнениях БК и при осложнениях, требующих обширного вмешательства.

Данный метод рекомендуется при предшествующих множественных хирургических вмешательствах (более четырех). В то же время лапароскопический метод хорошо показал себя при лечении БК в форме первичного неосложненного илеоколита. При использовании данного метода сокращается время послеоперационного восстановления, уменьшается количество послеоперационных осложнений, достигается лучший косметический эффект и быстрое восстановление функций кишечника [8].

При выявлении стриктуры тонкой и/или толстой кишки с положительным полиморфизмом *NOD2* после первого курса медикаментозной терапии в качестве первого этапа лечения показана резекция пораженного участка кишечника, а не повторный курс консервативной терапии [8].



Для профилактики рецидивов хирургического лечения БК рекомендуется использование комбинированной терапии азатиоприна с пентасой [8].

### Дальнейшее наблюдение и прогноз

В связи с прогрессирующим характером заболевания пациенты с БК должны получать постоянную (пожизненную) терапию и проходить регулярный (пожизненный) мониторинг активности заболевания. Контролировать его активность позволяют не только инструментальные, но и лабораторные методы анализа маркеров воспаления, в первую очередь уровня фекального кальпротектина, концентрация которого в стуле коррелирует со степенью язвенного поражения ЖКТ [4]. БК связана со значительно повышенным риском колоректальной карциномы и/или частыми рецидивами заболевания, поэтому очень важно тщательное наблюдение с регулярной эндоскопией [1].

Среди осложнений болезни Крона выделяют кишечное кровотечение, перфорацию кишки и токсическую дилатацию ободочной кишки [4], кишечную непроходимость, являющуюся патогномоничным признаком данного заболевания, стриктуры кишечника, внутренние или наружные кишечные свищи и неоплазию [4]. Осложнениями БК могут стать жировая дистрофия печени, прямокишечные свищи, абсцессы параректальной клетчатки [14].

Ряд авторов отмечает, что у 29,6% пациентов после первой атаки наблюдалось безрецидивное течение заболевания с очень низкой активностью на фоне традиционной терапии [8]. Хотя после оперативного лечения у части пациентов болезнь может длительное время не рецидивировать, частота гистологических, эндоскопических и клинических рецидивов остается чрезвычайно высокой. Так, для пациентов с БК, перенесших самую распространенную операцию — резекцию илеоцекального отдела кишечника, частота эндоскопических рецидивов через 1 и 3 года после операции составляла 73% и 85% соответственно [5–8], при этом риск клинического рецидива оценивался как 20–25% в год. К факторам, достоверно повышающим риск послеоперационного рецидива, относятся курение, две и более резекции кишки в анамнезе, протяженные резекции тонкой кишки в анамнезе (> 50 см), перианальные поражения, пенетрирующий фенотип [4]. Согласно последним исследованиям, гистологический рецидив БК может возникнуть уже в течение одного года после резекции пораженного участка кишечника у 70–90% пациентов [8].

### Описание клинического случая

В марте 2021 г. мы наблюдали новый случай БК с генерализованным поражением ЖКТ.

Пациентка К., 31 год, поступила в ГЭО ОКБ № 1 11.03.2021 с жалобами на боли по ходу пищевода во время приема пищи, а также в эпигастриальной области, по ходу кишечника, боли в различных суставах, боли в нижних конечностях при ходьбе, отеки голеней и стоп, высыпания на нижних конечностях по типу геморрагической сыпи, стул мягкой консистенции до 3 раз в сутки, в настоящее время без патологических примесей.

Из анамнеза известно, что больной себя считает в течение месяца, когда отметила появление отека и гиперемии в области ягодиц, отмечала повышение температуры тела ежедневно вечером до 38 °С. В поликлинике по месту жительства ставился диагноз парапроктита, проводилось консервативное лечение. Со слов пациентки, ранее проблем со стороны ЖКТ не было.

Три недели назад очаг парапроктита прорвался в кишечник, сформировался параректальный свищ, отмечала также дальнейшее повышение температуры тела. Также в этот период стала отмечать боли в эпигастрии и грудной клетке во время приема пищи. Обращалась в один из городских стационаров Волгограда 02.03.2021, даны были рекомендации в виде проведения амбулаторно эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и фиброколоноскопии (ФКС), в госпитализации не нуждалась. 05.03.2021 обследовалась в частной клинике: выполнена ФГДС, выявлены язвы пищевода больших размеров с угрозой перфорации, направлена в приемный покой ГБУЗ ВОКБ № 1.

Обследована в условиях приемного покоя 05.03.2021, выполнено УЗИ органов брюшной полости (ОБП) — петли кишечника пневматизированы, не расширены, стенка нисходящего отдела толстого кишечника утолщена на всем протяжении до 0,6 см, дифференциация на слои сохранена, свободная жидкость в правой подвздошной области до 1,5 см, признаки хронического холецистита, в полости желчного пузыря большое количество гиперэхогенной взвеси.

В лабораторных анализах лейкоцитоз —  $15,7 \times 10^3$  в 1 мкл, сдвиг палочкоядерных нейтрофилов влево — 22%, лимфоциты — 8%, СОЭ — 35 мм в час. На ЭГДС-картине от 05.03.21 в частной клинике — множественные глубокие язвы пищевода. Взята биопсия — малигнизация? Риск перфорации пищевода. Сепсис?

Заключение биопсии: хронический эзофагит, дисплазия тяжелой степени, рекомендовано повторить биопсию в динамике. Эритематозная гастропатия, эритематозная дуоденития.

Сделана также КТ органов грудной клетки (ОГК) — без патологии.

Госпитализирована в отделение торакальной хирургии, выписана 10.03.2021 с незначительным улучшением, хирургическая патология исключена. Затем самостоятельно обратилась в ГЭО ГБУЗ ВОКБ № 1. Принимала де-нол по 2 таблетки × 2 раза в день, полисорб 1 раз в день, сульфасалазин 1,0 × 3 раза в день по назначению гастроэнтеролога с некоторым улучшением самочувствия.

Данные объективного исследования: настоящее состояние — относительно удовлетворительное. Положение активное, сознание ясное, в пространстве ориентирована. Питание пониженное. Телосложение астеническое.

Кожа и видимые слизистые обычной окраски, на нижних конечностях петехиально-пятнистая сыпь и геморрагии.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система: тоны сердца ясные, чистые, ритм правильный.

Пищеварительная система: язык по бокам обложен «грязным» налетом; живот умеренно болезнен в эпигастриальной области, в низу живота. Селезенка не пальпируется, печень пальпируется по краю реберной дуги.

Поколачивание по пояснице безболезненное.

Периферических отеков нет.

Стул мягкой консистенции до 3 раз в сутки, без патологических примесей.

Мочеиспускание регулярное.

Периферические лимфоузлы не увеличены.

### Данные лабораторно-инструментального исследования

ЭГДС (частная клиника) от 05.03.2021. Пищевод свободно проходим, не изменен, стенки истонченные. Слизистая атрофична. С 22 см от краев и дистальнее определяется множество глубоких язвенных дефектов диаметром до 5 см с неровны-

ми, нечеткими краями, некротическим дном, в центре язвы на 30 см от резцов определяется мышечный слой. Z-образная линия на 37 см от резцов. Кардия смыкается неполностью.

Желудок правильной формы и размеров. Просвет не изменен. В просвете умеренное количество слизи и жидкости. Рельеф складок и слизистой не изменен. Слизистая во всех отделах розовая, блестящая, очагово гиперемирована в центральном отделе. Перистальтика обычная, симметричная, прослеживается во всех направлениях.

Привратник круглой формы, свободно проходим, на момент исследования рефлюкса желчи нет.

Просвет луковицы 12-перстной кишки не деформирован. Слизистая луковицы и постбульбарного отдела умеренно гиперемирована, отечная, рыхлая с выраженными признаками лимфостазы.

Тест на *Helicobacter pylori* выполнен.

Эндоскопические признаки: множественные язвы пищевода. Малигнизация? Риск перфорации пищевода. Сепсис? Эритематозная гастропатия. Эритематозная дуоденопатия. Косвенные признаки панкреатита.

ЭГДС от 12.03.2021 (ГБУЗ ОКБ № 1, на фоне курса лечения): пищевод свободно проходим. Просвет свободно расправляется воздухом. Слизистая очагово гиперемирована, в средней и нижней трети пищевода имеются эрозивно-язвенные дефекты округлой формы по 0,8 см и линейной формы  $1,2 \times 0,6$  см с неровными краями, дно покрыто фибрином, края подрыты. Выполнена биопсия 3 кус. Кардия смыкается. Зубчатая линия на 38 см от резцов. В желудке умеренное количество слизи и жидкости, рельеф складок сохранен. Слизистая желудка диффузно умеренно гиперемирована. Перистальтика поверхностная, равномерная. Привратник проходим. Луковица 12-перстной кишки не деформирована, несколько сужена (за счет отека? сдавления извне?), медленно расправляется воздухом. Слизистая ее отечная (больше в бульбодуоденальном переходе), очагово гиперемирована. В постбульбарном отделе — без особенностей.

Заключение: эндоскопические признаки эрозивно-язвенного эзофагита (болезнь Крона?). Биопсия. Эндоскопические признаки поверхностного гастрита, а также поверхностного бульбита.

ЭГДС от 31.03.2021 (ГБУЗ ОКБ № 1, после прохождения курса лечения): пищевод свободно проходим. Просвет свободно расправляется воздухом. Слизистая пищевода очагово гиперемирована. Отмечается рубцевание ранее видимых эрозивно-язвенных дефектов с образованием белесых рубцов, несколько стягивающих слизистую. Кардия смыкается. Зубчатая линия на 38 см от резцов.

В желудке умеренное количество слизи и жидкости, окрашенной желчью. Рельеф складок слизистой желудка сохранен, она диффузно умеренно гиперемирована. В антральном отделе по задней стенке имеется округлый участок эрозированной слизистой оболочки размером  $2,0 \times 2,0$  см. Эрозии поверхностные, имеют тенденцию к слиянию, покрыты фибрином, контактно кровоточат. Выполнена биопсия 2 кус. Перистальтика поверхностная, равномерная. Привратник проходим. Луковица 12-перстной кишки деформирована, слизистая ее умеренно отечна, гиперемирована. В постбульбарном отделе без особенностей.

Заключение: эндоскопические признаки поверхностного эзофагита, поверхностного гастрита, очагово-эрозивного гастрита (биопсия), поверхностного бульбита. Дуоденогастральный рефлюкс.

*Исследование биопсийного (операционного) материала от 05.03.2021*

Материал представлен мелкими разрозненными фрагментами многослойного плоского неороговевающего эпителия, местами — без подлежащей ткани, местами — с незначительными участками подлежащей ткани с диффузной мононуклеарной инфильтрацией и очаговой интраэпителиальной неоплазией (дисплазией) тяжелой степени.

Заключение: в присланном объеме хронический эзофагит, дисплазия тяжелой степени. Рекомендовано повторить биопсию.

*Исследование биопсийного (операционного) материала от 12.03.2021 (взятого при ЭГДС)*

В препаратах пласты гипертрофированного плоского эпителия с интраэпителиальными лейкоцитами, в наиболее крупном фрагменте отмечается зона эрозирования эпителия, с лейкоцитарным детритом, крипт-абсцессами, в подлежащей субэпителиальной строме полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация, грануляционная ткань и геморрагии.

Заключение: гистокартин эрозивного эзофагита. Данная морфологическая картина не исключает болезнь Крона в активной стадии.

*Исследование биопсийного (операционного) материала от 22.03.2021 (взятого при ФКС)*

В препаратах слизистая оболочка толстой кишки с приблизительно одинаковой морфологической картиной во всех биоптатах определяется сохраненный покровный и железистый эпителий, густой воспалительный лимфоплазмочитарный инфильтрат с примесью эозинофилов, нейтрофильных лейкоцитов с распространением на подслизистую основу, усилением плотности инфильтрата в дистальных отделах, на границе слизистой и подслизистой основы есть небольшой участок скопления лимфоцитов, плазматических (местами напоминающих многоядерные) и эпителиоидных клеток, пытающихся образовать «завихрение» (возможно образование гранулемы), по краям участки деформированы, но формирующих «щелевидную» язву, расположенную в слизистой оболочке.

Очень мелкий отечный фрагмент слизистой толстой кишки, с сохраненным покровным и железистым эпителием, скудный воспалительный лимфоплазмочитарный инфильтрат с примесью эозинофилов, нейтрофильных лейкоцитов в пределах собственной пластинки слизистой и нитевидный склероз.

Заключение. Данная морфологическая картина наиболее характерна для болезни Крона (с тотальным поражением пищевода, желудка и толстой кишки).

#### *Данные лабораторного исследования*

Биохимический анализ крови (БАК) от 12.03.2021: мочевины — 2,1 ммоль/л, железо — 8,5 ммоль/л, СРБ — 76,18 мг/л, общий белок сыворотки 58,7 г/л, альбумин сыворотки — 34,9 г/л.

БАК от 19.03.2021: СРБ — 18,23 мг/л (значительное снижение на фоне лечения), другие ранее измененные показатели пришли к норме.

Общий анализ крови (ОАК) от 11.03.21: HGB — 118 г/л, RBC —  $4,84 \times 10^3$  в 1 мкл, MCV — 77,5 фл, MCH — 26,6 пг, PLT —  $449 \times 10^3$  в 1 мкл, MPV — 7 фл, нейтрофилы палочкоядерные — 12%, моноциты — 11%, СОЭ — 31 мм/час, другие исследованные показатели — без отклонений от нормы.

Клинический анализ крови от 22.03.2021 без отклонений от нормы.

Обоснование диагноза: болезнь Крона с генерализованным поражением ЖКТ, выявленная с высокой степенью активности, с внекишечными осложнениями, прежде всего

в виде узловой эритемы, состоявшимся парапроктитом, свищами толстой кишки, полиартралгиями, язвами пищевода, желудка, толстой кишки. Синдром избыточного бактериального роста. Синдром мальабсорбции. Безбелковые отеки. Хронический холецистит с нарушением реологических свойств желчи.

Диагноз болезни Крона установлен в первую очередь на основании данных биопсии толстой кишки.

Проводимое лечение: платифиллин (0,2%) — подкожно 2 раза в день, омепразол — 40 мг в/в 2 раза в день, метронидазол — 100 мг внутривенно 2 раза в день, ципрофлоксацин — 100 мг внутривенно 2 раза в день, курсом 7-10 дней, сульфасалазин — 2 таблетки (1,0) 3 раза в день (принимает по настоящее время), находится под наблюдением гастроэнтеролога амбулаторно.

Явное улучшение клинической картины наблюдалось по данным ЭГДС от 31.03.2021 в динамике в связи со снижением уровня СРБ в биохимическом анализе крови и нормализации других лабораторных показателей на фоне курса проводимой терапии.

Таким образом, современное течение БК может предполагать генерализованное поражение всего ЖКТ, решающим является изучение материалов биопсии из пораженных органов и тканей, неплохой патогенетический эффект оказывают производные 5-аминосалициловой кислоты, в частности, сульфасалазин в дозе 3 г в сутки внутрь. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Bohun N. Yu., Kushnir I. E., Chernyak A. M., Belal S. A clinical case of Crohn's disease // Journal of V. N. Karazin' KhNU. 2018; 35: 84-88.
2. Архипова М. В. Особенности этиологии болезни Крона, клинико-морфологическая оценка // Известия российской военно-медицинской академии. 2019; 1 (S1): 18-21.  
[Arkhipova M. V. Features of the etiology of Crohn's disease, clinical and morphological assessment // Izvestiya rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii. 2019; 1 (S1): 18-21.]
3. Бабаева Г. Г., Бабаев З. М. Новый подход к оценке клинического состояния больных с язвенным колитом и болезнью Крона // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 2 (162): 19-23. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-19-23.  
[Babayeva G. G., Babayev Z. M. A new approach to assessing the clinical state of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2019; 2 (162): 19-23. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-19-23]
4. Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Абдулганиева Д. И., Абдулхаков Р. А., Алексеева О. П., Алексеенко С. А., Ачкасов С. И., Багненко С. Ф., Бакулин И. Г., Барановский А. Ю., Барышева О. Ю., Белоусова Е. А., Болихов К. В., Валуyskikh Е. Ю., Ваданян А. В., Веселов А. В., Веселов В. В., Головенко О. В., Губонина И. В., Жигалова Т. Н., Карпукхин О. Ю., Кашников В. Н., Кизова Е. А., Князев О. В., Костенко Н. В., Куловская Д. П., Куляпин А. В., Лахин А. В., Макачук П. А., Москалев А. И., Нанаева Б. А., Низов А. А., Никитина Н. В., Николаева Н. Н., Никулина И. В., Одинцова А. Х., Осипенко М. Ф., Павленко В. В., Парфенов А. И., Полуэктова Е. А., Румянцев В. Г., Светлова И. О., Ситкин С. И., Тарасова Л. В., Ткачев А. В., Успенская Ю. Б., Фролов С. А., Хлынова О. В., Чашкова Е. Ю., Шапина М. В., Шифрин О. С., Шкурко Т. В., Щукина.

Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект) // Колопроктология. 2020; 19 (72): 8-38.  
DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38.

[Ivashkin V. T., Shelygin Yu. A., Abdulganiyeva D. I., Abdulkhakov R. A., Alekseyeva O. P., Alekseyenko S. A., Achkasov S. I., Bagnenko S. F., Bakulin I. G., Baranovskiy A. Yu., Barysheva O. Yu., Belousova Ye. A., Bolikhov K. V., Valuysskikh Ye. Yu., Vardanyan A. V., Veselov A. V., Veselov V. V., Golovenko O. V., Gubonina I. V., Zhigalova T. N., Karpukhin O. Yu., Kashnikov V. N., Kizova Ye. A., Knyazev O. V., Kostenko N. V., Kulovskaya D. P., Kulyapin A. V., Lakhin A. V., Makarchuk P. A., Moskaev A. I., Nanaeva B. A., Nizov A. A., Nikitina N. V., Nikolayeva N. N., Nikulina I. V., Odintsova A. Kh., Osipenko M. F., Pavlenko V. V., Parfenov A. I., Poluektova Ye. A., Rumyantsev V. G., Svetlova I. O., Sitkin S. I., Tarasova L. V., Tkachev A. V., Uspenskaya Yu. B., Frolov S. A., Khlynova O. V., Chashkova Ye. Yu., Shapina M. V., Shifrin O. S., Shkurko T. V., Shchukina. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults (draft) // Koloproktologiya. 2020; 19 (72): 8-38. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38.]

5. Мамиева З. А., Полуэктова Е. А., Шифрин О. С. Новые возможности терапии болезни Крона // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29 (5): 13-20.  
<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-13-20>.  
[Mamiyeva Z. A., Poluektova Ye. A., Shifrin O. S. New possibilities of Crohn's disease therapy // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019; 29 (5): 13-20. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-13-20>.]
6. Манасян Н. Ю. Болезнь Крона // Смоленский медицинский альманах. 2019; 1: 196-199.  
[Manasyan N. Yu. Crohn's disease // Smolenskiy meditsinskiy al'manakh. 2019; 1: 196-199.]
7. Неганова О. А., Стяжкина С. Н., Николаева В. Н., Мурадова Д. М. Болезнь Крона: «яблоко раздора» врачей // Аллея науки. 2019; 1 (4): 90-93.  
[Neganova O. A., Styazhkina S. N., Nikolayeva V. N., Muradova D. M. Crohn's disease: the «bone of contention» of doctors // Alleya nauki. 2019; 1 (4): 90-93.]
8. Першко А. М., Гриневич В. Б., Соловьев И. А., Курило Д. П. Современные стратегии терапевтического и хирургического лечения болезни Крона // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 4 (176): 89-95. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-89-95.  
[Perskho A. M., Grinevich V. B., Solov'yev I. A., Kurilo D. P. Modern strategies for therapeutic and surgical treatment of Crohn's disease // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; 4 (176): 89-95. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-89-95.]
9. Рыбачков В. В., Тевяшов А. В., Маканов О. А., Березняк Н. В. Клинические аспекты болезни Крона // Московский хирургический журнал. 2018; 3 (61): 18-19.  
[Rybachkov V. V., Tevyashov A. V., Makanov O. A., Bereznyak N. V. Clinical aspects of Crohn's disease // Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal. 2018; 3 (61): 18-19.]
10. Скворцов В. В., Горбач А. Н. Диагностика и лечение болезни Крона // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2019; 2 (1): 64-68.  
[Skvortsov V. V., Gorbach A. N. Diagnostics and treatment of Crohn's disease // Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya. 2019; 2 (1): 64-68.]
11. Стяжкина С. Н., Канбекова О. Г., Лёзина А. С. Этиологические и патогенетические аспекты болезни Крона и язвенного колита // Авиценна, 2018; 18: 36-38.  
[Styazhkina S. N., Kanbekova O. G., Lozina A. S. Etiological and pathogenetic aspects of Crohn's disease and ulcerative colitis // Avitsenna, 2018; 18: 36-38.]
12. Стяжкина С. Н., Климентов М. Н., Неганова О. А., Абасова А. Д., Бакирова Л. Р., Ефремова Д. С. Неспецифический язвенный колит



и болезнь Крона. Их дифференциальная диагностика, морфологическая картина и анализ распространенности среди заболеваний кишечника // Столица науки. 2020; 18 (1): 28-39.

[Styazhkina S. N., Klimentov M. N., Neganova O. A., Abasova A. D., Bakirova L. R., Yefremova D. S. Ulcerative colitis and Crohn's disease. Their differential diagnosis, morphological picture and analysis of the prevalence among intestinal diseases // Stolitsa nauki. 2020; 18 (1): 28-39.]

13. Стяжкина С. Н., Мацак Н. Л., Коробейников М. С. Особенности клинического течения, осложнения и факторы риска болезни Крона // Аллея науки. 2018; 8 (24): 117-120.

[Styazhkina S. N., Matsak N. L., Korobeynikov M. S. Features of the clinical course, complications and risk factors for Crohn's disease // Alleya nauki. 2018; 8 (24): 117-120.]

14. Стяжкина С. Н., Мацак Н. Л., Коробейников Н. Л. Клинические особенности течения, осложнения, сопутствующие заболевания и факторы прогноза болезни Крона // Синергия наук. 2018; 27: 736-740.

[Styazhkina S. N., Matsak N. L., Korobeynikov N. L. Clinical features of the course, complications, concomitant diseases and prognosis factors for Crohn's disease // Sinergiya nauk. 2018; 27: 736-740.]

15. Стяжкина С. Н., Муллахметова А. А., Падерина А. С. Клинический случай диагностики и лечения болезни Крона // Дневник науки. 2020; 4 (40): 1-13.

[Styazhkina S. N., Mullakhmetova A. A., Paderina A. S. Clinical case of diagnosis and treatment of Crohn's disease // Dnevnik nauki. 2020; 4 (40): 1-13.]

#### Сведения об авторах:

**Стаценко Игорь Юрьевич**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, 1; statsenkoig@yandex.ru

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

**Кирина Марина Анатольевна**, гастроэнтеролог высшей категории, заведующая Государственным бюджетным учреждением здравоохранения Волгоградская областная клиническая больница № 1; 400081, Волгоград, ул. Ангарская, 13; 2titan@bk.ru

#### Information about the authors:

**Igor Yu. Statsenko, MD**, Associate Professor of the Department of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; statsenkoig@yandex.ru

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

**Marina A. Kirina**, gastroenterologist of the highest category, head of the State Budgetary Healthcare Institution Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1; 13 Angarskaya str., Volgograd, 400081, Russia; 2titan@bk.ru

Поступила/Received 03.09.2021

Принята в печать/Accepted 23.12.2022



## МУКОФАЛЬК®

Уникальный лекарственный препарат растительного происхождения

- **Препарат мягких пищевых волокон для лечения запора, в том числе при синдроме раздраженного кишечника**
- **Улучшает переносимость диеты при избыточной массе тела и снижает уровень холестерина**
- **Нормализует микрофлору кишечника**



Реклама



Представительство компании «Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия  
Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 4, 5  
+7 (495) 933-99-04  
info@drfalkpharma.net

## Особенности клиники, диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника у лиц пожилого возраста

Л. В. Тарасова, ORCID: 0000-0003-1496-0689, [tlarisagast18@mail.ru](mailto:tlarisagast18@mail.ru)

Н. Ю. Кучерова, [nadezda\\_kan@mail.ru](mailto:nadezda_kan@mail.ru)

Т. Е. Степашина, [stepashina.t@mail.ru](mailto:stepashina.t@mail.ru)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова; 428015, Россия, Чебоксары, Московский просп., 45

**Резюме.** В настоящее время отмечен рост случаев воспалительных заболеваний кишечника с поздним дебютом у пожилых пациентов, что делает актуальным необходимость изучения особенностей патогенеза, клиники, диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника у представителей данной возрастной группы. До 35% случаев воспалительных заболеваний кишечника впервые диагностируются у пациентов старше 60 лет. У данной категории больных чаще других наблюдаются маломанифестные формы воспалительных заболеваний кишечника с более частым возникновением внекишечных проявлений. Генетика вносит меньший вклад в патогенез воспалительных заболеваний кишечника, а возрастные изменения (дисбактериоз, нарушение барьерной функции кишечника, дисрегуляция иммунной системы и механизмов регенерации) играют более значимую роль. В пожилом возрасте чаще встречается язвенный колит. Превалируют малосимптомные формы с относительно стабильным течением. При лечении пациентов пожилого возраста следует учитывать развитие гериатрических синдромов, мультиморбидности, полипрагмазии. Особое внимание следует уделять безопасности терапии с сохранением максимальной приверженности лечению. Следует избегать необдуманного назначения глюкокортикостероидов, а при наличии показаний чаще прибегать к стероидсберегающим схемам, особенно с применением препаратов 5-аминосалициловой кислоты. Среди этой группы выраженным клиническим преимуществом при минимальной частоте побочных эффектов обладает пролонгированная форма месалазина в виде микрогранул с полупроницаемой мембраной из этилцеллюлозы. При индукции ремиссии у пациентов пожилого возраста с легким или умеренно активным язвенным колитом может быть рассмотрено использование топических глюкокортикостероидов. Преимущества продолжения терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты на фоне применения генно-инженерных биологических препаратов и тиопуринов требуют дальнейшего осмысления. Риск оперативного лечения у пожилых пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника сопоставим с таковым при дебюте данной патологии в молодом возрасте и не приводит к повышению хирургической заболеваемости или смертности по сравнению с более молодой когортой в отсроченном послеоперационном периоде. **Ключевые слова:** особенности воспалительных заболеваний кишечника у лиц пожилого возраста, язвенный колит, болезнь Крона, лечение воспалительных заболеваний кишечника, гериатрия.

**Для цитирования:** Тарасова Л. В., Кучерова Н. Ю., Степашина Т. Е. Особенности клиники, диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника у лиц пожилого возраста // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 32-38. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.005

## Features of symptoms, diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases in elderly patients

Larisa V. Tarasova, ORCID: 0000-0003-1496-0689, [tlarisagast18@mail.ru](mailto:tlarisagast18@mail.ru)

Nadezhda Yu. Kucheroval, [nadezda\\_kan@mail.ru](mailto:nadezda_kan@mail.ru)

Tatyana E. Stepashina, [stepashina.t@mail.ru](mailto:stepashina.t@mail.ru)

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. N. Ulyanov Chuvash State University; 45 Moskovsky Ave., Cheboksary, 428015, Russia

**Abstract.** Currently, there has been an increase in cases of inflammatory bowel disease with a late onset in elderly patients, which makes it urgent to study the pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease in this age group. Up to 35% of inflammatory bowel disease cases are first diagnosed in patients over 60 years of age. In this category of patients low-manifest forms of inflammatory bowel disease are observed more often than others with a more frequent occurrence of extraintestinal manifestations.

Genetics contribute less to the pathogenesis of inflammatory bowel disease and age-related changes (dysbacteriosis, impaired intestinal barrier function, dysregulation of the immune system and regeneration mechanisms) play a more significant role. Ulcerative colitis is more common in older adults. Asymptomatic forms prevail with a relatively stable course. When treating elderly patients the development of geriatric syndromes, multimorbidity, polypharmacy should be taken into account. Particular attention should be paid to the safety of therapy, while maintaining maximum adherence to treatment. Careless prescribing of glucocorticosteroids should be avoided, and if indicated, more often resort to steroid-sparing regimens, especially with the use of 5-aminosalicylic acid preparations, should be used. A prolonged form of mesalazine in the form of microgranules with a semipermeable membrane of ethyl cellulose has a pronounced clinical advantage with a minimal frequency of side effects among this group. When inducing remission in elderly patients with mild to moderate active ulcerative colitis topical glucocorticosteroids may be considered. The advantages of continuing therapy with 5-aminosalicylic acid preparations against the background of the use of genetically engineered biological preparations, thiopurines require further reflection. The risk of surgery in older patients with inflammatory bowel disease is comparable to that of inflammatory bowel disease onset at a young age and does not result in increased surgical morbidity or mortality compared with a younger cohort in the delayed postoperative period. **Keywords:** features of inflammatory bowel diseases in elderly patients, ulcerative colitis, Crohn's disease, treatment of inflammatory bowel, geriatrics.

**For citation:** Tarasova L. V., Kucheroва N. Yu., Stepashina T. E. Features of symptoms, diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases in elderly patients // *Lechaschi Vrach. 2023; 2 (26): 32-38. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.005*

**П**роцесс оказания медицинской помощи населению всегда неразрывно связан с социально-экономической ситуацией как конкретного региона, так и государства в целом. Демографические характеристики общества здесь играют немаловажную роль, ведь возрастной состав населения оказывает существенное влияние на распространенность заболеваний, успешность и экономическую эффективность лечения. Коэффициент естественного прироста населения в мире в середине XX века составлял 19,7 на 1000 человек, в 2021 г. — всего 8,4 на 1000 человек. Убыль естественного прироста неизбежно сопровождается качественным изменением состава населения, происходит стабилизация численности детского населения, снижается количество трудоспособных и, напротив, увеличивается число пожилых граждан. К 2050 г. ожидается удвоение численности лиц пожилого возраста. Сложившаяся демографическая ситуация требует переосмысления приоритетов при планировании стратегии оказания медицинской помощи населению, обуславливает необходимость развития гериатрической службы в целом и совершенствования навыков ведения пациентов пожилого возраста у врачей всех специальностей, в частности гастроэнтерологов. По мнению ряда зарубежных авторов, ожидается увеличение случаев развития у возрастных пациентов воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) наряду с низкой смертностью пожилых пациентов с ВЗК [1]. К 2025 г. гастроэнтерологи будут озабочены стареющей популяцией пациентов с ВЗК, страдающих сложными сопутствующими заболеваниями [2].

Примерно 10-35% случаев ВЗК впервые диагностируются у пациентов старше 60 лет (из них у 65% — в возрасте 60-70 лет, 25% — 70-80 лет, 10% — старше 80 лет) [3]. Верификация ВЗК у пожилых занимает значительно больше времени. В среднем от появления первых симптомов и обращения за медицинской помощью до постановки диагноза у людей старше 60 лет проходит 6,4 года (против 2,4 года у тех, кто моложе 60 лет).

Первоначально верный диагноз верифицируется только у 51% пациентов, что обусловлено в первую очередь возрастными особенностями данной группы больных:

- нежелание обращаться к врачу;

- затрудненный доступ к специализированной медицинской помощи;
- когнитивные нарушения;
- ограниченная подвижность;
- противопоказания к инвазивным методам обследования и подготовке с использованием слабительных.

Наличие иных заболеваний, проявления которых сходны с ВЗК и также могут встречаться у пожилых пациентов (дисбактериоз кишечника, солитарная язва прямой кишки, гастропатия, вызванная применением нестероидных противовоспалительных препаратов, микроскопический колит, антибиотикоассоциированная диарея), затрудняет диагностику ВЗК [4]. При поздней манифестации данной патологии особенно важна онкологическая настороженность, обуславливающая необходимость безотлагательного скрининга карциномы толстой кишки [4]. Сложности диагностики ВЗК у пожилых обуславливают и особенности внекишечных проявлений заболевания, которые отвлекают от основных симптомов и хуже соотносимы с ними. Внекишечные проявления ВЗК, такие как васкулиты, кожные проявления и поражения слизистой оболочки (СО; узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит), поражения глаз (иридоциклит, увеит, ирит, эписклерит, кератит), патология суставов (периферическая или аксиальная артропатия, анкилозирующий спондилит и сакроилеит), у больных старшего возраста диагностируются значительно чаще — в 85,7% случаев по сравнению с 42,5% у пациентов моложе 60 лет. Особого внимания здесь заслуживает патология суставов, которая у пожилых обнаруживается почти в 2,5 раза чаще, чем у людей моложе 60 лет (в 64% и 24% случаев соответственно). У больных молодого и среднего возраста заподозрить и установить патогенетическую связь поражения суставов с основным заболеванием не представляет особых трудностей, а у пациентов старшего возраста, страдавших в течение многих лет ортопедическими и ревматическими заболеваниями, обнаружить связь их обострения с развитием ВЗК в большинстве случаев не представляется возможным [5].

Клиническое течение ВЗК у пожилых также имеет свои особенности. По сравнению с более молодыми пациентами



с ВЗК генетика вносит меньший вклад в патогенез заболевания у пожилых, а возрастные изменения (дисбактериоз, нарушение барьерной функции кишечника, дисрегуляция иммунной системы и механизмов регенерации) играют более значительную роль. Инволютивные процессы в кишечнике запускаются значительно раньше, чем наступает период биологической старости человека. Уже в возрасте 40–50 лет в пищеварительной системе начинаются функциональные изменения, адаптирующие желудочно-кишечный тракт к меняющимся условиям жизнедеятельности организма. Со временем происходит значительное снижение двигательной функции кишечника, развивается атрофия его гладкомышечной мускулатуры.

Особенно выраженные изменения происходят, если человек ведет малоподвижный образ жизни, неправильно питается, испытывает дефицит пищевых волокон, а это в немалой степени относится практически к каждому пожилому пациенту. В результате снижается перистальтическая активность кишечника, что неизбежно нарушает механизмы нормального функционирования кишечной микробиоты, которая при старении организма и так претерпевает существенные изменения. Для микробиоты пожилых людей характерна более низкая доля полезных бактерий (лактобацилл), в то время как доля вредных бактерий (*Turicibacter*, *Parasutterella*) значительно выше, чем у молодых [6]. С возрастом ухудшается и кровоснабжение кишечника, что вызывает гипоксию тканей. Особенно чувствителен к гипоксии толстый кишечник, который имеет меньшее кровоснабжение, чем тонкий.

Важным дополнительным фактором, усиливающим ишемию тканей у пожилых, является хронический запор. Ухудшается способность СО кишечника к регенерации, которая у данной категории пациентов в среднем происходит в 1,5 раза медленнее. Меняется архитектура СО, уменьшается количество белков плотных контактов, обеспечивающих ее оптимальную проницаемость. Экспрессия белков Е-кадгерина и окклюдина в ткани толстой кишки у пожилых здоровых людей значительно ниже, чем у молодых здоровых людей. При старении происходит снижение числа нативных Т-лимфоцитов и функции Т-клеток памяти, что в совокупности с другими инволютивными сдвигами способствует развитию различных аутоиммунных заболеваний, включая ВЗК [7]. У гериатрических пациентов язвенный колит (ЯК) развивается чаще, чем болезнь Крона (БК). При развитии ЯК у пациентов старше 60 лет чаще встречаются проктит и левосторонний колит [3]. По результатам французского эпидемиологического исследования EPIMAD ЯК у гериатрических больных: в 45% случаев обнаруживается левосторонний колит, в 29% — проктит, в 26% — тотальный колит. Локализация заболевания чаще стабильная, лишь в 16% случаев наблюдалось проксимальное распространение воспаления в толстой кишке [8].

В клинике ЯК у гериатрических больных диарея встречается реже, чем в группе лиц молодого возраста (40,8% против 51,6%), кишечное кровотечение (умеренное, вкрапление в кале) встречается не часто — в 34,9%, тенезмы выявляются значительно реже, чем в группе лиц молодого возраста (13,8% против 31,8%) [5]. У пожилых больных при ЯК реже выявляют диарею, абдоминальную боль, снижение массы тела, наряду с более частым развитием запора и субфебрильной лихорадки.

БК у пожилых пациентов характеризуется преимущественной локализацией в ободочной кишке и неосложненным течением [3]. При развитии БК у пожилых чаще встречается воспалительная форма (82,4%), а тонизирующая и пенетрирующая — значительно реже (14,7% и 2,9% соответственно) [5]. По объему поражения преобладает БК в виде колита, илеита и илеоколита (75%, 17,6% и 7,4% соответственно), иных локализаций БК не выявлено [5]. По результатам исследования ESCAPE при дебюте БК у гериатрических больных также чаще встречались запоры (31% против 12%) при несколько меньшей частоте диареи (40,8% против 51,6%) по сравнению с более молодыми людьми, боль также встречается редко (19,1%).

### Особенности лечения ВЗК у пожилых пациентов

Если ВЗК диагностировано у пожилого пациента, приступая к лечению, нельзя упускать из виду, что данный человек имеет существенные особенности, которые стоит учитывать, принимая решение о выборе лекарственной терапии (ЛТ). Схемы, сходу назначаемые пациенту более молодого возраста, здесь не только могут оказаться менее эффективными, но и вызвать больше побочных эффектов, вплоть до фатальных. Для пожилых пациентов характерно развитие таких важных гериатрических синдромов, как старческая астения, саркопения, снижение физического функционирования и частые падения, когнитивные нарушения, депрессия, мальнутриция, социальная изоляция, мультиморбидность, полипрагмазия. Последние два фактора имеют особенно большое значение, поскольку современный пожилой пациент отличается обилием коморбидной и полиморбидной патологии.

Очень часто при постановке диагноза ВЗК у людей старше 60 лет уже имеется целый букет таких серьезных заболеваний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких и т. д. У пожилых выше риск серьезных побочных эффектов ВЗК и его лечения, включая синдром саркопии [4]. ВЗК относится к прогрессирующим заболеваниям. Большинство пациентов с этим диагнозом испытывают обострения болезни, при этом почти у 20–25% пациентов отмечается ее хроническое непрерывное течение [2].

Правильно и своевременно выбранная стратегия ЛТ может замедлить прогрессирование. Если же эффективная терапия откладывается до развития выраженных проявлений среднетяжелого и тяжелого ВЗК, окно возможностей, в пределах которого достигим успешный контроль ремиссии, у многих пациентов уже бывает упущено [9].

Цели терапии ВЗК согласно новым клиническим рекомендациям соответствуют стратегии лечения до достижения цели (treat to target). Целью терапии ЯК и БК являются достижение и поддержание бесстероидной ремиссии, профилактика осложнений, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса — своевременное назначение хирургического лечения [10, 11]. При выборе схемы медикаментозной терапии пожилого пациента следует также учитывать такие важные моменты, как повышение качества жизни, которое достигается эффективным купированием симптомов, заживлением СО, снижением риска осложнений; длительное поддержание

бесстероидной ремиссии с сохранением высокой приверженности лечению (отсутствие зависимости клинического эффекта препарата от уровня рН, минимизация побочных эффектов, низкая кратность приема препаратов с учетом возраста, использование местных форм). Терапевтические подходы в пожилом возрасте должны соответствовать принципу «начинай с малого — иди медленно» [3].

Несмотря на существенные особенности пожилых пациентов, ЛТ обычно проводится при использовании тех же алгоритмов, что и у молодых больных ВЗК. Это сложная задача для лечащего врача, поскольку данная популяция обычно недостаточно представлена в клинических испытаниях, а результаты лечения, а также данные о его безопасности для пожилых людей являются скудными [4]. Выбор лекарств должен учитывать риск инфекций, рака кожи, лимфомы, синдрома саркопении, метаболических, а также сердечно-сосудистых побочных эффектов [4, 12]. При выборе схемы лечения у пожилых коморбидных пациентов не стоит забывать о вероятности внекишечных осложнений ВЗК, а также осложнений ЛТ. Среди осложнений заслуживают особого внимания сердечно-сосудистые (особенно тромбозы), развитие которых у пожилых пациентов особенно трагично. У больных ВЗК наблюдается примерно трехкратное увеличение случаев венозной тромбозной патологии по сравнению с общей популяцией, с еще большим риском в периоды активных обострений.

Частота венозных тромбозов у госпитальных больных ВЗК практически в 3 раза выше, чем у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО). При этом смертность, связанная с тромбозом, у пациентов с ВЗК в 2 раза выше по сравнению с общей популяцией. Высокая частота венозных тромбозов обусловлена сочетанием гиперкоагуляции, вызванной системным воспалением (повышение уровней факторов свертывания V и VIII, фактора Виллебранда и фибриногена), приобре-

тенной недостаточностью или дисфункцией естественных антикоагулянтов (антитромбина, протеинов С и S), гипергомоцистеинемии, реактивного тромбоцитоза, аномалий тромбоцитов, обезвоживания на фоне диареи и венозного застоя на фоне длительной иммобилизации и постельного режима вследствие длительных госпитализаций и хирургических вмешательств.

Так как заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) составляют самый весомый пул коморбидности у пожилых пациентов, влияние терапии на нее следует учитывать в первую очередь. Сердечно-сосудистые осложнения терапии основными группами лекарственных препаратов, применяемых при лечении ВЗК, обычно ассоциированы с использованием 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), тиопуринов, метотрексата, глюкокортикостероидов (ГКС), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представленных в табл.

Анализ реальной практики свидетельствует о частом неоптимальном ведении пожилых больных ВЗК с чрезмерным использованием ГКС и недостаточным — стероид-сберегающих схем, включая 5-АСК, иммуномодуляторы и ГИБП. Это частично связано с желанием достижения более быстрого эффекта без учета безопасности, опасением побочных эффектов, в частности инфекционных [13]. Производные 5-АСК обладают благоприятным профилем безопасности по сравнению с иммуномодуляторами и ГИБП и могут быть ценным вариантом для пациентов с умеренно активным ЯК [14]. Это терапия первого ряда для достижения ремиссии при легкой и среднетяжелой атаках ЯК (месалазин) [15, 16], а также терапия первого ряда для поддержания ремиссии ЯК у пациентов, ответивших на месалазин или стероиды. Среди препаратов 5-АСК особого внимания заслуживают препараты месалазина с пролонгированным эффектом, прежде всего в виде микрогранул с полупроницаемой мембраной из этилцеллюлозы (Пентаса).

Таблица

**Влияние препаратов, применяемых для лечения ВЗК, на ССС и метаболический статус [таблица составлена авторами] /**  
The effect of drugs used to treat inflammatory bowel disease on the cardiovascular system and metabolic status [table compiled by the authors]

Препарат	Отрицательное влияние на ССС	Положительное влияние на ССС
5-АСК	Миоперикардит Синусовая брадикардия	Снижение статуса воспаления, улучшение липидного профиля, снижение инсулинорезистентности, замедление атерогенеза
6-меркаптопурины	Индукция отложения кальция в гладкомышечных клетках сосудов	
Метотрексат	Гипотензия, острый коронарный синдром, перикардит, миокардит, тромбозы, осложнения	
ГКС	Гипертония Дислипидемия Тромбозы Отеки и обострение сердечной недостаточности Нарушение электролитного баланса (гипернатриемия и гипокалиемия) Гипергликемия Ожирение	
ГИБП	Аритмогенность (наджелудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, множественные эктопические желудочковые сокращения, брадиаритмии и нарушения проводимости), реже встречаются гипотензия, дислипидемия и обострение сердечной недостаточности	Инфликсимаб и адалимумаб снижают уровни инсулина в плазме, а также индекс инсулинорезистентности у пациентов с ВЗК

Такая форма обеспечивает замедленное высвобождение месалазина по всей длине кишечника при любых уровнях pH. Отсутствие демпинга дозы исключает высокие концентрации в плазме [17], что значительно снижает частоту нежелательных явлений (НЯ), которая для данной формы месалазина сравнима с плацебо [18]. Все это обуславливает высокую эффективность и хорошую переносимость большинством пациентов, в том числе и теми, у кого ранее наблюдалась непереносимость сульфасалазина [19].

### Схемы приема препарата Пентаса

Таблетки и саше: острый период — 4 г/сут 1-3 раза в день, поддерживающая терапия — 2 г/сут.

Суппозитории 1,0-2,0 г (1-2 супп.) в день.

Применение месалазина в виде гранул с замедленным высвобождением в дозе до 4 г не приводит к увеличению числа НЯ при ЯК легкой и умеренной степени тяжести [20]. Подтверждена высокая эффективность месалазина в виде гранул с замедленным высвобождением (Пентаса) при всех типах локализации ЯК (проктит, левосторонний и тотальный колит) с очень высокой степенью доказательности [21, 22]. Еще одной существенной качественной характеристикой данной формы месалазина является возможность профилактики рецидива путем формирования высокой приверженности лечению за счет высокой эффективности при приеме 1 раз в сутки.

Применение препарата Пентаса при сниженной кратности приема по сравнению с большей частотой приема других месалазинов эффективно обеспечивает клиническую и эндоскопическую ремиссию ЯК в течение 8 месяцев более чем у 90% пациентов, клиническую ремиссию в течение года — у ≈70-75% пациентов, сохранение заживления СО в течение 12 месяцев — у 80% больных ЯК [23]. Таким образом, пациенты, особенно с менее тяжелым течением заболевания, для которых более важна безопасность 5-АСК и менее важна эффективность ГИБП или тофацитиниба, могут обоснованно выбрать пошаговый подход с терапией 5-АСК [24]. При этом предпочтительной формой терапии является применение месалазина в виде гранул с замедленным высвобождением.

При всем благоприятном профиле и достаточно высокой эффективности производных 5-АСК, их применение для индукции или поддержания ремиссии при БК не рекомендуется [15, 16].

У взрослых амбулаторных пациентов с умеренным/тяжелым ЯК показано использование инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба, ведолизумаба, тофацитиниба или устекинумаба (перечислены в порядке одобрения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, FDA) по сравнению с отсутствием лечения [24]. У взрослых амбулаторных пациентов с умеренным/тяжелым ЯК при неэффективности 5-АСК предлагается раннее использование ГИБП в комбинации с иммуномодуляторами или без таковой вместо пошагового подхода [24]. ГИБП редко используются в популяции пожилых больных ВЗК из-за более высокого инфекционного риска.

Обсуждается, что препараты с эффектом анти-ФНО-альфа (направленные против фактора некроза опухоли альфа, ФНО-альфа) эффективны, но потенциально чаще приво-

дят к инфекционным и злокачественным рискам. В ходе систематического обзора и метаанализа обнаружено, что пожилые пациенты с дебютом ВЗК имеют такой же риск хирургического вмешательства, как и молодые пациенты с дебютом ВЗК. Однако пожилые реже получают лечение иммуномодуляторами или ГИБП [25]. При наличии показаний у пожилых пациентов необходимо рассмотреть возможность назначения ведолизумаба. Ведолизумаб является предпочтительным препаратом первой линии при лечении пожилых с ВЗК со стероид-зависимым ЯК средней и тяжелой степени тяжести. При этом сопутствующая патология является главным предиктором колэктомии [26].

Ведолизумаб одинаково эффективен у пожилых и молодых больных ВЗК. При этом терапия ведолизумабом не сопровождается повышением частоты ЗНО [25, 27]. По данным бинационального, многоцентрового, ретроспективного когортного исследования ведолизумаб может быть безопасной и эффективной альтернативой у пожилых с ВЗК, хотя и требует дальнейшего изучения [28, 29].

Следует ли продолжать прием препаратов 5-АСК в комбинации с тиопуринами или ГИБП пожилым пациентам, остается предметом дискуссий [14]. С одной стороны, монотерапия обеспечивает повышение экономической эффективности, снижение затрат на лечение. Монотерапия ГИБП тофацитинибом экономически более эффективна со средним сокращением затрат на 24 483,01 доллара за 2 года [30]. По данным исследований национальных баз данных, остановка терапии 5-АСК у пациентов с ЯК, начавших анти-ФНО-терапию, не улучшала прогноз и не увеличивала риск неблагоприятных клинических событий и исходов по сравнению с теми, кто не прекратил прием 5-АСК во время поддерживающего лечения [31, 32]. Однако в швейцарском исследовании IBD-Cohort комбинация приводила к меньшему количеству оперативных вмешательств на кишечнике [33, 34].

Польза тиопуринов для пожилых пациентов с ЯК и БК остается спорной. Отмечается более низкий ответ и более высокие побочные эффекты [3]. Эти результаты важны, учитывая более высокий риск тиопурин-ассоциированной лимфомы у пожилых людей [35]. При индукции ремиссии у пожилых пациентов с легким или умеренно активным ЯК может быть рассмотрено использование топических ГКС. Пациентам с ЯК легкой или средней тяжести при неэффективности или непереносимости аминосалицилатов можно назначить Будесонид ММХ (Кортимент) [36], который сочетает высокую эффективность стероидов с низким системным воздействием [37]. Рекомендуемая суточная доза для индукции ремиссии — одна таблетка (9 мг) утром в течение 8 недель. Отмена препарата производится постепенно в течение 1-2 недель с сокращением приема (вначале через день, затем через два дня). При недостаточной эффективности проводимой терапии у пожилых пациентов, как и у более молодых больных, необходимо своевременно рассмотреть возможность оперативного лечения, так как пожилые пациенты с ВЗК имеют такой же риск хирургического вмешательства, как и молодые больные. Хирургическое вмешательство при ЯК у пожилых пациентов сопоставимо по безопасности с аналогичным риском для более молодых больных [38]. Кроме базисной терапии особое внимание в этой возрастной группе пациентов следует



уделять общим вопросам здоровья, включая питание, вакцинацию, костное, мышечное и психическое здоровье [12].

## Заключение

Программа лечебно-диагностической помощи больным старшего возраста с ВЗК предполагает знание врачами гериатрических аспектов ЯК и БК. Учитывая преобладание у пожилых маломанифестных форм с менее агрессивным и относительно стабильным течением, а также наличие сопутствующей патологии, следует придерживаться принципа терапии «начинать с малого — иди медленно». В эпоху биологических препаратов аminosалицилаты остаются терапией первой линии у пожилых пациентов с ЯК легкой степени тяжести. Препараты 5-АСК являются препаратами выбора в случае ЯК средней степени тяжести, учитывая их благоприятный профиль риск/польза. 5-АСК следует применять у пациентов с ВЗК средней тяжести без неблагоприятных прогностических факторов. Среди препаратов 5-АСК необходимо отдавать предпочтение формам месалазина с пролонгированным высвобождением в виде микрогранул с полупроницаемой мембраной из этилцеллюлозы (Пентаса). Такая форма обеспечивает клиническую эффективность независимо от уровня pH при всех уровнях локализации патологического процесса, а отсутствие демпинга дозы снижает частоту НЯ практически до уровня плацебо. Сочетание высокой эффективности при приеме 1 раз в сутки и хорошей переносимости создает высокую приверженность лечению, что особенно важно для пожилых пациентов. У взрослых амбулаторных больных с умеренным/тяжелым ЯК при неэффективности 5-АСК возможно использование ГИБП в комбинации с иммуномодуляторами. Совместное использование 5-АСК с ГИБП и цитостатиками требует дальнейшего осмысления на основе результатов когортных исследований. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

- Burisch J., Jess T., Martinato M., Lakatos P. L. ECCO — EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe // *J Crohns Colitis*. 2013; 7 (4): 322-337. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.01.010. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23395397.
- Kaplan G. G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025 // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12 (12): 720-727. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26323879.
- Gisbert J. P., Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly // *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39 (5): 459-477. DOI: 10.1111/apt.12616. Epub 2014 Jan 9. PMID: 24405149.
- Butter M., Weiler S., Biedermann L., Scharl M., Rogler G., Bischoff-Ferrari H. A., Misselwitz B. Clinical manifestations, pathophysiology, treatment and outcome of inflammatory bowel diseases in older people // *Maturitas*. 2018; 110: 71-78. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.01.015.
- Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А. Клинические особенности воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) в гериатрической практике // *Успехи геронтологии*. 2019. Т. 32. № 5. С. 837-842.

- Baranovskiy A. Yu., Kondrashina E. A. Clinical features of inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis, Crohn's disease) in geriatric practice // *Uspekhi gerontologii*. 2019. Т. 32. № 5. С. 837-842.]
- Ailing Liu, Hong Lv, Hongying Wang, Hong Yang, Yue Li, Jiaming Qian. Aging Increases the Severity of Colitis and the Related Changes to the Gut Barrier and Gut Microbiota in Humans and Mice // *The Journals of Gerontology*. 2020; Series A, vol. 75, Issue 7, p. 1284-1292. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz263>.
- Taleban S., Colombel J.-F., Mohler M. J., Fain M. J. Inflammatory bowel disease and the elderly: a review // *J Crohns Colitis*. 2015; 9 (6): 507-515. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv059.
- Gower-Rousseau C., Vasseur F., Fumery M., et al. Epide-miology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD) // *Dig. Liver Dis*. 2013. Vol. 45. P. 89-94.
- Siegel C. A., Whitman C. B., Spiegel B. M. R., Feagan B., Sands B., Loftus E. V. Jr., Panaccione R., D'Haens G., Bernstein C. N., Gearry R., Ng S. C., Mantzaris G. J., Sartor B., Silverberg M. S., Riddell R., Koutroubakis I. E., O'Morain C., Lakatos P. L., McGovern D. P. B., Halfvarson J., Reinisch W., Rogler G., Kruis W., Tysk C., Schreiber S., Danese S., Sandborn W., Griffiths A., Moum B., Gasche C., Pallone F., Travis S., Panes J., Colombel J. F., Hanauer S., Peyrin-Biroulet L. Development of an index to define overall disease severity in IBD // *Gut*. 2018; 67 (2): 244-254. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312648. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27780886.
- Клинические рекомендации. Болезнь Крона. Российская гастроэнтерологическая ассоциация; Ассоциация колопроктологов России, 2020. Электронный ресурс URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/151> от 30.09.2020. [Clinical guidelines. Crohn's disease. // Rossiyskaya gastroenterologicheskaya assotsiatsiya; Assotsiatsiya koloproktologov Rossii, 2020. Elektronnyy resurs URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/151> от 30.09.2020.]
- Клинические рекомендации. Язвенный колит. Российская гастроэнтерологическая ассоциация; Ассоциация колопроктологов России, 2020. Электронный ресурс, URL:<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/169> от 30.09.2020. [Clinical guidelines. Ulcerative colitis. // Rossiyskaya gastroenterologicheskaya assotsiatsiya; Assotsiatsiya koloproktologov Rossii, 2020. Elektronnyy resurs, URL:<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/169> от 30.09.2020.]
- Hruz P., Juillerat P., Kullak-Ublick G. A., Schoepfer A. M., Mantzaris G. J., Rogler G. On behalf of Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Management of the Elderly Inflammatory Bowel Disease Patient // *Digestion*. 2020; 101 Suppl 1: 105-119. DOI: 10.1159/000503099. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31935714.
- Ananthakrishnan A. N., Donaldson T., Lasch K., Yajnik V. Management of Inflammatory Bowel Disease in the Elderly Patient: Challenges and Opportunities // *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23 (6): 882-893. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001099.
- Le Berre C., Roda G., Nedeljkovic-Protic M., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Modern use of 5-aminosalicylic acid compounds for ulcerative colitis // *Expert Opin Biol Ther*. 2020; 20 (4): 363-378. DOI: 10.1080/14712598.2019.1666101.
- Harbord M., et al. // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017: 769-784.
- Torres J., et al. // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020: 4-22.
- De Vos M. Clinical pharmacokinetics of slow release mesalazine // *Clin Pharmacokinet*. 2000; 39 (2): 85-97.
- Miner P., et al Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Pentasa UC Maintenance Study Group // *Dig Dis Sci*. 1995; 40 (2): 296-304.
- Freeman H. J. Medical management of ulcerative colitis with a specific focus on 5-aminosalicylates // *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2012; 5: 77-83. DOI: 10.4137/CGast.S8673. eCollection 2012.

20. Hanauer S. H., et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial // *The American Journal of Gastroenterology*. 1993; 88: 1188-1197. Copyright (1993), с разрешения Blackwell, Synergy.
21. Watanabe M., et al. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation — a placebo- controlled study // *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38: 264-273.
22. Nagahori M., Kochi S., Hanai H., Yamamoto T., Nakamura S., Omuro S., Watanabe M., Hibi T. OPTIMUM Study Group. Real life results in using 5-ASA for maintaining mild to moderate UC patients in Japan, a multi-center study, OPTIMUM Study. *BMC Gastroenterol*. 2017; 17 (1): 47. DOI: 10.1186/s12876-017-0604-y. PMID: 28390410; PMCID: PMC5385245.
23. Bokemeyer B. et al. Mesalazine in left-side ulcerative colitis: Efficacy analyses from the PODIUM trial on maintenance of remission and mucosal healing // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012; 6: 476-482.
24. 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.
25. Rozich J. J., Dulai P. S., Fumery M., Sandborn W. J., Singh S. Progression of Elderly Onset Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; S1542-3565 (20): 30267-6. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.048.
26. Webber Chan, Kariyawasam V. C., Shin Kim, Aviv V. Pudipeddi, Sudarshan Paramsothy, Hang Hock Shim, Fadi H. Mourad, Nik Ding, Marc Ferrante, Rupert W. Leong. Gastroenterologists' preference and risk perception on the use of immunomodulators and biological therapies in elderly patients with ulcerative colitis: an international survey // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001768. Online ahead of print.
27. Card, et al. // *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51 (1): 149-157.
28. Cohen N. A., Plevris N., Kopylov U., Grinman A., Ungar B., Yanai H., Leibovitch H., FlissIsakov N., Hirsch A., Ritter E., Ron Y., Shitrit A. B.-G., Goldin E., Dotan I., Horin S. B., Lees C. W., Maharshak N. Vedolizumab is effective and safe in elderly inflammatory bowel disease patients: a binational, multicenter, retrospective cohort study // *United European Gastroenterol J*. 2020; 2050640620951400. DOI: 10.1177/2050640620951400. Online ahead of print.
29. Le Blanc J. F., Wiseman D., Lakatos P. L., Bessissow T. Elderly patients with inflammatory bowel disease: Updated review of the therapeutic landscape // *World J Gastroenterol*. 2019; 25 (30): 4158-4171. DOI: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i30.4158>.
30. Shaffer S. R., Huang E., Patel S., Rubin D. T. Cost-Effectiveness of 5-Aminosalicylate Therapy in Combination With Biologics or Tofacitinib in the Treatment of Ulcerative Colitis // *Am J Gastroenterol*. 2021; 116 (1): 125-133. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000847.
31. Choi Y. I., Kim T. J., Park D. K., Chung J. W., Kim K. O., Kwon K. A., Kim Y. J. Comparison of outcomes of continuation/discontinuation of 5-aminosalicylic acid after initiation of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with inflammatory bowel disease // *Int J Colorectal Dis*. 2019; 34 (10): 1713-1721. DOI: 10.1007/s00384-019-03368-1.
32. Erntstein C. N., Tenakoon A., Singh H., Targownik L. E. Continued 5ASA use after initiation of anti-TNF or immunomodulator confers no benefit in IBD: a population-based study // *Aliment Pharmacol Ther*. 2021; 54 (6): 814-832. DOI: 10.1111/apt.16518.
33. Roth R., Schreiner P., Rossel J.-B., Misselwitz B., Scharl M., Rogler G., Biedermann L. P604 Biologics with or without a combination with 5-ASA in ulcerative colitis: frequency of usage and effect on the course of disease in the Swiss IBD-Cohort study // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019. Vol. 13, Issue Supplement\_1, p. S418. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jyy222.728>.
34. Ungaro R. C., Limketkai B. N., Jensen C. B., Allin K. H., Agrawal M., Ullman T., Colombel J. F., Jess T. Stopping 5-aminosalicylates in patients with ulcerative colitis starting biologic therapy does not increase the risk of adverse clinical outcomes: analysis of two nationwide population-based cohorts // *Gut*. 2019; 68 (6): 977-984. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317021.
35. Alexakis C., Saxena S., Chhaya V., Cecil E., Curcin V., Pollok R. Do Thiopurines Reduce the Risk of Surgery in Elderly Onset Inflammatory Bowel Disease? A 20-Year National Population-Based Cohort Study // *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23 (4): 672-680. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001031.
36. Harbord M., et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017; 1-24.
37. Danese S., Siegel C. A., Peyrin-Biroulet L. // *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39 (10): 1095-1103.
38. Feuerstein J. D., Curran T., Alvares D., Alosilla M., Lerner A., Cataldo T., Falchuk K. R., Poylin. Surgery for ulcerative colitis in geriatric patients is safe with similar risk to younger patients // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 31 (11): 1356-1360. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001529.

## Сведения об авторах:

**Тарасова Лариса Владимировна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова; 428015, Россия, Чебоксары, Московский просп., 45; [tlarisagast18@mail.ru](mailto:tlarisagast18@mail.ru)

**Кучерова Надежда Юрьевна**, аспирант по направлению «Клиническая медицина» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова; 428015, Россия, Чебоксары, Московский просп., 45; [nadezda\\_kan@mail.ru](mailto:nadezda_kan@mail.ru)

**Степашина Татьяна Евгеньевна**, старший преподаватель кафедры факультетской и госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова; 428015, Россия, Чебоксары, Московский просп., 45; [stepashina.t@mail.ru](mailto:stepashina.t@mail.ru)

## Information about the authors:

**Larisa V. Tarasova**, Dr. of Sci. (Med.), Associate professor, Head of the Department of Faculty and Hospital Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. N. Ulyanov Chuvash State University; 45 Moskovsky Ave., Cheboksary, 428015, Russia; [tlarisagast18@mail.ru](mailto:tlarisagast18@mail.ru)

**Nadezhda Yu. Kucheroval**, PhD student in the direction of "Clinical Medicine" at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. N. Ulyanov Chuvash State University; 45 Moskovsky Ave., Cheboksary, 428015, Russia; [nadezda\\_kan@mail.ru](mailto:nadezda_kan@mail.ru)

**Tatyana E. Stepashina**, Senior Lecturer of the Department of Faculty and Hospital Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. N. Ulyanov Chuvash State University; 45 Moskovsky Ave., Cheboksary, 428015, Russia; [stepashina.t@mail.ru](mailto:stepashina.t@mail.ru)

Поступила/Received 17.01.2023

Принята в печать/Accepted 20.01.2023



**Пентаса®**  
месалазин

## Язвенный колит под контролем<sup>1,2</sup>

Действует на всем  
протяжении кишечника<sup>3,4</sup>,  
вне зависимости  
от локализации процесса

Эффективный результат  
и при снижении кратности  
приёма до 1-2 раз в сутки<sup>1-3, 5</sup>

## Эффективная индукция и поддержание ремиссии язвенного колита

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

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

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

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

<sup>5</sup> Инструкция по применению препарата Пентаса®.



## Фармакологическая коррекция гепатотоксичности, индуцированной противотуберкулезными препаратами

Д. С. Суханов<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-3681-0067, dmitriysukhanovl@mail.ru

Е. В. Тимофеев<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9607-4028, darrieux@mail.ru

Ю. С. Алексеева<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-0780-9913, julija.alekseeva@pharminnotech.com

К. А. Нагорнова<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-9224-6643, ksenia.nagornova@yandex.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

**Резюме.** Лекарственные поражения печени являются одним из наиболее частых нежелательных эффектов медикаментозной терапии больных туберкулезом. Для коррекции и профилактики лекарственных поражений печени применяются гепатопротекторы различного происхождения и химического состава. В настоящее время выделяют препараты растительного (из расторопши, солодки, сои) и животного происхождения, препараты желчных кислот и некоторые другие. При этом согласованного понимания их эффективности, а также согласованных алгоритмов применения не существует, так как ряд препаратов изучался лишь в экспериментальных или небольших наблюдательных клинических исследованиях. В статье представлены механизмы действия основных гепатопротекторов, приведена доказательная база их эффективности, а также отмечены их недостатки. Наиболее изученным в терапии лекарственных поражений печени гепатопротектором является препарат расторопши пятнистой, показана его эффективность не только в терапии лекарственных поражений печени, но и для их профилактики при одновременном назначении вместе с химиотерапией туберкулеза, преимущественно у больных, имевших изначально высокий риск развития лекарственных поражений печени. Глицирризиновая кислота (препарат солодки) показала как высокую профилактическую эффективность, так и выраженное терапевтическое действие при лекарственных поражениях печени, вызванных противотуберкулезными препаратами. Эссенциальные фосфолипиды (высокоочищенный экстракт из бобов сои) в сочетании с витаминами группы В способствуют повышению активности и текучести мембран гепатоцитов, их восстановлению, однако обладают при этом низкой биодоступностью, неоднозначным антиоксидантным потенциалом и эффективны лишь при холестатическом характере поражения. Высокую эффективность имеют препараты урсодезоксихолевой кислоты — они уменьшают уровень апоптоза гепатоцитов, предупреждают токсическое влияние на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков, обладают антиоксидантным и холеретическим действием. Адеметионин (препарат, содержащий аминокислоты и их производные) обладает цитопротекторным, антиоксидантным и антихолестатическим эффектами, оказывает также антинейротоксическое и антидепрессивное действие. Хороший терапевтический эффект показала комбинация адеметионина, янтарной кислоты, инозина и никотинамида, позволяющая быстро уменьшать выраженность клинических симптомов гепатотоксичности и нормализовать лабораторные показатели. В целом имеющиеся данные позволяют достаточно эффективно осуществлять профилактику и купировать токсические поражения печени при лечении больных туберкулезом. Многообразие гепатопротекторных препаратов с различными фармакологическими эффектами (антицитолитический, антихолестатический, антиапоптотический, антиоксидантный, иммуномодулирующий) предоставляет возможность рационального выбора лекарственного средства в различных клинических ситуациях. **Ключевые слова:** лекарственные поражения печени, гепатотоксичность, трансаминазы, гепатопротекторы, туберкулез, эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевая кислота.

**Для цитирования:** Суханов Д. С., Тимофеев Е. В., Алексеева Ю. С., Нагорнова К. А. Фармакологическая коррекция гепатотоксичности, индуцированной противотуберкулезными препаратами // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 40-46. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.006

# Pharmacological correction of hepatotoxicity induced by anti-tuberculosis drugs

Dmitriy S. Sukhanov<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-3681-0067, dmitriysukhanov@mail.ru

Eugene V. Timofeev<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9607-4028, darrieux@mail.ru

Yulia S. Alekseeva<sup>2</sup>, ORCID: 000-0003-0780-9913, julija.alekseeva@pharminnotech.com

Kseniia A. Nagornova<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-9224-6643, kseniia.nagornova@yandex.ru

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 14 lit. A Professor Popov str., St. Petersburg, 197022, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russia

**Abstract.** Drug-induced liver injury are one of the most frequent undesirable effects of drug therapy in tuberculosis patients. Hepatoprotective drugs of various origin and chemical composition are used for the correction and prevention of drug-induced liver injury. Currently, preparations of plant origin (from milk thistle, licorice, soy), animal origin, preparations of bile acids, and some others are isolated. At the same time, there is no consistent understanding of their effectiveness, as well as consistent application algorithms, since a number of drugs have been studied only in experimental or small observational clinical studies. The article presents the mechanisms of action of the main hepatoprotective drugs, provides the evidence base of their effectiveness, and also notes their shortcomings. The most studied hepatoprotective drugs in the treatment of drug-induced liver injury is milk thistle preparation, its effectiveness has been shown not only in the treatment of drug-induced liver injury, but also in their prevention, with simultaneous administration together with tuberculosis chemotherapy, mainly in patients who initially had a high risk of developing drug-induced liver injury. Glycyrrhizic acid (licorice preparation) has shown both high preventive efficacy and pronounced therapeutic effect in LPP caused by anti-tuberculosis drugs. Essential phospholipids (highly purified extract from soybeans), in combination with B vitamins, contribute to an increase in the activity and fluidity of hepatocyte membranes, their recovery, however, they have low bioavailability, ambiguous antioxidant potential and are effective only with the cholestatic nature of the lesion. Ursodeoxycholic acid preparations are highly effective – they reduce the level of hepatocyte apoptosis, prevent toxic effects on hepatocyte membranes and on the epithelium of the bile ducts, have antioxidant and choleretic effects. Ademethionine (a drug containing amino acids and their derivatives) has cytoprotective, antioxidant and anticholestatic effects, also has anti-neurotoxic and antidepressant effects. A combination of ademethionine, succinic acid, inosine and nicotinamide showed a good therapeutic effect, which allows to quickly reduce the severity of clinical symptoms of hepatotoxicity and normalize laboratory parameters. In general, the available data make it possible to effectively prevent and stop toxic liver lesions in the treatment of tuberculosis patients. A variety of hepatoprotective drugs with various pharmacological effects (anti-cytolytic, anti-cholestatic, anti-apoptotic, antioxidant, immunomodulatory) provide an opportunity for a rational choice of a drug in various clinical situations.

**Keywords:** drug-induced liver injury, hepatotoxicity, transaminases, hepatoprotective drugs, tuberculosis, essential phospholipids, ursodeoxycholic acid.

**For citation:** Sukhanov D. S., Timofeev E. V., Alekseeva Yu. S., Nagornova K. A. Pharmacological correction of hepatotoxicity induced by anti-tuberculosis drugs // *Lechaschi Vrach*. 2023; 2 (26): 40-46. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.006

Лекарственные поражения печени (ЛПП) у пациентов, получающих противотуберкулезные препараты (ПТП), занимают одну из лидирующих позиций в структуре неблагоприятных побочных реакций химиотерапии, играя существенную роль в структуре патологии печени в целом [1, 2]. Гепатопротекторы (гепатотропные препараты, ГТП) являются основной фармакологической группой лекарственных средств, применяемых с целью коррекции данной патологии. В то же время в практической медицине отсутствует единое понимание эффективности указанных препаратов и стратегии их назначения.

Руководствуясь современным состоянием проблемы патологии печени, ГТП представляют собой лекарственные средства или их комбинации, применяемые для повышения устойчивости печени к воздействию повреждающих факторов и предотвращения или уменьшения морфофункциональных изменений в органе [3].

До настоящего времени не сформировано окончательного суждения о спектре терапевтического действия этих препаратов, что обусловлено недостаточным числом контролируемых клинических исследований, отвечающих

современным принципам доказательной медицины [4]. В связи с тем что доказательная база применения ГТП при ЛПП, ассоциированных с ПТП, невелика, вопрос применения этих препаратов вызывает дискуссии, а рекомендации по их назначению практически отсутствуют в зарубежных руководствах [5, 6].

Перечень препаратов, используемых в России в качестве ГТП, весьма обширен. В литературе имеются различные варианты систематизации этого перечня, однако использование одного классификационного признака в контексте данной группы препаратов представляет определенные трудности. Например, в Национальном руководстве по клинической фармакологии (2009) указаны следующие группы гепатопротекторов [7]:

1. Ингибиторы перекисного окисления липидов (ПОЛ; тиоктовая кислота).
2. Препараты, улучшающие печеночный метаболизм (адметионин).
3. Эссенциальные фосфолипиды.
4. Препараты растительного и природного происхождения.
5. Препараты желчных кислот, в частности урсодезокси-холевой кислоты (УДХК).

Более полной и современной является классификация С. В. Оковитого (2022), в которой ГТП, исходя из их происхождения и химической структуры, разделены на пять групп [3]:

1. Препараты растительного происхождения, содержащие:
  - извлечения из расторопши;
  - извлечения из солодки;
  - эссенциальные фосфолипиды из сои;
  - извлечения из других растений.
2. Препараты животного происхождения.
3. Препараты желчных кислот.
4. Препараты, содержащие аминокислоты и их производные.
5. Препараты разных групп.

Программа комплексной терапии с использованием этих препаратов включает три основных направления:

- 1) профилактическая терапия, призванная обеспечить первичную защиту печени от повреждения;
- 2) патогенетическая терапия с целью адекватной фармакологической коррекции универсальных мультифакторных и разноразмерных звеньев патогенеза заболевания. Нужно отметить, что при всем разнообразии лекарственных повреждений печени сходство основных звеньев патогенеза позволяет использовать достаточно близкую патогенетическую терапию;
- 3) симптоматическая терапия.

Основной целью терапии ЛПП или их осложнений является устранение, по мере возможности, этиологических факторов и основных патогенетических механизмов заболевания. Конечной целью является восстановление морфологической и функциональной полноценности печени.

Следует отметить, что большинство ГТП, представленных на фармацевтическом рынке, применяется во фтизиатрии эмпирически, исходя из общебиологических механизмов повреждающего действия ксенобиотиков на печень, и лишь незначительная часть из них прошла специальные доклинические и клинические исследования при поражениях печени ПТП.

### Характеристика отдельных групп ГТП

Основным компонентом экстракта плодов расторопши пятнистой, входящей в состав моно- и комбинированных препаратов, является силимарин, представляющий собой смесь флаволигнанов, из которых наибольшей фармакологической активностью обладает силибинин. Следует иметь в виду, что количество и соотношение основных флаволигнанов зависит от географических условий произрастания растения и его принадлежности к определенной хеморасе (силибининовой или силидианиновой), что сказывается на фармакологической активности получаемого лекарственного препарата [8].

Препараты из плодов расторопши пятнистой обладают противовоспалительным (блокада TNF- $\alpha$ -зависимой активации ядерного фактора NF- $\kappa$ B, модулирующего синтез многих провоспалительных медиаторов и каспаз, и кальций-зависимой активации фосфолипаз), антиоксидантным, метаболическим (активация транскрипции и синтеза белка) и энерготропным (активация путей окисления, шунтирующих митохондриальный ферментный комплекс I) действием [3, 9, 10].

В экспериментальных исследованиях показана способность Силимарина предупреждать токсическое повреждение печени комбинацией изониазида, рифампицина и пиперазина за счет сохранения пула восстановленного глутатиона

и поддержания работы глутатион-зависимых ферментов [11]. Силимарин активирует тканевое дыхание, что способствует улучшению морфологии мембранных структур клеток печени [12].

К недостаткам препаратов из расторопши можно отнести низкую биодоступность силибинина при пероральном применении, а также усиление проявлений имеющегося холестатического синдрома [13]. Кроме того, в данных препаратах (за исключением оригинального Легалона) не стандартизовано соотношение основных флаволигнанов, что объясняет их различную терапевтическую эффективность [14].

Благоприятными фармакокинетическими особенностями стандартизированного Силимарина (Легалон) являются выраженный (до 80%) эффект первого прохождения через печень, активная энтерогепатическая циркуляция, высокая концентрация в желчи (в 100 раз выше, чем в плазме) и отсутствие накопления препарата в организме [15].

Применение экстракта расторопши в дозе 200 мг перорально дважды в день в течение 8 недель для профилактики развития ЛПП на фоне противотуберкулезной терапии в ходе рандомизируемого контролируемого исследования в сравнении с пероральным витамином С не выявило снижения частоты возникновения ЛПП. Параллельно с этим риск иных нежелательных лекарственных реакций, увеличение продолжительности терапии, потребность в приеме ПТП второго ряда и сроки прекращения бактериовыделения также были одинаковыми в обеих исследуемых группах [16]. Однако следует отметить отсутствие «ослепления» в ходе проведения данного исследования, что является существенным недостатком и может влиять на полученные результаты.

В проспективном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ( $n = 121$ ) было продемонстрировано статистически значимое влияние Силимарина на уровень общего билирубина при приеме ПТП первого ряда, при этом по окончании 8-й недели терапии двукратное превышение показателя регистрировалось только в группе плацебо. В то же время в данном исследовании статистически значимого влияния на уровень печеночных трансаминаз получено не было [17].

Положительное влияние экстракта расторопши на активность цитолитических маркеров было отмечено при использовании препарата на основе плодового экстракта расторопши пятнистой (*Cardui mariae*), содержащего Силимарин (торговое название Legalon) в течение 4 недель. В группе, получавшей исследуемый препарат в дозировке по 140 мг 3 раза в день, гепатотоксичность развилась в 3,7% случаев против 32,1% в группе плацебо. Это сочеталось с более низкими конечными уровнями печеночных аминотрансфераз и показателей свободнорадикального окисления у пациентов основной группы [18]. Похожие данные были получены и при применении данного препарата на фоне противотуберкулезной терапии препаратами второго ряда у 96 пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза [19].

По данным отечественного ретроспективного когортного исследования ( $n = 307$ ) препараты расторопши снижали риск развития ЛПП в 1,64 раза только у пациентов, имевших высокий изначальный риск развития лекарственной гепатотоксичности [5].

Положительный эффект расторопши пятнистой в профилактической терапии ЛПП при туберкулезе подтверждается данными метаанализа с оценкой частоты поражений печени, уровня билирубина и активности печеночных ферментов [20].



Основными компонентами препаратов, содержащих извлечения из солодки и оказывающих гепатопротекторное действие, являются глицирризиновая и глицирретиновая кислоты. На российском рынке глицирризиновая кислота (ГК) представлена в виде комбинаций с эссенциальными фосфолипидами и с УДХК, причем первые есть как для перорального, так и для парентерального применения.

ГК обладает иммуностимулирующим действием, включая стимуляцию фагоцитоза, повышение активности NK-клеток и индукцию IFN- $\gamma$ , что может быть интересным в плане изучения препарата при туберкулезном процессе. Кроме того, она обладает противовирусным действием, проявляет антиоксидантные свойства, влияет на ядерный фактор  $\kappa B$  (NF $\kappa B$ ), снижает продукцию фактора некроза опухолей (ФНО) и интерлейкина 6 (ИЛ-6), уменьшая воспалительные реакции и апоптоз гепатоцитов [3].

В сетевом метаанализе ( $n = 10\,923$ ) при изучении эффективности препаратов ГК (капсул комбинированного глицирризина, инъекций соединений глицирризина, капсул диаммония глицирризината, кишечнорастворимых капсул диаммония глицирризината, инъекций диаммония глицирризината, инъекций магния изоглицирризината) в качестве средств профилактики и терапии ЛПП, вызванных ПТП, было показано, что все препараты ГК (за исключением инъекций соединений глицирризина) продемонстрировали высокую профилактическую эффективность. При этом капсулы комбинированного глицирризина и кишечнорастворимые капсулы диаммония глицирризината превосходили по эффективности капсулы диаммония глицирризината. В то же время в терапии ЛПП наибольшую эффективность имела инъекционная лекарственная форма магния глицирризината, а наименьшую — капсулы диаммония глицирризината [21].

Фармакологические эффекты ГК дополнительно способствовали восстановлению структуры мононуклеарных фагоцитов, в мембранах которых отмечались дегенеративные изменения, связанные с накоплением изониазида и пиразинамида. Это позволяет сделать вывод о патогенетической обоснованности назначения указанных лекарственных средств, снижающих мембранотоксический эффект ПТП первого ряда. Следует отметить, что использование препаратов на основе извлечений из солодки повышало эффективность абацилляции в конце интенсивной фазы основного курса химиотерапии до 72,4–81,3% [22].

Субстанция эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), представляющая собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержащая преимущественно 1,2-диолеоил-фосфатидилхолин с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот, оказывает гепатопротекторное действие за счет непосредственного встраивания молекул в поврежденные фосфолипидные мембранные структуры печеночных клеток.

Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, нормализуют их проницаемость, а сами экзогенные ЭФЛ, активируя фосфолипидзависимые ферменты и транспортные белки, оказывают поддерживающее влияние на обменные процессы в клетках печени и способствуют повышению ее детоксикационного и экскреторного потенциала. Положительное влияние препаратов ЭФЛ на процессы ПОЛ (т. е. их антиоксидантный потенциал) не следует переоценивать, поскольку они сами могут вовлекаться в процессы липопероксидации [3, 13, 23].

При приеме внутрь препараты ЭФЛ обладают низкой биодоступностью, всасываются преимущественно в лимфатическую систему и подвергаются сложному многоступенчатому метаболизму, что объясняет вариабельность их концентрации в гепатоцитах при пероральном введении и может влиять на терапевтическую эффективность.

По данным систематического обзора Q. Liu и соавт. (2002), использование ЭФЛ при ЛПП ПТП эффективно при холестатическом характере поражения, в то же время для гепатоцеллюлярного типа поражения статистически значимых отличий не наблюдалось [24, 25].

На фоне поражения печени, индуцированного изониазидом, ЭФЛ уменьшали проявления цитолиза и холестаза, снижая концентрацию ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови, улучшали сопряженность окислительного фосфорилирования в сочетании с антиоксидантной активностью [26]. Комбинация ЭФЛ и витаминов группы В изучалась в нескольких небольших исследованиях у больных с различными формами туберкулеза органов дыхания. Установлено, что профилактическое применение препарата в течение 2–6 месяцев позволило провести курс противотуберкулезной терапии без прерываний из-за гепатотоксического действия препаратов, в том числе и у пациентов с сопутствующими вирусными гепатитами [27, 28].

Особый интерес с позиции потенцирования фармакологических эффектов может представлять комбинация ЭФЛ и ГК, при этом пероральная форма такой комбинации рассматривается в первую очередь как ЭФЛ-препарат (содержание глицирризината небольшое, и он имеет низкую биодоступность), а парентеральная форма действует преимущественно за счет глицирризината. Однако по данным N. Miyazawa и соавт. (2003) попытка парентерального применения указанной комбинации при поражении печени ПТП не была эффективной, поскольку скорость восстановления функции печени препарат не увеличивал [29].

В то же время в наблюдательном исследовании эффективности профилактического применения комбинации ЭФЛ/ГК по сравнению с монопрепаратом ЭФЛ при лекарственно-чувствительном туберкулезе ( $n = 144$ ) показано положительное влияние препарата на снижение частоты и выраженности ЛПП при сохранении непрерывности курса химиотерапии и повышении ее эффективности. В частности, к концу 4-го месяца терапии легкие нежелательные лекарственные реакции со стороны печени регистрировались у 10,5% пациентов против 26,4% в группе сравнения; реакции средней степени тяжести отмечались только у 10,3% пациентов группы сравнения [30].

Гепатопротекторное действие препаратов, содержащих извлечения из других растений, при поражениях печени ПТП в настоящее время изучено недостаточно. В педиатрической практике в нескольких небольших исследованиях по профилактике нетяжелых гепатотоксических реакций проводилось изучение препарата, содержащего ряд лекарственных растений (порошок корней каперсов колючих, порошок семян цикория обыкновенного, железа оксид (мандур басма), порошок паслена черного, порошок коры терминалии арджуна, порошок семян кассии западной, порошок травы тысячелистника обыкновенного, порошок тамарикса гальского), известного под торговым названием LIV. 52. Биологически активные вещества, входящие в состав препарата, оказывают антиоксидантный, холеретический, послабляющий, спазмолитический и прокинетический эффекты, в совокупности обуславливающие гепатопротекторную активность [3]. Было показано, что использование препарата в возрастной дозе

в течение 3 месяцев уменьшало продолжительность холестаза и цитолиза (на 2–4 недели), снижало частоту диспепсических явлений, что позволило не прерывать противотуберкулезную терапию [31].

Препараты животного происхождения в настоящее время не находят широкого применения, что отражает общую тенденцию к сокращению использования подобных средств в медицине. Применение гидролизата плаценты изучалось при ЛПП, развившихся на фоне гепатитов В и С, а также в парацетамоловой модели острого отравления, где были отмечены нормализация уровня креатинина, уменьшение жировой инфильтрации печени и повреждения паренхимы, стимуляция регенерации гепатоцитов [25]. Однако при поражении печени ПТП препараты этой группы не изучались.

Препараты желчных кислот представлены УДХК — гидрофильной, нетоксичной, третичной желчной кислотой, уменьшающей энтерогепатическую циркуляцию гидрофобных желчных кислот, предупреждая их токсическое влияние на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Она подавляет выработку иммуноглобулинов, оказывает действие на экспрессию антигенов HLA-DR на поверхности клеточных мембран, уменьшает холестаз-опосредованную иммуносупрессию, обладает антиоксидантным и холеретическим действием, являясь при этом эталонным антихолестатическим препаратом [3].

На модели экспериментального поражения печени ПТП первого ряда УДХК показала высокую гепатопротекторную активность, связанную со снижением уровня апоптоза гепатоцитов вследствие повышения синтеза антиапоптотического белка Bcl-2 и блокирования проапоптотических путей (CD95, p53) [32].

Эффективность УДХК при ЛПП, вызванных приемом ПТП, остается не ясна вследствие противоречивости данных литературы. В частности, применение УДХК при поражении печени ПТП у детей позволило в 2 раза быстрее купировать явления цитолиза и уменьшить частоту прогрессирования холестаза. Однако следует учесть предположение о возможной роли УДХК в индукции CYP3A4 (синергизм воздействия с рифампицином), что может ограничивать применение препарата при использовании некоторых ПТП. А. Р. Рейзис (2011) подчеркивается апоптозрегулирующее действие препарата как при его повышении, так и при снижении. Нормализация уровня апоптоза лимфоцитов периферической крови на фоне терапии препаратом УДХК отмечена у 61,1%, а на фоне стандартной терапии — у 12,1% детей. Регуляция уровня апоптоза позволяет подозревать, что препарат влияет на интегральные механизмы клеточной гибели гепатоцитов, при этом разнонаправленность воздействия позволяет предполагать отсутствие роста некротических процессов в условиях фармакологического подавления апоптотических [33].

В небольшом проспективном пилотном исследовании (n = 27) прием УДХК способствовал нормализации активности печеночных трансаминаз и билирубина у 77,5% и уменьшению токсического гепатита у 18,5% пациентов [34]. Однако в ретроспективном анализе (n = 389) вне зависимости от тяжести ЛПП не было продемонстрировано влияния на скорость восстановления активности печеночных трансаминаз [35]. В исследовании С. М. Борзаковой с соавт. (2018) установлено достоверно более быстрое купирование явлений цитолиза в группе детей, получавших УДХК, по сравнению с препаратами расторопши и ЭФЛ, что сопровождалось нормализацией уровня апоптоза [36].

Недостатком препаратов УДХК является отсутствие лекарственных форм для парентерального применения, что ограничивает их использование в ряде клинических ситуаций.

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAM), относящийся к группе препаратов, содержащих аминокислоты и их производные, является активной формой метионина и имеет центральное значение в биохимических реакциях трансметилирования (биосинтез фосфолипидов с восстановлением целостности мембранных структур), транссульфатирования (синтез и оборот глутатиона и таурина из цистеина, конъюгация и детоксикация желчных кислот и многих ксенобиотиков) и аминопропилирования (синтез таких полиаминов, как путресцин, спермидин и спермин, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации), где служит либо донором групп, либо модулятором активности ряда ферментов. Препарат обладает цитопротекторным, антиоксидантным и антихолестатическим эффектами, оказывает также антинейротоксическое и антидепрессивное действие, которые появляются к концу первой недели лечения [13, 37–39].

В экспериментальных исследованиях был выявлен положительный эффект адеметионина на микроструктурное состояние печени, связанный с ингибированием обоих путей индуцированного ПТП апоптоза, что говорит о выраженном гепатопротективном и апоптозпротективном действии препарата [40]. Эти данные находят подтверждение и в небольшом клиническом ретроспективном исследовании, в котором было показано, что внутривенное введение адеметионина в 2,25 раза повышало вероятность возобновления противотуберкулезной химиотерапии к 14-му дню наблюдения по сравнению с пассивной тактикой (только базисной терапией) [41].

Препараты на основе L-орнитина применяются для коррекции расстройств со стороны головного мозга, возникающих в результате нарушения деятельности печени, сопровождающегося гипераммониемией [42]. Их гепатотропное действие значительно уступает гипоаммониемическому эффекту, а целесообразность применения при поражении печени ПТП неизвестна.

К препаратам аминокислот можно отнести и метаболотропную комбинацию L-метионина, янтарной кислоты, инозина и никотинамида, обладающую антигипоксическим и гепатопротекторным действием. В сочетании с антигипоксическим (поддержание активности сукцинатоксидазного звена), непрямым антиоксидантным (сохранение пула восстановленного глутатиона) и рецептор-опосредованным (SUCNR1, GPR91) действием янтарной кислоты метионин, превращаясь в SAM, активно включается в синтез холина, лецитина и других фосфолипидов [3].

В плацебо-контролируемом слепом исследовании (n = 92) указанная комбинация достоверно уменьшала выраженность симптомов гепатотоксичности на 2–3 дня по сравнению с контролем, что сопровождалось снижением биохимических показателей цитолиза и холестаза [43]. Аналогичная тенденция гепатопротекторной активности препарата была получена при проведении последующих сравнительных исследований (препарат сравнения — адеметионин), при этом изучаемая метаболотропная комбинация обладала более выраженной антицитолитической и антиоксидантной активностью, в то время как адеметионин показал более выраженный антихолестатический эффект [44, 45].

Еще одной жизненно необходимой сульфаминокислотой является таурин, способствующий нормализации функций клеточных мембран и активации энергетических обменных

процессов, а также стимулирующий репаративные и регенерационные процессы [46].

При диффузных заболеваниях печени таурин увеличивает кровоток, улучшает микроциркуляцию и уменьшает выраженность цитолиза. Включение таурина в комплексную терапию лекарственно-индуцированного поражения печени ПТП позволяет быстрее купировать клинические синдромы, а его комбинация с УДХК оказывает дополнительное иммуномодулирующее действие [1, 47].

К препаратам разных групп можно отнести бицикллол, уменьшающий продукцию ФНО- $\alpha$  и обладающий антиапоптотическим, антифибротическим, антиоксидантным и гепатопротекторным эффектами, который является перспективным лекарственным средством терапии хронических диффузных заболеваний печени с риском развития фиброза [48]. Высокая эффективность данного препарата по скорости нормализации печеночных трансаминаз при ЛПП была доказана как в ретроспективном, так и в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, однако в настоящее время отсутствуют клинические данные о его эффективности в коррекции лекарственной гепатотоксичности, индуцированной ПТП [49, 50].

Еще один гепатопротекторный препарат — метадоксин, применяемый для комплексного лечения алкогольно-токсических поражений печени, обладающий комплексным детоксицирующим и гепатопротекторным действием, в терапии и профилактике ЛПП на фоне противотуберкулезной терапии не изучался [42].

## Заключение

Следует подчеркнуть клиническую значимость профилактики и своевременной коррекции ЛПП, связанных с приемом ПТП, что позволит обеспечить принцип непрерывности химиотерапии и повысит эффективность лечения пациентов с туберкулезом. Многообразие гепатопротекторных препаратов с их различными механизмами действия, преимущественными фармакологическими эффектами (антицитолический, антихолестатический, антиапоптотический, антиоксидантный, иммуномодулирующий) и имеющейся доказательной базой позволит осуществить рациональный выбор лекарственного средства, исходя из конкретной клинической ситуации. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Королева М. В. Гепатопротекторные свойства и фармакодинамика лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2015.  
[Koroleva M. V. Hepatoprotective properties and pharmacodynamics of drugs that affect metabolic processes in patients with exogenous toxic liver damage. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Volgograd, 2015.]
2. Долгушина А. И., Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Ушкарева Э. В., Олевская Е. Р., Кузнецова А. С. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 156 (8): 116-124.  
[Dolgushina A. I., Volchegorsky I. A., Novoselov P. N., Ushkareva E. V., Olevskaya E. R., Kuznetsova A. S. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity // Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018; 156 (8): 116-124. (In Russ.)]
3. Оковитый С. В., Приходько В. А., Безбородкина Н. Н., Кудрявцев Б. Н. Гепатопротекторы: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 240 с.  
[Okovityy S. V., Prihod'ko V. A., Bezborodkina N. N., Kudryavtsev B. N. Hepatoprotectors: a guide for physicians. 2-ye izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2022. P. 240.]
4. Мехтеев С. Н., Оковитый С. В., Мехтеева О. А. Принципы выбора гепатопротекторов в практике терапевта // Лечащий Врач. 2016; 8: 44.  
[Mekhtiyev S. N., Okovityy S. V., Mekhtiyeva O. A. Principles of choosing hepatoprotectors in the practice of a therapist // The Lechaschi Vrach Journal. 2016; 8: 44.]
5. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Иванушкина Т. Н. и др. Лекарственное поражение печени у больных туберкулезом: лечение и профилактика с помощью гепатотропных препаратов. Методические рекомендации. М., 2017. 50 с.  
[Ivanova D. A., Borisov S. Ye., Ivanushkina T. N. i dr. Drug-induced liver damage in patients with tuberculosis: treatment and prevention with hepatotropic drugs. Metodicheskiye rekomendatsii. M., 2017. P. 50.]
6. Старшинова А. А., Беляева Е. Н., Пантелеев А. М., Павлова М. В. Применение гепатопротекторов на фоне химиотерапии туберкулеза: обзор отечественных и зарубежных исследований // Туберкулез и болезни легких. 2018; 96 (10): 63-69.  
[Starshinova A. A., Belyaeva E. N., Panteleev A. M., Pavlova M. V. Use of hepatoprotectors during tuberculosis chemotherapy: review of the russian and international studies // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2018; 96 (10): 63-69. (In Russ.)]
7. Петров В. И., Сабанов А. В., Фролов М. Ю. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы / В кн.: Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Ю. Б. Белоусова, А. Г. Кукеса, В. К. Лепахина, В. И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 831-854.  
[Petrov V. I., Sabanov A. V., Frolov M. Yu. Clinical pharmacology of drugs used in diseases of the liver, biliary tract and pancreas / V kn.: Klinicheskaya farmakologiya: natsional'noye rukovodstvo / Pod red. Yu. B. Belousova, A. G. Kukesa, V. K. Lepakhina, V. I. Petrova. M.: GEOTAR-Media, 2009. P. 831-854.]
8. Курченко В. П., Шекатикина А. С. Содержание флаволигнанов расторопши пятнистой в плодах и гепатопротекторных препаратах // Рецепт. 2019; 2: 225-231.  
[Kurchenko V. P., Shchekatikina A. S. Content of flavolignans of milk thistle in fruits and hepatoprotector medicines // Retsept. 2019; 2: 225-231. (In Russ.)]
9. Лукьянова Л. Д., Германова Э. Л., Лыско А. И. Энерготропное, антигипоксическое и антиоксидантное действие флавоноидов // Вестник Российской академии медицинских наук. 2007; 2: 55-62.  
[Lukyanova L. D., Germanova E. L., Lysko A. I. Energotropic, antihypoxic, and antioxidative effects of phyto-genous flavo-noid-containing agents // Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. 2007; 2: 55-62. (In Russ.)]
10. Chien C. F., Wu Y. T., Tsai T. H. Biological analysis of herbal medicines used for the treatment of liver diseases // Biomedical Chromatography. 2011; 25 (1-2): 21-38.
11. Eminzade S., Uras F., Izzettin F. V. Silymarin protects liver against toxic effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals // Nutrition & Metabolism. 2008; 5 (1): 1-8.
12. Singh M., Sasi P., Gupta V. H., et al. Protective effect of curcumin, silymarin and N-acetylcysteine on antitubercular drug-induced hepatotoxicity assessed in an in vitro model // Human & experimental toxicology. 2012; 31 (8): 788-797.
13. Кучерявый Ю. А., Морозов С. В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения: учеб. пособие. М.: Форте Принт, 2012. 36 с.  
[Kucheryavyy Yu. A., Morozov S. V. Hepatoprotectors: rational aspects of application: textbook. M.: Forte Print, 2012. p. 36.]
14. Матвеев А. В., Коняева Е. И., Курченко В. П., Шекатикина А. С. Гепатопротективные свойства силимарина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 2: 130-135.



- [Matveyev A. V., Konyayeva Ye. I., Kurchenko V. P., Shchekatikhina A. S. Hepatoprotective properties of silymarin // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2011; 2: 130-135.]
15. Казюлин А. Н., Шестаков В. А., Гончаренко А. Ю., Павлеева Е. Е., Любезнова И. Ю. Препараты стандартизированного силимарина. Механизмы действия и перспективы клинического применения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 7 (155): 73-85.
- [Kazyulin A. N., Shestakov V. A., Goncharenko A. Ju., Pavleeva E. E., Lubeznova I. Ju. Preparations of standardized silymarin. mechanisms of action and prospects for clinical application // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018; 7 (155): 73-85. (In Russ.)]
16. Zhang S., Pan H., Peng X., et al. Preventive use of a hepatoprotectant against anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A randomized controlled trial // J Gastroenterol Hepatol. 2016; 31 (2): 409-416.
17. Heo E., Kim D. K., Oh S. H., et al. Effect of Prophylactic Use of Silymarin on Anti-tuberculosis Drugs Induced Hepatotoxicity // Tuberc Respir Dis (Seoul). 2017; 80 (3): 265-269.
18. Luangchosiri C., Thakkestian A., Chitphuk S., et al. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury // BMC complementary and alternative medicine. 2015; 15 (1): 1-7.
19. Белоусова Н. С. Опыт применения оригинального гепатопротектора на основе расторопши пятнистой в терапии неалкогольной жировой болезни печени на фоне противотуберкулезной терапии // Инфекционные болезни. 2016; 14 (3): 61-66.
- [Belousova N. S. An experience of using an original milk thistle-based hepatoprotector in therapy of non-alcoholic fatty liver disease against the background of antituberculosis therapy // Infektsionnye bolezni. 2016; 14 (3): 61-66. (In Russ.)].
20. Shi Z., Wu J., Yang Q., et al. Efficacy and safety of milk thistle preventive treatment of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A protocol for systematic review and meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2020; 99 (99).
21. Gong J. Y., Ren H., Peng S. Y., et al. Comparative effectiveness of glycyrrhizic acid preparations aimed at preventing and treating anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A network meta-analysis of 97 randomized controlled trials // Phytomedicine. 2022; 98 (153942).
22. Рясенский Д. С., Асеев А. В., Эльгали А. И. Влияние глицирризиновой кислоты на состояние мембранных структур мононуклеаров у больных туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии // Туберкулез и болезни легких. 2018; 96 (10): 35-40.
- [Ryassenskiy D. S., Aseev A. V., Elgali A. I. Effect of glycyrrhizic acid on the membrane structures of mononuclear cells in pulmonary tuberculosis patients receiving anti-tuberculosis chemotherapy // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2018; 96 (10): 35-40. (In Russ.)]
23. Широкова Е. Н. Лекарственные поражения печени // Российские медицинские вести. 2011; 16 (3): 23-29.
- [Shirokova Y. N. Druginduced liver diseases // Rossiiskie meditsinskie vesti. 2011; 16 (3): 23-29. (In Russ.)].
24. Liu X., Li X. An Observation of Essentiale's Effects on the Liver Protection during the Medical Treatment of Tuberculosis // Journal of Clinical Pulmonary Medicine. 2002; 7 (1): 18-19.
25. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Хлынова О. В. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 2 (174): 29-54.
- [Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Hlynova O. V. Medicinal liver damage in adults // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; 2 (174): 29-54. (In Russ.)]
26. Удут В. В., Венгеровский А. И., Буркова В. Н., Каркищенко Н. Н. Влияние гепатопротекторов фосфолипидной природы на перекисное окисление липидов печени и содержание цитокинов крови при экспериментальной патологии, вызванной изониазидом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 6: 47-52.
- [Udut V. V., Vengerovskiy A. I., Burkova V. N., Karkishchenko N. N. Influence of hepatoprotectors of phospholipid nature on lipid peroxidation of the liver and the content of blood cytokines in experimental pathology caused by isoniazid // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2012; 6: 47-52.]
- Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>
- ### Сведения об авторах:
- Суханов Дмитрий Сергеевич**, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; [dmitriysukhanov@mail.ru](mailto:dmitriysukhanov@mail.ru)
- Тимофеев Евгений Владимирович**, д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; [darrieux@mail.ru](mailto:darrieux@mail.ru)
- Алексеева Юлия Сергеевна**, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А; [julija.alekseeva@pharminnotech.com](mailto:julija.alekseeva@pharminnotech.com)
- Нагорнова Ксения Александровна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; [ksenii.nagornova@yandex.ru](mailto:ksenii.nagornova@yandex.ru)
- ### Information about the authors:
- Dmitriy S. Sukhanov**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; [dmitriysukhanov@mail.ru](mailto:dmitriysukhanov@mail.ru)
- Eugene V. Timofeev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; [darrieux@mail.ru](mailto:darrieux@mail.ru)
- Julia S. Alekseeva**, PhD student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 14 lit. A Professor Popov str., St. Petersburg, 197022, Russia; [julija.alekseeva@pharminnotech.com](mailto:julija.alekseeva@pharminnotech.com)
- Kseniia A. Nagornova**, MD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russia; [ksenii.nagornova@yandex.ru](mailto:ksenii.nagornova@yandex.ru)
- ### Поступила/Received 12.01.2023
- ### Принята в печать/Accepted 16.01.2023



# XV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского

«Инфекционные болезни в современном мире:  
эволюция, текущие и будущие угрозы»

27–29 марта 2023 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, Площадь Европы, д. 2 (проезд до ст. метро «Киевская»)

## Соорганизаторы

- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням им. академика В.И.Покровского
- Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова
- Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

## Научная программа

- Актуальные вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия Российской Федерации
- Экология и эволюция возбудителей инфекционных болезней. Роль методов молекулярно-генетического анализа в системе мониторинга возникающих эпидемиологических угроз и ситуаций
- Инфекция COVID-19: молекулярная эпидемиология, иммунопатогенез и эволюция терапевтических подходов
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых: острые респираторные инфекции, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, природно-очаговые инфекции, тропические и паразитарные болезни и др.
- Инфекционные болезни и коморбидность. Сочетанные инфекции
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Новые методы и алгоритмы лабораторной диагностики инфекционных болезней. Индикации их возбудителей
- Проблемы антибактериальной и противовирусной терапии инфекционных болезней
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Проблемы профилактики инфекционных болезней и оценки поствакцинального иммунитета

Для участия в научной программе Конгресса необходимо до 20 января 2023 г. направить заявку в Оргкомитет на сайте [www.congress-infection.ru](http://www.congress-infection.ru).

Члены Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням им. академика В.И.Покровского имеют преимущественное право на участие в научной программе Конгресса.

Телефон/факс: +7 (925) 518-4791

E-mail: [congress-infection@pcr.ru](mailto:congress-infection@pcr.ru)

Усенко Денис Валериевич

## Регистрация участников

Для участия в работе Конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте [www.congress-infection.ru](http://www.congress-infection.ru) (подробная информация о вариантах регистрации размещена на сайте).

Для зарегистрированных участников будет предусмотрена возможность очного и дистанционного посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках Конгресса и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

## Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт [www.congress-infection.ru](http://www.congress-infection.ru) не позднее 20 января 2023 г. (правила оформления тезисов размещены на сайте). Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются. Реквизиты для оплаты публикации тезисов представлены на сайте [www.congress-infection.ru](http://www.congress-infection.ru)

Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте Конгресса.

## Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие ординаторы, аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до 20 февраля 2023 г. прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы. Подробная информация размещена на сайте [www.congress-infection.ru](http://www.congress-infection.ru)

## Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

## Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

**[www.congress-infection.ru](http://www.congress-infection.ru)**

## Дополнительная информация

### Регистрация участников и тезисы

Тел./факс: (495) 139-8070, (968) 916-9537; e-mail: [infection@mm-agency.ru](mailto:infection@mm-agency.ru)

### Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович. E-mail: [zsv@mm-agency.ru](mailto:zsv@mm-agency.ru). Телефон: +7 (925) 839-6397

Макарова Татьяна Владимировна. E-mail: [mtv@mm-agency.ru](mailto:mtv@mm-agency.ru). Телефон: +7 (495) 517-7055

Усенко Денис Валериевич. E-mail: [congress-infection@pcr.ru](mailto:congress-infection@pcr.ru). Телефон: +7 (925) 518-4791

## Технический организатор

Медицинское маркетинговое агентство  
Medical Marketing Agency

## Генеральный информационный спонсор

Династия  
www.phdynasty.ru



ФБУН Центральный НИИ  
Эпидемиологии  
Роспотребнадзора  
Федеральный научный центр  
на службе вахты здоровья

## Особенности диагностики и клиники гигантского безоара

С. Н. Стяжкина, ORCID: 0000-0001-5787-8269, sstazkina064@gmail.com

И. С. Храбров, ORCID: 0000-0003-2829-7355, iv.hrabrov@yandex.ru

Э. Р. Шагиева, ORCID: 0000-0002-6834-4630, shagieva.2000@mail.ru

Р. Р. Галиева, ORCID: 0000-0001-8631-5385, ruzilya.galieva.2016@mail.ru

Н. Н. Бабина, ORCID: 0000-0003-3345-5266, natalia.babina1999@gmail.com

Д. О. Несифорова, ORCID: 0000-0001-9414-3544, daryanes05@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

**Резюме.** Желудочно-кишечные безоары представляют собой скопление непереваренного материала, который можно найти в желудочно-кишечном тракте человека и некоторых животных. Состав и строение данных образований могут быть различными. Этиология внутрижелудочного безоара многофакторна, включает определенные факторы риска и предрасполагающие факторы, такие как сопутствующие медицинские расстройства, анатомические аномалии и нарушения моторики желудка, которые способствуют развитию внутрижелудочного безоара. Различают четыре типа безоаров: фитобезоары, трихобезоары, фармакобезоары и лактобезоары. Наиболее распространенным типом являются фитобезоары, состоящие из непереваренной клетчатки овощей или фруктов. Фитобезоар — безоар, в основе которого чаще всего лежит растительная клетчатка. Формирование фитобезоара в желудке происходит в результате употребления в пищу больших количеств кедровых орехов, дикой груши, винограда. Отдельно описаны диспирозбезоары, формирующиеся из хурмы, вязкие свойства которой приводят к слипанию частей хурмы в плотную массу с последующим формированием комка. Наиболее часто фитобезоары образуются у пациентов, которые подверглись оперативному вмешательству на желудке. В статье рассмотрен клинический случай удаления гигантского безоара культи желудка, который был обнаружен спустя 19 лет после субтотальной резекции данного органа по поводу злокачественного новообразования желудка T3N0M0 III стадии. Размер удаленного фитобезоара — 15 × 9 см, плотной, неэластической консистенции, овальной формы. До удаления из полости культи желудка безоар легко смещался при пальпации желудка. На поперечном разрезе образования имеются кусочки непереваренных растительных волокон. По данным гистологического исследования было обнаружено, что инородное тело представлено волокнистыми структурами с крупными включениями, содержащими клетчатку. Описанная картина более всего соответствует растительному происхождению безоара. Удаленное образование культи желудка привело к истощению пациентки (масса тела — 39 кг, рост — 163 см, индекс массы тела — 15 кг/м<sup>2</sup>), анемии III степени тяжести и проявлялось нетипичной клинической картиной. Таким образом, авторы данной статьи напоминают клиницистам о возможности образования безоаров в полости желудка, особенно у лиц, употребляющих в большом количестве волокнистые растительные продукты, прежде всего хурму и апельсины.

**Ключевые слова:** желудочно-кишечный тракт, резекция желудка, диспирозбезоар, фитобезоар, образование в полости желудка.

**Для цитирования:** Стяжкина С. Н., Храбров И. С., Шагиева Э. Р., Галиева Р. Р., Бабина Н. Н., Несифорова Д. О. Особенности диагностики и клиники гигантского безоара // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 48–52. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.007

## Features of diagnosis and clinic of giant bezoar

Svetlana N. Styazhkina, ORCID: 0000-0001-5787-8269, sstazkina064@gmail.com

Ivan S. Khrabrov, ORCID: 0000-0003-2829-7355, iv.hrabrov@yandex.ru

Elvina R. Shagieva, ORCID: 0000-0002-6834-4630, shagieva.2000@mail.ru

Ruzilya R. Galieva, ORCID: 0000-0001-8631-5385, ruzilya.galieva.2016@mail.ru

Natalya N. Babina, ORCID: 0000-0003-3345-5266, natalia.babina1999@gmail.com

Darya O. Nesiforova, ORCID: 0000-0001-9414-3544, daryanes05@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; 281 Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russia

**Abstract.** Gastrointestinal bezoars are an aggregation of undigested material that can be found in the gastrointestinal tract of humans and some animals. The composition and structure of these formations may be different. The etiology of an intragastric bezoar is multifactorial, including certain risk factors and predisposing factors such as comorbid medical disorders, anatomical abnormalities, and gastric motility disorders that contribute to the development of an intragastric bezoar. There are four types of bezoars: phytobezoars, trichobezoars, pharmacobezoars and lactobezoars. The most common type are phytobezoars, which consist of undigested fiber from vegetables or fruits. Phytobezoar is a bezoar, which is most often based on vegetable fiber. The formation of a phytobezoar in the stomach occurs as a result of eating large amounts of pine nuts, wild pears, and grapes. Separately, dyspepsia bezoars are described, they are formed from persimmon,



the viscous properties of which lead to the sticking of persimmon parts into a dense mass, followed by the formation of a lump. Most often, phytobezoars are formed in patients who had undergone surgery on the stomach. The article considers a clinical case of removal of a giant bezoar of the stomach stump, which was discovered 19 years after subtotal resection of the stomach because of a malignant neoplasm of the stomach T3N0M0 stage III. The size of the removed phytobezoar was  $15 \times 9$  cm, it was dense, not elastic in consistency, oval in shape. Before removal from the cavity of the stomach stump, the bezoar was easily displaced by palpation of the stomach. On the cross section of the formation there were pieces of undigested plant fibers. According to the histological examination, it was found that the foreign body is represented by fibrous structures with large inclusions containing fiber. The described picture most of all corresponds to the vegetable origin of the bezoar. The remote formation of the stomach stump led to the exhaustion of patient, her body weight was 39 kg with a height of 163 cm, body mass index was  $15 \text{ kg/m}^2$ , the anemia of III severity was diagnosed. The authors of this article remind clinicians of the possibility of the formation of bezoars in the stomach cavity, especially in individuals who consume large amounts of fibrous plant foods, primarily persimmons and oranges.

**Keywords:** gastrointestinal tract, gastric resection, disopyrobezoar, phytobezoar, formation in the stomach cavity.

**For citation:** Styazhkina S. N., Khrabrov I. S., Nesiforova D. O., Babina N. N., Shagieva E. R., Galieva R. R. Features of diagnosis and clinic of giant bezoar // *Lechaschi Vrach*. 2023; 2 (26): 48-52. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.007

**Б**езоары — это инородные тела, образующиеся в результате проглатывания веществ, которые не перевариваются в желудке и накапливаются в просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Различают четыре типа безоаров: фито-, трихо-, фармако- и лактобезоары. Наиболее распространены фитобезоары, состоящие из непереваренной клетчатки овощей или фруктов [1]. Большинство сообщений о случаях появления фитобезоаров поступило из средиземноморских стран, где рацион обычно богат хурмой, апельсинами и овощами [2]. Наиболее часто причиной образования фитобезоара является употребление в пищу хурмы, которая содержит растворимый таннин — шиббул [3], полимеризующийся при реакции с желудочной кислотой и образующий конгломерат [4].

У большинства пациентов с безоарами в анамнезе были операции на органах брюшной полости; однако дополнительными распространенными факторами являются плохое пережевывание пищи, чрезмерное употребление продуктов с высоким содержанием клетчатки и замедленное опорожнение желудка [5]. Период времени между операцией и обнаружением безоара может составлять от нескольких месяцев до многих лет [5]. Основные осложнения безоаров включают желудочно-кишечную непроходимость, перфорацию желудка, язву желудка и гастрит [6].

В последние 20-30 лет интерес к этим образованиям возрос, так как благодаря использованию новых методов диагностики их стали чаще находить у прооперированных больных [7, 8]. Предшествующая гастрэктомия является наиболее распространенным фактором риска образования безоара [9], который может возникнуть в период от 9 месяцев до 30 лет после операции [5].

Частота безоаров после гастрэктомии колеблется от 5% до 12% [9]. Операция на желудке может снизить моторику и кислотность желудка. Шунтирование желудка или резекция антрального отдела также могут привести к дисфункции пилорического отдела желудка, нарушению его своевременного опорожнения, тем самым препятствуя адекватному смешиванию кислоты и пищи. В этих случаях желудок быстро выбрасывает негидролизированные волокна в тощую кишку. Эти волокна впоследствии могут образовывать каркас фитобезоара [3, 9]. Потребление большого количества продуктов с высоким содержанием клетчатки и плохое пережевывание пищи приводят к проглатыванию больших комков пищи, которые перевариваются дольше и могут способствовать образованию безоаров [5, 9, 10]. Снижение желудочной секреции и перистальтики [9], проблемы с зубами [5], вегетативная диабетическая нейропатия и миотоническая дистрофия являются predisposing факторами к образованию безоара [9]. Сахарный диабет и связанный с ним гастропарез также могут быть факторами риска образования безоара после операции на желудке [11].

Безоары могут протекать бессимптомно или проявляться различными желудочно-кишечными симптомами [4]. Клиническая картина характеризуется болью в животе и его вздутием, рвотой, тошнотой, чувством насыщения, дисфагией, анорексией, потерей веса, желудочно-кишечным кровотечением и запором. Наличие инородного тела в желудке следует заподозрить у пациента, который ранее чувствовал себя хорошо, но начал испытывать снова приступы тошноты и рвоты на фоне развивающейся анорексии через несколько месяцев или даже лет после операции на желудке.

### Клиническое наблюдение

Пациентка Е., 59 лет, 05.05.2022 г. поступила на плановую госпитализацию в гастроэнтерологическое отделение Первой республиканской клинической больницы Удмуртской Республики с жалобами на рвоту съеденным после каждого приема пищи (2-3 раза в день); навязчивую отрыжку после еды; постоянную тошноту и изжогу; периодические боли в эпигастральной области с иррадиацией в спину, не связанные с приемом пищи и купирующиеся приемом омепразола. Отмечает общую слабость, неустойчивый аппетит, «пробкообразный» стул (выделение плотных оформленных масс в начале дефекации, затем кашицеобразного кала). За последние 2 месяца вес снизился на 10 кг. Со слов пациентки, осенью 2021 г. употребляла в пищу хурму и апельсины.

Из анамнеза известно, что в 2003 г. было диагностировано злокачественное новообразование (ЗНО) желудка T3N0M0 III стадии, в связи с чем в условиях Республиканского клинического онкологического диспансера (РКОД) была проведена субтотальная резекция желудка. После операции регулярно принимает омепразол при болях в животе и метоклопрамид с целью купирования тошноты. Состояние ухудшилось в декабре 2021 г., когда появилась рвота после каждого приема пищи. По результатам фиброгастроскопии от 27.04.2022 г., проведенной в РКОД, выявлены: рубцующаяся язва зоны гастродуоденоанастомоза с переходом на дистальную часть культи желудка; хроническая язва зоны гастродуоденоанастомоза; умеренно выраженная деформация гастродуоденоанастомоза; безоар культи желудка. Со слов пациентки, в феврале 2022 г. констатирована анемия III степени, в связи с чем получала инъек-

ционную форму препаратов железа. Аллергологический анамнез: отмечает головокружение после приема таблетированной формы Кеторола и дерматит после приема препарата Но-шпа. Наследственность отягощена: у бабушки — рак матки, у брата — язвенная болезнь желудка. Курит в течение 20 лет по 5 сигарет в день.

В ходе общего осмотра выявлен дефицит массы тела: рост — 163 см, вес — 39 кг, индекс массы тела = 15 кг/м<sup>2</sup>; кожные покровы обычной влажности, бледно-серой окраски, тургор снижен; ногтевые пластины тусклые и ломкие; мышцы конечностей атрофичны. При пальпации живота присутствует болезненность в эпигастрии и зоне Шоффара (проекции головки поджелудочной железы).

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости от 12.05.2022 г. отмечаются признаки незначительных диффузных изменений в структуре поджелудочной железы с явлениями легкого панкреатостаза, инородного тела в желудке (безоар), парагастральной лимфаденопатии, умеренного гепатоптоза, птоза желчного пузыря.

При рентгеноскопии с контрастным веществом пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки от 12.05.2022 г. обнаружен рефлюкс-эзофагит. Недостаточность кардии. Желудок: состояние после резекции по Бильрот-1 (культя желудка среднего объема). Безоар культи желудка (по результатам фиброгастродуоденоскопии). Нарушения пассажа бария по ЖКТ не выявлено.

На основании анамнеза, жалоб, физических и лабораторно-инструментальных данных пациентке был выставлен диагноз:

• **Основной.** Болезнь оперированного желудка. Состояние после субтоталь-

ной резекции желудка по Бильрот-1 в 2003 г. по поводу ЗНО желудка. Две язвы гастродуоденоанастомоза до 1,5 см, *Helicobacter pylori*-неуточненные. Выраженная рубцово-язвенная деформация гастродуоденоанастомоза. Безоар культи желудка.

• **Осложнения.** Нутритивный дефицит 2-й степени.

Пациентка Е. 13.05.2022 г. была переведена в хирургическое отделение, где было решено провести оперативное вмешательство с целью удаления безоара культи желудка.

Под эндотрахеальным наркозом выполнена верхне-, средне-, нижняя срединная лапаротомия с иссечением старого послеоперационного рубца. В брюшной полости — умеренно выраженный спаечный процесс: к париетальной брюшине передней брюшной стенки подпаяны диафрагмальная и висцеральная поверхности печени по ее переднему краю, спайки двенадцатиперстной кишки иссечены биполярным пинцетом-коагулятором. Гемостаз произведен электрокоагуляцией. Проведен контроль гемостаза. Сухо. Нижний край печени вишневого цвета, на 6-7 см ниже края реберной дуги.

Желчный пузырь не напряжен, физиологической окраски, стенки его не изменены. Рубцово-инфильтративных изменений в области расположения желчного пузыря и большого сосочка двенадцатиперстной кишки нет.

Петли тонкой кишки и отделы толстой кишки физиологической окраски, несколько раздуты, перистальтика активная. Сигмовидная кишка удлинена (долихосигма). Поверхность культи желудка, область гастродуоденоанастомоза физиологической окраски. При пальпации области гастродуодено-

анастомоза определяется циркулярное уплотнение хрящевидной плотности, вероятнее всего, рубцовая деформация его стенки, просвет сохранен. Гастродуоденоанастомозостоятелен. Через переднюю стенку культи желудка визуально контурируется и пальпаторно определяется плотное, неэластическое, легко смещаемое образование овальной формы, размером около 15 × 6 см (рис. 1). В желудок введен назогастральный зонд. Электроножом в режиме коагуляции выполнена гастротомия длиной около 6,5 см. Содержимое желудка извлечено электроаспиратором (рис. 2а, б).

Слизистая культи желудка незначительно очагово гиперемирована, складчатость сохранена. Гастродуоденальный анастомоз свободно проходим, слизистая эластичная, обычного рельефа, визуализируется язва анастомоза с переходом на культю желудка с краевой эпителизацией и ярко-красными грануляциями в дне, неправильной формы, размером 1,0 × 0,5 см. Удаление содержимого культи произведено электроаспиратором. Выполнена обработка места гастротомического разреза, который далее ушит двухрядным непрерывным швом. Повторно осмотрены органы брюшной полости — другой хирургической патологии не выявлено. Лапаротомная рана послойно зашита. Наложена асептическая повязка.

Гистологическое исследование. Макроскопически препарат имеет овоидную форму, плотнотканную консистенцию. Микроскопическое исследование показало, что безоар представлен волокнистыми структурами (рис. 3а) с крупными включениями в виде пузырьков (рис. 3б). В них содержатся гомогенные массы желтого или коричневого цвета, встречаются структуры, напоми-



Рис. 1. Гигантский фитобезоар у больной Е., 59 лет [данные получены авторами] / Giant phytobezoar in patient E., 59 years old [data obtained by the authors]

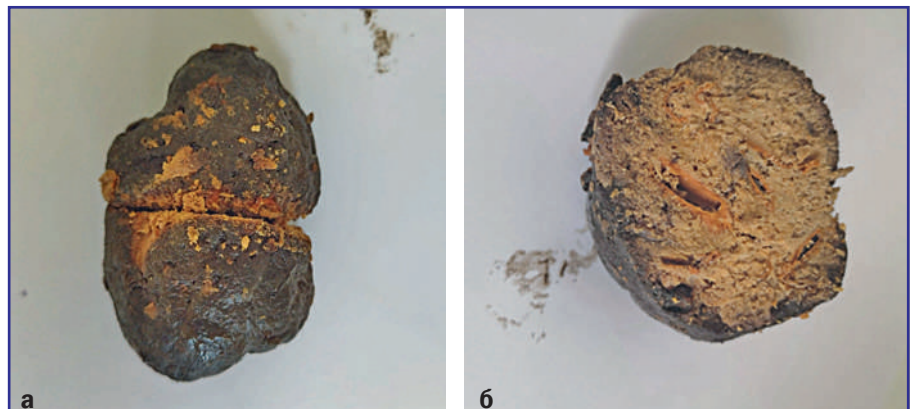


Рис. 2. Внешний вид удаленного фитобезоара: а — цельный; б — в разрезе [данные получены авторами] / Appearance of the removed phytobezoar: а — solid; б — in the context [data obtained by the authors]



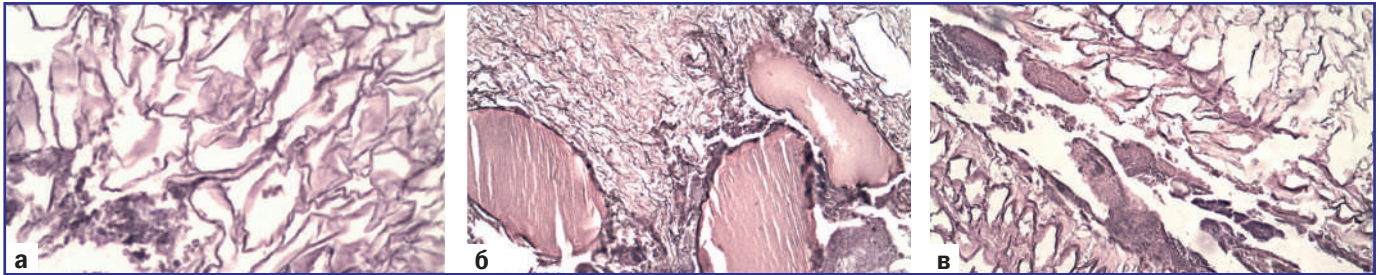


Рис. 3. Патоморфологическая картина (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ): а — волокнистые структуры в безоаре; б — пузырьки, содержащие однородные массы; в — фрагменты клетчатки [данные получены авторами] / Pathological picture (H&E  $\times 200$ ): а — fibrous structures in the bezoar; б — vesicles containing homogeneous masses; в — fragments of fiber [data obtained by the authors]

нающие клетчатку (рис. 3в). Описанная картина более всего соответствует растительному происхождению безоара.

### Обсуждение

У пациентки Е. была выполнена резекция желудка по Бильрот-1 19 лет назад. Предъявляет жалобы на тяжесть, боль в эпигастриальной области после приема пищи, рвоту недавно употребленной пищей. Последствием резекции желудка является нарушение его моторно-эвакуаторных функций и переваривания волокнистой пищи, что создает условия для формирования фитобезоара. Образование диспиробезоара (особого вида фитобезоара, который образуется из хурмы) у пациентки связано с большим одномоментным употреблением данного фрукта. Хурма содержит в своем составе смолы и вязкие вещества, которые под действием желудочного сока коагулируются и способствуют превращению частей пищи в плотный конгломерат.

Согласно данным литературы, фитобезоары обычно образуются в желудке [1]. Цитрусовые и хурма обладают наиболее признанным потенциалом образования безоаров у пациентов с предшествующими операциями на желудке [2, 16]. Дизопиробезоар, родственник хурме, является наиболее часто упоминаемым типом фитобезоара [12]. Предшествующие операции на желудке и ваготомия являются основными факторами риска, которые снижают моторику желудка и задерживают его опорожнение, способствуя развитию фитобезоаров. Другие факторы риска включают гипотиреоз, сахарный диабет, пожилой возраст, нейропатию, миотоническую дистрофию, обезвоживание, плохое пережевывание пищи, болюсное потребление непережевываемых растительных продуктов, болезнь Крона и карциному ЖКТ [13, 14]. Иногда часть безоара может покинуть желудок и обтуриро-

вать дистальные отделы тонкой кишки. Клинические проявления кишечного фитобезоара варьируют от бессимптомного течения до острого абдоминального синдрома и зависят от локализации безоаров. При развитии тонкокишечной непроходимости, вызванной обтурацией просвета безоаром, в 96–100% случаев присутствуют боли в животе, сопровождающиеся тошнотой и рвотой [15]. Осложнения, вызванные формированием безоара, могут привести к развитию гастрита, язвенной болезни желудка, желудочно-кишечного кровотечения, кишечной непроходимости из-за фрагментации безоара с прохождением его порций через привратник в двенадцатиперстную кишку.

Фитобезоары могут появиться даже спустя годы после хирургического вмешательства с относительно высоким риском рецидива [9, 17, 18]. Таким образом, необходимо подчеркнуть важность длительного наблюдения за питанием этих пациентов. Наилучшее лечение фитобезоара — это его профилактика, основанная на долгосрочном обучении пищевым привычкам, таким как прием пищи небольшими порциями, увеличение потребления жидкости, медленное и тщательное пережевывание, избегание чрезмерного употребления продуктов с высоким содержанием клетчатки, исключение из рациона хурмы и сердцевин цитрусовых и поддержание адекватной гигиены полости рта.

Сонографический диагноз безоара устанавливается при обнаружении внутрипросветного образования с гиперэхогенной поверхностью и выраженной акустической тенью [19]. Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости необходима для обнаружения безоаров желудка и тонкого кишечника, где они обычно распознаются как овальные или круглые внутрипросветные массы в ЖКТ с пузырьками воздуха

внутри и крапчатым внешним видом. КТ в диагностике безоаров является более точным методом инструментальной верификации, чем обычные рентгенограммы или УЗИ органов брюшной полости, и способна обнаружить дополнительные гастроинтестинальные безоары [19]. Также в диагностике и лечении данной патологии используют эндоскопические исследования.

Варианты лечения включают химическую энзимотерапию, эндоскопическое растворение и хирургическое удаление. Решение зависит от места обструкции, безоары в желудке успешно удаляются эндоскопически, при неэффективности данного метода показано хирургическое вмешательство. Немедикаментозное лечение, описанное для желудочных безоаров, представляет собой пероральный прием или эндоскопическую инъекцию кокаколы, которая может вызвать расслоение безоара из-за кислотности напитка [11].

### Выводы

1. Таким образом, безоар — это редкий вид патологии ЖКТ, с чем связана недостаточная осведомленность практических врачей с клиническими проявлениями, осложнениями и методами лечения данного заболевания.

2. Фитобезоары проявляются со временем в связи с незаметным увеличением объема инородного тела в желудке, клинически характеризуются диспепсическими расстройствами.

3. Для диагностики безоара желудка необходимы тщательно собранный анамнез, применение рентгенологического и фиброгастроскопического методов исследования. При неэффективности консервативного лечения выполняется плановая операция — гастротомия — для удаления безоара. ■

### СООТВЕТСТВИЕ НОРМАМ ЭТИКИ

Авторы подтверждают, что соблюдены права



людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

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

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

1. Razavianzadeh N., Foroutan B., Honarvar F., Forozeshfard M. Small bowel obstruction attributable to phytobezoar // *Oxf. Med. Case Rep.* 2016 (December (12)); omw 092.
  2. Acar T., Tuncal S., Aydin R. An unusual cause of gastrointestinal obstruction: bezoar // *N Z Med J.* 2003; 116 (1173): U422.
  3. Chisholm E. M., Leong H. T., Chung S. C., Li A. K. Phytobezoar: an uncommon cause of small bowel obstruction // *Ann R Coll Surg Engl.* 1992; 74 (5): 342-344.
  4. Iwamoto M., Okada H., Matsueda K., et al. Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoars // *World J Gastrointest Endosc.* 2015; 7 (4): 336-345.
  5. Dikicier E., Altintoprak F., Ozkan O. V., Yagmurkaya O., Uzunoglu M. Y. Intestinal obstruction due to phytobezoars: an update // *World J Clin Cases.* 2015; 3 (8): 721-726.
  6. Erzurumlu K., Malazgirt Z., Bektas A., et al. Gastrointestinal bezoars: a retrospective analysis of 34 cases // *World J Gastroenterol.* 2005; 11 (12): 1813-1817.
  7. Неймарк И. И. Прободная язва желудка и 12-перстной кишки. СПб, 2008. 260 с. [Neimark I. I. Perforated ulcer of the stomach and duodenum. St. Petersburg, 2008. 260 p.]
  8. Borg J., Heijkenskind F., Nlehn B. a. o. Massive occurrence of yeasts in operated stomach // *Acta Chir. Scand.* 2006. V. 357. P. 213-215.
  9. Teng H., Nawawi O., Ng K., Yik Y. Phytobezoar: an unusual cause of intestinal obstruction // *Biomed Imaging Interv J.* 2005; 1 (1): e4.
  10. Deront Bourdin F., Iannelli A., Delotte J. Phytobezoar: an unexpected cause of bowel obstruction in a pregnant woman with a history of Roux-en-Y gastric bypass // *Surg Obes Rel Dis.* 2014; 10 (6): e49-51.
  11. Hayashi K., Ohara H., Naitoh I., et al. Persimmon bezoar successfully treated by oral intake of Coca-Cola: a case report // *Cases J.* 2008; 1 (1): 385.
  12. Paschos K. A., Chatzigeorgiadis A. Pathophysiological and clinical aspects of the diagnosis and treatment of bezoars // *Ann. Gastroenterol.* 2019; 32 (3).
  13. Taha Y., Salman K., Alrayyes F., Alrayyes S. An unusual case of phytobezoar-induced small bowel obstruction // *J. Surg. Case Rep.* 2019; (11): rjz296.
  14. Mahir S., Salih A. M., Ahmed O. F., Kakamad F. H., Salih R. Q., Mohammed S. H., et al. Giant phytobezoar: an unusual cause of gastric outlet obstruction: a case report with literature review // *Int. J. Surg. Case Rep.* 2020; 67: 154-156.
  15. Oh S. H., Namgung H., Park M. H., Park D.-G. Bezoar-induced small bowel obstruction // *J. Korean Soc. Coloproctol.* 2012; 28: 89-93.
  16. Ertugrul I., Tardum Tardu A., Tolan K., Kayaalp C., Karagul S., Kirmizi S. Gastric bezoar after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: a case report // *Int J Surg Case Rep.* 2016; 23: 112-115.
  17. Krausz M. M., Moriel E. Z., Ayalon A., Pode D., Durst A. L. Surgical aspects of gastrointestinal persimmon phytobezoar treatment // *Am J Surg.* 1986; 152 (5): 526-530.
  18. Moffat J. H., Fraser W. P. Gastric bezoar // *Can Med Assoc J.* 1962; 87 (15): 813-814.
  19. Ripolles T., Garcia-Aguayo J., Martinez M. J., Gil P. Gastrointestinal bezoars: sonographic and CT characteristics // *AJR Am J Roentgenol.* 2001; 177 (1): 65-69.
- Сведения об авторах:**  
**Стяжкина Светлана Николаевна**, д.м.н., академик Российской академии естественных наук, профессор кафедры факультетской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, 281; председатель регионального общества хирургов Удмуртской Республики; sstazhkina064@gmail.com  
**Храбров Иван Сергеевич**, студент 4-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, 281; iv.hrabrov@yandex.ru  
**Шагиева Эльвина Рамильевна**, студентка 4-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, 281; shagieva.2000@mail.ru  
**Галиева Рузилья Рафисовна**, студентка 4-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, 281; ruzilya.galieva.2016@mail.ru
- Бабина Наталья Николаевна**, студентка 4-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, 281; natalia.babina1999@gmail.com  
**Несифорова Дарья Олеговна**, студентка 4-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, 281; daryanes05@mail.ru
- Information about the authors:**  
**Svetlana N. Stazhkina**, Dr. of Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of the Department of Faculty Surgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; 281 Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russia; Chairman of the Regional Society of Surgeons of the Udmurt Republic; sstazhkina064@gmail.com  
**Ivan S. Khrabrov**, 4th year student of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; 281 Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russia; iv.hrabrov@yandex.ru  
**Elvina R. Shagieva**, 4th year student of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; 281 Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russia; shagieva.2000@mail.ru  
**Ruzilya R. Galieva**, 4th year student of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; 281 Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russia; ruzilya.galieva.2016@mail.ru  
**Natalya N. Babina**, 4th year student of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; 281 Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russia; natalia.babina1999@gmail.com  
**Darya O. Nesiforova**, 4th year student of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; 281 Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russia; daryanes05@mail.ru

## Опыт применения желатина танната в комплексной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Ю. Н. Москалёва<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0002-6281-4654, juliya-m@bk.ru

Ю. Б. Хаманова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9929-6531, yngi@inbox.ru

А. В. Чашина<sup>1</sup>, anna.chashina2018@yandex.ru

Л. А. Шмальц<sup>1</sup>, +79089235574@yandex.ru

А. И. Перин<sup>1</sup>, iperin7@mail.ru

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

<sup>2</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области Городская клиническая больница № 40; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189

**Резюме.** Новая коронавирусная инфекция COVID-19 является системным заболеванием, при котором в патологический процесс вовлекаются не только легкие с развитием дыхательной недостаточности, но и клетки желудочно-кишечного тракта, что вызывает дисбиоз кишечной микробиоты, тем самым способствуя развитию интерстициального воспаления в стенке кишечника. Цель предпринятого нами исследования состояла в оценке эффективности применения цитомукопротектора — желатина танната при поражении кишечника у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Исследование включало 58 пациентов с данным диагнозом в возрасте от 35 до 70 лет, госпитализированных в инфекционный стационар Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области Городская клиническая больница № 40 Екатеринбурга. Пациенты были разделены на две группы: основная группа (26 человек), получавшая в комплексной терапии желатина таннат, и контрольная (32 человека), не получавшая в комплексной терапии цитомукопротектор. В исследование включали пациентов с желудочно-кишечными проявлениями инфекции COVID-19, подтвержденной по результатам анализа мазка из носо- и ротоглотки на коронавирус SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Критериями исключения из исследования были возраст старше 70 лет, а также сопутствующая патология опорно-двигательного аппарата, хроническая болезнь почек, беременность, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, онкогематологические и лимфопролиферативные заболевания. На фоне приема цитомукопротектора в основной группе по сравнению с контрольной наблюдались следующие явления: уменьшение продолжительности лихорадочного синдрома в 1,2 раза, диарейного — в 2,5 раза, диспептического — в 1,8 раза; корреляция между частотой и длительностью диарейного синдрома и выраженностью интерстициального воспаления в стенке кишечника ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,01$ ); иммуномодулирующее действие на Т-клеточное звено иммунитета. Побочных эффектов не наблюдалось.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, фекальный кальпротектин, интестинальное воспаление.

**Для цитирования:** Москалёва Ю. Н., Хаманова Ю. Б., Чашина А. В., Шмальц Л. А., Перин А. И. Опыт применения желатина танната в комплексной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 53-58.

DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.008

## Experience with the use of gelatin tannate in complex therapy in patients with a new coronavirus infection COVID-19

Yulya N. Moskaleva<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0002-6281-4654, juliya-m@bk.ru

Yuliya B. Khamanova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9929-6531, yngi@inbox.ru

Anna V. Chashchina<sup>1</sup>, anna.chashina2018@yandex.ru

Lyubov A. Shmalts<sup>1</sup>, +79089235574@yandex.ru

Aleksandr I. Perin<sup>1</sup>, iperin7@mail.ru

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

<sup>2</sup> State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region City Clinical Hospital No. 40; 189 Volgogradskaya str., Yekaterinburg, 620102, Russia

**Abstract.** The new coronavirus infection COVID-19 is a systemic disease associated with the involvement in the pathological process not only of the lungs with the development of respiratory failure, but also of cells of the gastrointestinal tract, which causes dysbiosis of the intestinal microbiota, thereby contributing to the development of interstitial inflammation in the intestinal wall. The purpose of our research was to evaluate the effectiveness of the use of the gelatin tannate in intestinal lesions in patients with a new coronavirus infection COVID-19. The study included 58 patients diagnosed with a new coronavirus infection COVID-19 aged 35 to 70 years, hospitalized in the infectious hospital of the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk region "City Clinical Hospital No. 40" of Yekaterinburg. The patients were divided into 2 groups: the main group (n = 26) of people who received gelatin tannate in the complex therapy, the second group (control, n = 32) who did not receive the cytomucoprotector Adiarin in the complex therapy. The study included the patients with COVID-19 infection with gastrointestinal manifestations confirmed by the results of the analysis of a smear from the nasopharynx and oropharynx for *SARS-CoV-2* coronavirus by polymerase chain reaction. The exclusion criteria from the study were age over 70 years, concomitant pathology: diseases of the musculoskeletal system, chronic kidney disease, pregnancy, infection caused by the human immunodeficiency virus, oncohematological and lymphoproliferative diseases. Against the background of taking of gelatin tannate, the following phenomena were observed in the main group in comparison with the control group: a decrease in the duration of febrile syndrome by 1.2 times, diarrheal syndrome by 2.5 times, dyspeptic syndrome by 1.8 times; correlation between the frequency and duration of diarrheal syndrome and the severity of interstitial inflammation in the intestinal wall ( $r = 0.7$ ,  $p < 0.01$ ); immunomodulatory effect on the T-cell link of immunity. No side effects were observed.

**Keywords:** new coronavirus infection, fecal calprotectin, interstitial inflammation.

**For citation:** Moskaleva Yu. N., Khamanova Yu. B., Chashchina A. V., Shmalts L. A., Perin A. I. Experience with the use of gelatin tannate in complex therapy in patients with a new coronavirus infection COVID-19 // *Lechaschi Vrach*. 2023; 2 (26): 53-58. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.008

**Н**овая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 обычно протекает с лихорадкой, кашлем, интерстициальным поражением легких с развитием дыхательной недостаточности, острым респираторным дистресс-синдромом [1]. Все чаще респираторные симптомы заболевания сопровождаются желудочно-кишечными проявлениями в виде тошноты, рвоты, боли в животе, анорексии и диареи [1]. Несколько исследований показывают, что коронавирус *SARS-CoV-2* активно поражает клетки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), размножаясь в эпителии тонкой и толстой кишки и способствуя избыточному иммунологическому ответу с последующим синтезом цитокинов, таких как интерлейкины 6 и 11 (ИЛ-6, ИЛ-11), фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) и интерферон альфа (ИФН- $\alpha$ ), активирующиеся лейкоцитами [1]. Последние, особенно нейтрофилы, вырабатывают кальпротектин [1], который относят к более чувствительным (93%) и специфичным (96%) биомаркерам активности заболевания при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) [12, 13]. По результатам обсервационного исследования у пациентов с повышенным уровнем кальпротектина чаще встречаются желудочно-кишечные симптомы [1].

Нарушение целостности кишечного барьера вследствие изменения кишечной микробиоты может привести к транслокации возбудителя инфекции COVID-19 из легких в просвет кишечника через кровеносную и лимфатическую системы [2].

Выдвинута гипотеза, согласно которой степень поражения ЖКТ коррелирует с тяжестью инфекции COVID-19 [3]. Не исключено, что повышенный уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов способен изменять микрофлору кишечника, способствуя нарушению целостности кишечного барьера и развитию сепсиса, а также синдрома полиорганной недостаточности [2]. В ряде публикаций китай-

ских исследователей сообщается о применении пробиотиков при тяжелых формах течения НКИ для предотвращения распространения COVID-19 и сохранения гомеостаза в кишечнике [9].

В отечественной литературе имеются исследования о применении цитомукопротекторов при острых кишечных инфекциях [18]. В России данная группа цитомукопротекторов представлена единственным средством Адиарин<sup>®</sup>, основным действующим веществом которого служит желатина таннат, создающий биобарьер на поверхности слизистой оболочки кишечника и препятствующий агрессивному воздействию вирусов, токсинов и бактерий. Клинический эффект характеризуется сокращением частоты эпизодов и продолжительности диарейного синдрома уже в первые 12 часов от начала терапии, быстрым купированием симптомов общей интоксикации [5].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности применения Адиарин<sup>®</sup> (желатина таннат) при поражении кишечника у пациентов с НКИ COVID-19.

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились две группы пациентов (n = 58) в возрасте от 35 до 70 лет с диагнозом «НКИ COVID-19», госпитализированных в инфекционный стационар государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Городская клиническая больница № 40» Екатеринбурга.

Критерии включения в группу: подтвержденная инфекция COVID-19 (выявление РНК вируса *SARS-CoV-2* с применением методов амплификации нуклеиновых кислот), присутствие клинической картины желудочно-кишечных симптомов.

Критерии исключения: возраст старше 70 лет, сопутствующая патология опорно-двигательного аппарата, хроническая



болезнь почек, беременность, ВИЧ-инфекция, онкогематологические и лимфопролиферативные заболевания.

Пациентов разделили на две группы: основная (26 человек), получавшая в комплексной терапии желатина таннат (Адиарин®), и контрольная (32 человека), не получавшая в комплексной терапии цитомукопротектор Адиарин®. В обеих группах уровень интерстициального воспаления кишечника оценивался по концентрации фекального кальпротектина. Проведен комплекс лабораторно-диагностических мероприятий, включавший сбор анамнеза и физикальное обследование; исследование концентрации фекального кальпротектина при поступлении в стационар и носоглоточной слизи методом полимеразной цепной реакции; пульсоксиметрию с измерением сатурации ( $SpO_2$ ) для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии; электрокардиографию в стандартных отведениях; общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы; биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин, альбумин, креатинфосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), С-реактивный белок (СРБ), коагулограмма), компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [15, 16].

Критериями оценки эффективности проводимой терапии являлись результаты клинических наблюдений и оценка показателей специфического и неспецифического иммунитета.

Базисная терапия COVID-19 включала назначение противовирусной, иммуносупрессивной, гормональной, антикоагулянтной и антибактериальной терапии ( $n = 58$ ). В основной группе применялся цитомукопротектор Адиарин® [5] по схеме: внутрь по 500 мг за 30 минут до еды через каждые 6 часов в течение 4 дней.

Соблюдение этических стандартов: работа одобрена Этическим комитетом в декабре 2020 г.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ AtteStat, версия 12.5, описание количественных признаков осуществлялось с использованием параметрических и непараметрических методов. Для проверки наличия нормального распределения использовался тест Шапиро – Уилка. Сравнение независимых групп по количественным признакам с нормальным распределением значений проводилось с использованием классического или модифицированного критерия Стьюдента. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический статистический критерий (U-критерий Манна – Уитни). Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Критический уровень значимости « $p$ » был принят равным 0,05. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения ( $M$ ) и ошибки среднего значения ( $m$ ); при ненормальном распределении в виде  $Me$  [Q25–Q75], где  $Me$  – медиана, Q25 и Q75 – соответственно нижний (25,0%) и верхний (75,0%) квартили.

## Результаты

В основной группе было 76,9% женщин и 23,0% мужчин, в контрольной – 75,0% и 25,0% соответственно. Участники исследования были сопоставимы по возрасту: средний возраст пациентов основной группы составил  $55,7 \pm 1,5$  года, контрольной –  $52,1 \pm 1,5$  года ( $p > 0,05$ ).

В основной группе пациентов среднетяжелое и тяжелое течение НКИ COVID-19 встречалось в 1,6 раза чаще, чем в контрольной группе пациентов, табл. 1.

В основной группе артериальная гипертензия (АГ) наблюдалась у 84,6% пациентов, ожирение – у 30,7%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 11,5%, сахарный диабет (СД) – у 23,0%, по наличию соматической патологии группы были сопоставимы ( $p > 0,05$ ), табл. 2.

Для унифицированной оценки сопутствующей патологии использовали индекс коморбидности Чарльсона [17]. Пациенты были сопоставимы по данному показателю, который составил в обеих группах в среднем 1 и 2 балла: в основной – 69,2% против 68,7% в контрольной группе ( $p > 0,05$ ).

По данным КТ ОГК, у пациентов основной группы (46,1%) выявлены интерстициальные изменения легочной ткани, соответствующие КТ3 (против 9,4% в контрольной группе,  $p < 0,05$ ). КТ2 обнаруживалась у 19,2% пациентов основной группы против 37,5% контрольной ( $p < 0,05$ ). Для КТ2 характерно от 25% до 50%, для КТ3 – от 50% до 75% поражения легочной ткани. У половины пациентов контрольной группы имелись изменения легочной ткани, соответствующие КТ1

Таблица 1  
Распределение пациентов по степени тяжести течения НКИ в основной и контрольной группах,  $n$  (%) [таблица составлена авторами] / Distribution of patients by severity of the course of the new coronavirus infection in the main and control groups,  $n$  (%) [table compiled by the authors]

Степень тяжести	Группы пациентов, $n = 58$		$p^*$
	Основная группа (Адиарин® +), $n = 26$ , %	Контрольная группа (Адиарин® –), $n = 32$ , %	
Легкая	3,8%	37,5%	$p > 0,05$
Среднетяжелая	88,4%	59,3%	$p > 0,05$
Тяжелая	7,6%	3,1%	$p > 0,05$

Таблица 2  
Сопутствующая патология при НКИ COVID-19,  $n$  (%) [таблица составлена авторами] / Concomitant pathology in NCI COVID-19,  $n$  (%) [table compiled by the authors]

Сопутствующая патология	Группы пациентов, $n = 58$		$p^*$
	Основная группа (Адиарин® +), $n = 26$ , %	Контрольная группа (Адиарин® –), $n = 32$ , %	
АГ	84,6%	65,6%	$p > 0,05$
ИБС	11,5%	3,1%	$p > 0,05$
СД	23,0%	9,3%	$p > 0,05$
Ожирение	30,7%	46,8%	$p > 0,05$

Примечание. \* Достоверность различий с группой пациентов, получавших Адиарин®,  $p < 0,05$ .

(53,1% против 34,6% основной группы,  $p > 0,05$ ), что соответствует  $< 25\%$  поражения легочной ткани.

В основной группе поражение легких отмечалось у 96,9%, в контрольной — у 92,3% пациентов ( $p > 0,05$ ).

На фоне применения цитомукопротектора Адиарин® наблюдалось укорочение продолжительности фебрильной лихорадки ( $8,4 \pm 0,7$  против  $10,52 \pm 0,49$  дня,  $p < 0,05$ ) и диареи в 2,5 раза, боли в животе — в 1,8 раза, диспепсии — в 1,8 раза по сравнению с пациентами, которые его не принимали ( $p < 0,05$ ), табл. 3.

Исследование кишечной микробиоты показало, что в основной группе преобладали *Escherichia coli* (57,6% против 31,2% в контрольной группе,  $p < 0,05$ ), реже встречались *Enterococcus faecalis* (34,6% против 12,5% в контрольной группе,  $p < 0,05$ ), *Candida albicans* (23,0% против 21,8% в контрольной группе,  $p > 0,05$ ), *Klebsiella pneumoniae* (19,2% против 9,3% в контрольной группе,  $p > 0,05$ ), *Staphylococcus aureus* (11,5% против 3,1% в контрольной группе,  $p > 0,05$ ).

Через 4 дня после приема Адиарина® проводился контрольный иммунохроматографический тест «РЭД кальпротектин 50+200», по результатам которого у 65,4% выявлен отрицательный результат, у 30,8% — слабоположительный, у 3,8% — положительный. Полученные результаты подтверждают эффективность применения Адиарина® у пациентов с НКИ (COVID-19) и клинической картиной желудочно-кишечных симптомов. В основной группе пациентов после лечения наблюдалась положительная динамика изменений

биохимического анализа крови в виде снижения уровня СРБ в 6,7 раза ( $p < 0,05$ ), в контрольной группе — в 1,1 раза ( $p > 0,05$ ). Другие показатели были в пределах референсных значений (табл. 4, 5).

## Обсуждение

В литературе описывают ряд причин и механизмов развития желудочно-кишечных симптомов при COVID-19. Одни авторы выделяют вирусную этиологию заболевания, согласно которой энтероциты теряют способность к всасыванию и слизистая оболочка кишечника подвергается микроскопическим воспалительным процессам [10], другие предполагают, что основа развития диареи — это нарушение функции рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), который обеспечивает нормальный гомеостаз в кишечнике [11]. Для оптимизации терапевтической тактики у пациентов с COVID-19 и расстройствами ЖКТ мы применяли курс цитомукопротективной терапии, основной эффект которой представлен сокращением продолжительности диарейного синдрома в 1,8 раза от начала лечения и более быстрым купированием симптомов общей интоксикации (в 1,2 раза).

По данным ряда исследований, у пациентов с инфекцией COVID-19 наблюдались как вовлечение легких, так и системные нарушения, проявляющиеся поражением ЖКТ и повышением уровня фекального кальпротектина [1]. Наше исследование показало, что концентрация фекального каль-

Таблица 3

**Продолжительность (в днях) ведущих клинических симптомов при COVID-19 в основной и контрольной группах [таблица составлена авторами] / Duration (in days) of the leading clinical symptoms in COVID-19 NCIS in the main and control groups [table compiled by the authors]**

Клинические проявления	Группы пациентов, n = 58				p*
	Основная группа (Адиарин® +), n = 26		Контрольная группа (Адиарин® -), n = 32		
	М	m	М	m	
Фебрильная лихорадка	8,4 ± 0,7	0,7	10,5 ± 0,4	0,4	p < 0,05
Слабость	14,6	1,4	17,0	0,5	p > 0,05
Миалгия	3,0	1,3	3,5	0,7	p > 0,05
Кашель	11,0	0,8	10,9	0,3	p > 0,05
Одышка	9,5	1,9	12,2	0,6	p > 0,05
Боль в животе	3,4	0,3	6,2	0,3	p < 0,05
Жидкий стул	2,5	0,3	6,4	0,5	p < 0,05
Диспепсия	4,6	0,3	8,4	0,4	p < 0,05
Примечание. * Достоверность различий с группой пациентов, получавших Адиарин®, p < 0,05.					

Примечание. \* Достоверность различий с группой пациентов, получавших Адиарин®,  $p < 0,05$ .

Таблица 4

**Результаты биохимического анализа крови пациентов до и после лечения [таблица составлена авторами] / Results of biochemical analysis of patients' blood before and after treatment [table compiled by the authors]**

Показатель	До лечения				p*	После лечения				p*
	Адиарин® +, n = 26		Адиарин® -, n = 32			Адиарин® +, n = 26		Адиарин® -, n = 32		
	М	м	М	м		М	м	М	м	
КФК	183,4	45,3	189,7	27,8	p > 0,05	148,5	8,6	142,8	17,1	p < 0,05
ЛДГ	226,1	13,9	220,5	8,1	p > 0,05	193,0	12,4	241,6	11,8	p < 0,05
СРБ	40,1	6,6	13,5	0,4	p < 0,05	5,9	2,8	14,1	1,3	p < 0,05
Примечание. * Статистически значимые различия с группой пациентов, получавших Адиарин® p < 0,05.										

Примечание. \* Статистически значимые различия с группой пациентов, получавших Адиарин®,  $p < 0,05$ .

Таблица 5

Результаты общего анализа крови и иммунограммы до и после лечения [таблица составлена авторами] / Results of a general blood test and immunograms before and after treatment [table compiled by the authors]

Показатель	До лечения				p *	После лечения				p *
	Основная группа (Адиарин® +), n = 26		Контрольная группа (Адиарин® -), n = 32			Основная группа (Адиарин® +), n = 26		Контрольная группа (Адиарин® -), n = 32		
	М	м	М	м		М	м	М	м	
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,9	0,3	4,6	0,4	p > 0,05	7,6	0,7	5,2	0,5	p < 0,05
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	214,4	12,4	207,3	11,9	p > 0,05	296,3	19,4	245,3	14,0	p < 0,05
CD3, 10 <sup>9</sup> /л	1,1	0,1	1,5	0,1	p < 0,05	1,4	0,1	0,8	0,1	p < 0,05
CD4, 10 <sup>9</sup> /л	0,8	0,1	1,3	0,1	p < 0,05	0,9	0,1	0,5	0,1	p < 0,05
CD8, 10 <sup>9</sup> /л	0,3	0,04	0,4	0,02	p > 0,05	0,4	0,1	0,2	0,02	p < 0,05
CD56, 10 <sup>9</sup> /л	0,1	0,02	0,2	0,02	p > 0,05	0,1	0,02	0,1	0,01	p > 0,05
IgA, г/л	2,7	0,2	2,5	0,1	p > 0,05	2,6	0,2	2,5	0,1	p > 0,05
IgG г/л	11,1	0,5	10,5	0,3	p > 0,05	10,8	0,5	10,5	0,3	p > 0,05
IgM г/л	0,9	0,1	1,1	0,2	p < 0,05	1,0	0,1	1,2	0,2	p > 0,05
ЦИК, еоп	74,6	8,5	74,0	5,3	p > 0,05	78,0	8,4	79,6	5,8	p > 0,05
Примечание. * Статистически значимые различия с группой пациентов, получавших Адиарин®, p < 0,05.										

Примечание. \* Статистически значимые различия с группой пациентов, получавших Адиарин®, p < 0,05.

протектина превышала 200 мкг/г у всех пациентов основной группы с поражением ЖКТ, а в контрольной группе составляла менее 50 мкг/г (p < 0,05). На фоне применения цитомукопротектора Адиарин® уровень фекального кальпротектина нормализовался у 68% больных.

Уровень фекального кальпротектина при инфекции, вызываемой *Clostridium difficile*, выше у пациентов с тяжелым течением заболевания, чем со средней тяжестью течения, и достоверно выше, чем у здоровых людей, что делает возможным использование кальпротектина для прогнозирования степени тяжести клостридиальной инфекции [14]. Нами выявлены корреляции между уровнем кальпротектина и СРБ (коэффициент корреляции Пирсона 0,5, p < 0,01), что отражает системность воспалительной реакции с вовлечением не только легких, но и кишечника, и уровнем кальпротектина и количеством дефекаций в день (коэффициент корреляции Пирсона 0,7, p < 0,01). Возможно, это объясняется механизмом транслокации бактерий и метаболитов из пораженного кишечника и миграцией активных иммунных клеток [6-8]. Повреждение легочной ткани сопровождается миграцией коронавируса в системный кровоток с поражением тканей ЖКТ и развитием патологических изменений в них, и, напротив, дисбиоз кишечной микробиоты способствует развитию воспалительных изменений в легочной ткани. Кроме того, сообщается, что приблизительно 50% взрослых пациентов с ВЗК имеют нарушение функции легких без респираторных заболеваний в анамнезе [2]. На фоне применения цитомукопротектора Адиарин® выявлены основные изменения в клеточном звене иммунитета: увеличение числа клеток CD3+, CD4+, CD8+, в гуморальном звене иммунитета изменений не наблюдалось.

## Выводы

В основной группе пациентов на фоне приема цитомукопротектора Адиарин® по сравнению с контрольной группой:

1) Наблюдалось снижение продолжительности фебрильной лихорадки в 1,2 раза (p < 0,05), диареи — в 2,5 раза (p < 0,05),

боли в животе — в 1,8 раза (p < 0,05), диспепсии — в 1,8 раза (p < 0,05).

2) Выявлена корреляция между частотой и длительностью диарейного синдрома и выраженностью интестинального воспаления в стенке кишечника (r = 0,7, p < 0,01).

3) Цитомукопротектор Адиарин® оказывает иммуномодулирующее действие на Т-клеточное звено иммунитета.

4) Побочных эффектов не наблюдалось. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

- Ojetti V., Saviano A., Covino M., et al. COVID-19 and intestinal inflammation: Role of fecal calprotectin // Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2020; 52 (11): 1231-1233. DOI: 10.1016/j.dld.2020.09.015.
- Aktas B., Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19 // Turkish Journal of Biology. 2020; 44 (3): 265-272. Published 2020 Jun 21. DOI: 10.3906/biy-2005-102.
- Giron L. B., Dweep H., Yin X., et al. Plasma Markers of Disrupted Gut Permeability in Severe COVID-19 Patients [published correction appears in Front Immunol. 2021 Oct 04; 12: 779064]. // Front Immunol. 2021; 12: 686240. Published 2021 Jun 9. DOI: 10.3389/fimmu.2021.686240.
- Zuo T., Zhang F., Lui G. C. Y., et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization // Gastroenterology. 2020; 159 (3): 944-955. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
- Хасаева Е. И., Деулина Л. Е. Противодиарейные препараты // Инновации. Наука. Образование. 2021; 48: 2567-2570. [Khasaeva E. I., Deulina L. E. Antidiarrheal drugs // Innovations. The science. Education. 2021; 48: 2567-2570.]
- Bingula R., Filaire M., Radosevic-Robin N., et al. Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer // J Oncol. 2017; 2017: 5035371. DOI: 10.1155/2017/5035371.



7. Samuelson D. R., Welsh D. A., Shellito J. E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota // *Front Microbiol.* 2015; 6: 1085. Published 2015 Oct 7. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01085.
8. Huffnagle G. B. The microbiota and allergies/asthma // *PLoSPathog.* 2010; 6 (5): e1000549. Published 2010 May 27. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000549.
9. Gao Q. Y., Chen Y. X., Fang J. Y. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract // *The Journal of Digestive Diseases.* 2020; 21 (3): 125-126. DOI: 10.1111/1751-2980.12851.
10. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission // *Gastroenterology.* 2020; 158 (6): 1518-1519. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
11. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A., et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation // *Nature.* 2012; 487 (7408): 477-481. Published 2012 Jul 25. DOI: 10.1038/nature11228.
12. Mori A., Mitsuyama K., Sakemi R., et al. Evaluation of Serum Calprotectin Levels in Patients with Inflammatory Bowel Disease // *Kurume Med J.* 2021; 66 (4): 209-215. DOI: 10.2739/kurumemedj.MS664009.
13. Kyle B. D., Agbor T. A., Sharif S., et al. Fecal Calprotectin, CRP and Leucocytes in IBD Patients: Comparison of Biomarkers With Biopsy Results // *J Can Assoc Gastroenterol.* 2020; 4 (2): 84-90. Published 2020 Mar 27. DOI: 10.1093/jcag/gwaa009.
14. Kim J., Kim H., Oh H. J., et al. Fecal Calprotectin Level Reflects the Severity of Clostridium difficile Infection // *Ann Lab Med.* 2017; 37 (1): 53-57. DOI: 10.3343/alm.2017.37.1.53.
15. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 10 (08.02.2021) / Авдеев С. Н., Адамян Л. В., Алексеева Е. И. и др.  
[Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19), version 10 (02/08/2021) / Avdeev S. N., Adamyan L. V., Alekseeva E. I. and others.]
16. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 11 (07.05.2021) / Авдеев С. Н., Адамян Л. В., Алексеева Е. И. и др.  
[Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19), version 11 (05/07/2021) / Avdeev S. N., Adamyan L. V., Alekseeva E. I. and others.]
17. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., McKenzie C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J Chron Dis.* 1987; 40 (5): 373-383.
18. Хавкина Д. А., Руженцова Т. А., Попова Р. В. И. и др. Эффективность патогенетической терапии при инфекционных диареях у детей в условиях эпидемии COVID-19 // *Медицинский совет.* 2020; 2: 95-100.  
[Khavkina D. A., Ruzhentsova T. A., Popova R. V. I., et al. The effectiveness of pathogenetic therapy for infectious diarrhea in children during the COVID-19 epidemic // *Medical Council.* 2020; 2: 95-100.]

## Сведения об авторах:

**Москалёва Юлия Николаевна**, аспирант кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; заведующая приемным отделением инфекционной службы Государственного автономного

учреждения здравоохранения Свердловской области Городская клиническая больница № 40; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189; [juliya-m@bk.ru](mailto:juliya-m@bk.ru)

**Хаманова Юлия Борисовна**, д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; [yngi@inbox.ru](mailto:yngi@inbox.ru)

**Чашина Анна Владимировна**, студентка 6-го курса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; [anna.chashina2018@yandex.ru](mailto:anna.chashina2018@yandex.ru),

**Шмальц Любовь Алексеевна**, студентка 6-го курса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; [+79089235574@yandex.ru](mailto:+79089235574@yandex.ru)

**Перин Александр Игоревич**, студент 6-го курса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; [iperin7@mail.ru](mailto:iperin7@mail.ru)

## Information about the authors:

**Yulya N. Moskaleva**, PhD student of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; Head of the reception department of the Infectious Diseases Service at the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region City Clinical Hospital No. 40; 189 Volgogradskaya str., Yekaterinburg, 620102, Russia; [juliya-m@bk.ru](mailto:juliya-m@bk.ru)

**Yuliya B. Khamanova**, Dr. of Sci. (Med.), Associate professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; [yngi@inbox.ru](mailto:yngi@inbox.ru)

**Anna V. Chashchina**, 6th year student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; [anna.chashina2018@yandex.ru](mailto:anna.chashina2018@yandex.ru)

**Lyubov A. Shmalts**, 6th year student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; [+79089235574@yandex.ru](mailto:+79089235574@yandex.ru)

**Aleksandr I. Perin**, 6th year student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; [iperin7@mail.ru](mailto:iperin7@mail.ru)

Поступила/Received 30.01.2023

Принята в печать/Accepted 01.02.2023

# Адиарин® – комплекс для решения проблем диареи у детей и взрослых



# 1

## Адиарин® (желатина таннат)

Помогает при любом виде диареи

- Создает на слизистой кишечника барьер, защищающий от вирусов, бактерий и токсинов
- Сокращает частоту стула уже в первые 12 часов приема<sup>1</sup>



+



# 2

## Адиарин® Регидрокомплекс®

- Профилактика и устранение обезвоживания при диарее и рвоте
- Соответствует рекомендациям ВОЗ<sup>2</sup>

245мОсм/л



+

Реклама



# 3

## Адиарин® Пробио

- Помогает восстановить микрофлору кишечника
- Специальная комбинация штаммов с доказанным антидиарейным действием<sup>3</sup>
- Способствует защите микрофлоры от негативного влияния антибиотиков



ООО «ЯДРАН», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII  
Тел.: +7 (499) 143 33 71. email: jadran@jgl.ru, www.jgl.ru

WWW.ADIARIN.RU

Адиарин®, изделие медицинское для защиты слизистой оболочки кишечника, №ПЗН 2017/5412 от 19.07.2021 г., Адиарин® Регидрокомплекс®, специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания для детей с первых дней жизни и взрослых, RU.77.99.32.004.E.001035.03.19 от 22.03.2019 г., Адиарин® Пробио, биологически активная добавка к пище, №КЗ.16.01.98.003.E.000461.06.17 от 23.06.2017г.

1. Наблюдательное проспективное исследование с участием 2 когорт пациентов с острой диареей, принимавших желатина таннат, с оценкой показателей через 0 и 12 ч от момента начала (представлено на конференции SED — Semana de las Enfermedades Digestivas, июнь 2007, г. Мадрид)  
2. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69227/WHO\\_FCH\\_CAH\\_06.1.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69227/WHO_FCH_CAH_06.1.pdf?sequence=1&isAllowed=y)  
3. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al/ European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition?/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence- based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014 I J. Pediatric Gastroenterol. Nutr. 2014. Vol. 59.Nº1. P.132-152.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ



## Современная фармакотерапия пациентов с синдромом короткой кишки. Региональный опыт ведения пациентов

Е. П. Тропина, ORCID: 0000-0003-2917-7451, [tep\\_1962@mail.ru](mailto:tep_1962@mail.ru)

В. А. Змановская, ORCID: 0000-0002-1742-1907, [9798603@mail.ru](mailto:9798603@mail.ru)

Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; 625043, Россия, Тюмень, Славянская, 1

**Резюме.** В статье представлен обзор современных тенденций в подходе к методам лечения пациентов с синдромом короткой кишки, в том числе рассмотрены примеры больных детского возраста, состоящих на учете в службе паллиативной помощи детям Тюменской области. Синдром короткой кишки представляет собой крайне редко встречающуюся нозологическую единицу в практике клинициста, и, как правило, пациенты с таким диагнозом нуждаются в организации мультидисциплинарного подхода к лечению, так как оно требует привлечения специалистов различного профиля, таких как педиатр, хирург, гастроэнтеролог, реаниматолог, специалист по клиническому питанию/нутрициолог, психолог, процедурная сестра, а также родителей/законных представителей. Чаще всего проявлениями заболевания являются симптомы мальабсорбции: демпинг-синдром, прогрессирующая потеря массы тела, дефицит макро- и микронутриентов, задержка роста и развития всех органов и систем, проявления диспепсии и боли в животе. Обращает на себя внимание, что количество и интенсивность симптомов значительно варьируют среди пациентов, это может зависеть от ряда факторов (уровень и объем резекции, остаточная длина и функциональная сохранность резидуального сегмента, наличие стомы/стом либо восстановленная кишечная трубка, сопутствующие заболевания и возможные пороки развития). Традиционная тактика лечения таких пациентов предполагает необходимость пожизненного парентерального питания или, в качестве вынужденной меры, трансплантацию кишечника. Реабилитационные мероприятия у детей с синдромом короткой кишки должны учитывать требования коррекции нарушенного всасывания и восстановления нормального трофического статуса; купирование диареи, профилактику и лечение дисбактериоза; контроль и коррекцию общих дигестивных нарушений, а также коморбидных состояний. Основную осторожность в тактике ведения пациентов с синдромом короткой кишки вызывает потребность в длительном постоянном парентеральном питании, что влечет за собой ряд жизнеугрожающих рисков, включая катетер-ассоциированные состояния (сепсис и тромбоз, что, помимо агрессивного лечения, требует периодической замены центрального венозного доступа и грозит его полной потерей), холестаз с исходом в цирроз, атрофию слизистой остаточной кишки, нарушение метаболизма D-лактата (с риском D-лактатацидоза и образованием оксалатных камней в почках), а также, особенно при отсутствии в исходе резекции баугиниевой заслонки, появление синдрома избыточного бактериального роста, сопровождающегося опасностью транслокации кишечной флоры в собственную пластику и последующим кишечно-ассоциированным сепсисом. После анализа публикаций и оценки опыта работы с детьми с синдромом короткой кишки в Тюменской области мы установили, что аналог глюкагон-подобного пептида 2 — тедуглутид — дает возможность снизить объем парентерального питания, время инфузий, а также добиться полного перехода на энтеральную автономию. Метод лечения тедуглутидом наиболее перспективен для больных данной категории, так как снижает риски, связанные с парентеральным питанием, и улучшает прогноз дальнейшей жизни.

**Ключевые слова:** синдром короткой кишки, кишечная недостаточность, адаптация кишечника, парентеральное питание, тедуглутид.

**Для цитирования:** Тропина Е. П., Змановская В. А. Современная фармакотерапия пациентов с синдромом короткой кишки. Региональный опыт ведения пациентов // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 60-66. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.009

## Modern pharmacotherapy of patients with short intestinal syndrome. Regional experience in management of patients

Elena P. Tropina, ORCID: 0000-0003-2917-7451, [tep\\_1962@mail.ru](mailto:tep_1962@mail.ru)

Vera A. Zmanovskaya, ORCID: 0000-0002-1742-1907, [9798603@mail.ru](mailto:9798603@mail.ru)

Center for Palliative Care for Children at the State Autonomous Healthcare Institution of the Tyumen Region Children's Medical and Rehabilitation Center "Nadezhda"; 1 Slavyanskaya, Tyumen, 625043, Russia

**Abstract.** The article presents an overview of current trends in the approach to the treatment of patients with short bowel syndrome, including examples of children's patients registered in the palliative care service for children of the Tyumen region. Short bowel syndrome is an



extremely rare nosological unit in the practice of a clinician and, as a rule, patients with such a diagnosis need to organize a multidisciplinary approach to treatment, since it requires the involvement of specialists of various profiles, such as: pediatrician, surgeon, gastroenterologist, resuscitator, clinical nutrition specialist / nutritionist, psychologist, procedural nurse, as well as parents/legal representatives. The most common manifestations of the disease are symptoms of malabsorption: dumping syndrome, progressive loss of body weight, deficiency of macro- and micronutrients, stunting of growth and development of all organs and systems, other manifestations of dyspepsia and abdominal pain. Attention is drawn to the fact that the number and intensity of symptoms varies significantly among patients, which may depend on a number of factors (the level and volume of resection, residual length, functional safety of the residual segment, the presence of a stoma / stoma, or a restored intestinal tube, concomitant diseases and possible malformations). The traditional tactics of treating such patients include the need for lifelong parenteral nutrition or, as a forced measure, intestinal transplantation. Rehabilitation measures in children with short bowel syndrome should take into account the requirements of correction of impaired absorption and restoration of normal trophic status; relief of diarrhea, prevention and treatment of dysbiosis; control and correction of general digestive disorders, as well as comorbid conditions. The main alertness in the tactics of managing patients with short bowel syndrome is caused by the need for long-term constant parenteral nutrition, which entails a number of life-threatening risks, such as: catheter-associated conditions (sepsis and thrombosis, which, in addition to aggressive treatment, requires periodic replacement of the central venous access and threatens its complete loss), cholestasis with the outcome of cirrhosis, atrophy of the residual intestinal mucosa, impaired metabolism of D-lactate (with the risk of D-lactate acidosis and oxalates (with the formation of oxalate kidney stones), and also, especially in the absence of resection of the bauginia flap in the outcome, the appearance of excessive bacterial growth syndrome, accompanied by the danger of translocation of intestinal flora into its own plastic and subsequent intestinal-associated sepsis). After analyzing publications and evaluating the experience of working with children with short bowel syndrome in the Tyumen region, we found that the analogue of glucagon-like peptide 2 — teduglutide — makes it possible to reduce the volume of parenteral nutrition, infusion time, and also achieve a complete transition to enteral autonomy. The method of treatment with teduglutide is the most promising for patients of this category, as it reduces the risks associated with parenteral nutrition and improves the prognosis of later life.

**Keywords:** short bowel syndrome, intestinal failure, intestinal adaptation, parenteral nutrition, teduglutide.

**For citation:** Tropina E. P., Zmanovskaya V. A. Modern pharmacotherapy of patients with short intestinal syndrome. Regional experience in management of patients // *Lechaschi Vrach.* 2023; 2 (26): 60-66. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.009

**С**индром короткой кишки с кишечной недостаточностью (СКК-КН) — это крайне редкое, изнурительное и потенциально опасное для жизни состояние, при котором утрата абсорбционной способности кишечника лишает людей возможности усваивать достаточное количество питательных веществ из потребляемой пищи, поэтому им требуется парентеральное питание/внутривенная инфузионная терапия (ПП/ВВ, также известные как парентеральная поддержка).

Код заболевания по МКБ-10: K92.1 — нарушение всасывания после хирургического вмешательства, неклассифицированное в других рубриках (в МКБ-11 присутствуют обновленные коды: DA96.04. Short bowel syndrome. Description: having less than 200 cm of residual small bowel with or without colon in an adult and for children (< 18 years), less than 25% of the normal length of intestine for their respective age (DA96.04. Синдром короткого кишечника. Описание: наличие менее 200 см остаточной тонкой кишки с толстой кишкой или без нее у взрослых и детей младше 18 лет, менее 25% от нормальной длины кишечника для соответствующего возраста). Еще есть отдельный код для новорожденных — Short bowel syndrome in neonate (KB89.1) (Синдром короткого кишечника у новорожденных (KB89.1). [https://icd.](https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/780637678)

[who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/780637678](https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/780637678)). В РФ МКБ-11 пока не работает).

Частота встречаемости СКК в целом составляет от 2 до 5 случаев на 1 млн человек [1], а у детей равняется:

- 24,5 на 100 000 живорожденных;
- 353,7 на 100 000 среди недоношенных.

Летальность непосредственно при СКК варьирует от 11% до 37,5%. Основная причина летальных исходов независимо от лечебной тактики — инфекционные осложнения [2].

Основные причины СКК, широко описанные в литературе, ведут к развитию ряда патологических процессов, вызванных обширной резекцией кишечника и связанных с объемом резекции и ее уровнем. При тяжелом СКК с выделениями через стому происходит потеря электролитов и минералов (калий, натрий, железо, цинк и магний). Также одним из проявлений синдрома короткой кишки является мальабсорбция (нарушение всасывания и потеря одного или нескольких питательных веществ, поступающих в пищеварительный тракт), которая характеризуется диареей и обезвоживанием [3]. Многие годы считалось, что у пациентов с СКК может применяться только заместительная терапия в виде ПП. Следует обратить внимание на то, что длительное ПП может повлечь

за собой септические осложнения, нарушение функций печени и др. Кроме того, такая терапия сопровождается значительным снижением качества жизни пациента [4].

В настоящий момент реабилитация пациентов с СКК основана на мультидисциплинарном подходе, предусматривающем совместную работу врачей многих специальностей, что позволяет объективно оценить состояние больного и обеспечить эффективность лечения. В последние 20 лет активно развивается направление гормонального лечения пациентов с СКК, ведущего к адаптации и реабилитации кишечника. Относительно недавно было установлено, что аналоги глюкагоноподобных пептидов (ГПП) могут улучшать процессы абсорбции, уменьшать процесс апоптоза эпителиальных клеток, а также усиливать усвоение нутриентов, что способствует реабилитации пациентов с данным заболеванием. ГПП-2 (глюкагоноподобный пептид-2) — это естественный гормон желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), секретируемый L-клетками подвздошной и тонкой кишки в ответ на неабсорбированные питательные вещества. Первым и единственным препаратом, показанным для лечения СКК, является тедуглутид — рекомбинантный аналог человеческого ГПП-2. Одобрен в Европейском Союзе и США в 2012 г., зарегистрирован в РФ

с 2021 г. для лечения пациентов в возрасте от 1 года. За счет увеличения всасывания нутриентов из кишечника происходит снижение потребности в ПП и, как следствие, уменьшение его объемов и времени введения [5].

По доклиническим и клиническим данным ГПП-2 и его аналоги (первый препарат в классе — тедуглутид) оказывают следующие эффекты:

- ростковые (структурная адаптация кишки) — индукция пролиферации и повышение выживаемости клеток крипт, увеличение длины ворсинок и глубины крипт, подавление апоптоза энтероцитов, увеличение массы кишечника;
- функциональные (функциональная адаптация кишки) — увеличение кишечного и портального кровотока, подавление секреции соляной кислоты (HCl) в желудке, замедление моторики и повышение всасывающей способности кишечника, в том числе за счет увеличения образования хиломикронов и всасывания глюкозы при участии селективного обратимого ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-1) и транспортера глюкозы 2-го типа (GLUT-2), улучшение барьерной функции кишечника, уменьшение воспаления, повышение продукции вазоактивного кишечного полипептида (ВИП), уменьшение экспрессии интерлейкинов 1 и 2 (ИЛ-1 и ИЛ-2).

Целью настоящего исследования было рассмотреть и описать основные результаты современной фармакотерапии пациентов с СКК в мировой практике и в Тюменской области.

## Материалы и методы исследования

Проведен поиск в базах данных PubMed, Clinical Trials и eLIBRARY по ключевым словам: синдром короткой кишки, кишечная недостаточность, адаптация кишечника, парентеральное питание. По результатам анализа 25 публикаций по изучаемой теме в обзор были включены сведения из 9 источников научной литературы. После формирования литературного обзора был осуществлен анализ историй болезни троих детей с диагнозом СКК, находящихся под наблюдением специалистов Центра паллиативной помощи детям «Надежда» в Тюмени.

## Результаты

Влияние тедуглутида на педиатрических пациентов с СКК оценивали при анализе двух клинических иссле-

Результаты эффективности медикаментозного лечения к 24-й неделе исследования [таблица составлена авторами] / The results of the effectiveness of drug treatment by the 24th week of the study [table compiled by the authors]			
Показатель	Тедуглутид, 0,025 мг/кг/сут	Тедуглутид, 0,05 мг/кг/сут	Стандартное лечение
Снижение объема парентерального питания $\geq 20\%$ , n (%)	13 (54%)	18 (69%)	1
Объем парентерального питания, мл/кг/сут	$\downarrow 16,2 (\pm 10,52)$	$\downarrow 23,30 (\pm 17,50)$	$\downarrow 6,0 (\pm 4,55)$
Время инфузии, дней/нед (часов/сут)	$\downarrow 0,9 (\pm 1,78)$	$\downarrow 1,3 (\pm 2,24)$	0
	$\downarrow 2,5 (\pm 2,73)$	$\downarrow 3,0 (\pm 3,84)$	$\downarrow 0,2 (\pm 0,69)$

дований (КИ) эффективности применения данного препарата у детей (12-недельное открытое многоцентровое и 24-недельное рандомизированное двойное слепое), в которых участвовали дети с СКК в возрасте от 1 до 17 лет, нуждающиеся в ПП, с исключением пациентов, не способных к энтеральному питанию [6]. В 24-недельном КИ у детей с СКК в возрасте от 1 до 17 лет помимо стандартной терапии были использованы две дозировки тедуглутида: 0,025 мг/кг/сут (n = 24) и 0,05 мг/кг/сут (n = 26). 9 пациентов были включены в контрольную группу (только стандартное лечение). На протяжении исследования значимых клинических и лабораторных отклонений не отмечалось. Все пациенты в группе стандартного лечения и 98% в группах тедуглутида испытали более одного нежелательного явления (НЯ), в большинстве случаев легкой или средней степени тяжести. Также необходимо отметить, что при колоноскопии и проведении анализа кала на скрытую кровь не было обнаружено полипов и новообразований. У 13 пациентов (54%), получавших 0,025 мг/кг, и у 18 (69%), получавших 0,05 мг/кг тедуглутида, было достигнуто снижение объема парентерального питания на 20% на 24-й неделе КИ. Результаты эффективности (снижение объема ПП и времени инфузии) представлены в таблице. Три пациента в группе получавших 0,05 мг препарата на кг в сутки и один в группе получавших 0,025 мг/кг/сут достигли независимости от ПП. После 4-недельного периода вымывания у двух из этих пациентов ПП было возобновлено, а еще двое остались независимы от ПП. Кроме того, увеличился уровень цитрулина в плазме, что свидетельствует об увеличении массы энтероцитов [6].

В исследовании С. Lambe участвовали 17 пациентов с СКК в возрасте от 5 до 16 лет, находившихся на парентеральном питании более двух лет и имевших менее 80 см остаточной толстой кишки. Ежедневно они получали 0,05 мг/кг тедуглутида. На 12-й неделе применения препарата у 15 детей было зафиксировано снижение ПП на 20% и потребности в калориях на 29%. На 24-й неделе 7 пациентов уменьшили дозу ПП на 39%, на 36-й неделе 2 пациента отказались от него полностью [7]. В ходе исследования было установлено, что легче всего могут быть отлучены от ПП пациенты с сохраненной толстой кишкой. Это можно объяснить тем, что их исходные потребности в применении ПП, как правило, ниже, чем у пациентов с колэктомией [8].

## Опыт Тюменской области

В Тюменской области в настоящее время под наблюдением специалистов Центра паллиативной медицинской помощи детям находятся 7 детей с СКК в возрасте от 3 месяцев до 12 лет. Эти дети признаны нуждающимися в оказании паллиативной медицинской помощи решением врачебных комиссий медицинских организаций, в которых они проходили лечение или наблюдались, на основании прогноза заболевания, степени выраженности функциональных нарушений со стороны ЖКТ, наличия тяжелой сопутствующей патологии и тягостных симптомов.

После установления диагноза СКК в период госпитализации в РДКБ (Российскую детскую клиническую больницу) дети были обеспечены постоянным центральным венозным доступом, а также им были подобраны индивидуальные схемы парентерального и энтерального питания. У 5 детей было применено реконструктивно-восстановительное хирургиче-



Рис. 1. Междисциплинарная тактика ведения пациентов с СКК при оказании паллиативной медицинской помощи [составлено авторами] / Interdisciplinary management of patients with SBS in the provision of palliative care [compiled by the authors]

ское лечение (проведена последовательная поперечная энтеропластика, STEP). Предварительно мамы во время госпитализации были обучены технологии проведения длительного ПП, основой которого является строгое соблюдение асептики.

В нашем Центре реализована междисциплинарная тактика ведения пациентов с СКК при оказании паллиативной медицинской помощи по схеме, представленной на рис. 1.

Отличительной особенностью комплексного подхода к оказанию

паллиативной помощи детям с СКК в Тюменской области является обеспечение их специализированными продуктами лечебного питания (СПЛП), энтерального и парентерального, а также расходными материалами, предназначенными для функционирования туннелированного катетера Broviak, в полном объеме согласно индивидуальным рекомендациям и потребности, за счет ежегодных региональных субсидий.

Программа обеспечения детей паллиативного профиля, в том числе

страдающих СКК, стартовала в регионе в 2020 г. Реализация программы осуществляется в соответствии с приказом Департамента здравоохранения Тюменской области от 09.09.2020 г. № 576 «Об организации обеспечения детей в Тюменской области, получающих паллиативную помощь специализированными продуктами лечебного питания, расходными материалами и изделиями медицинского назначения» (с изменениями и дополнениями от 2021 г.). В перечень СПЛП, закупаемых для обеспечения детей с СКК в регионе, вошли: Пептамен Джуниор (сухая смесь), Неокейт Джуниор (сухая смесь), СМОФкабевен центральный, СМОФлипид, Виталипид Н (детская эмульсия), Солувит Н лиофилизат, Аддамель Н (10 мл), Аминовен, Стерафундин, Глюкостерил, масло Ликвиджен.

Согласно клиническим рекомендациям, ребенок с СКК старше 1 года после реконструктивно-восстановительного хирургического лечения, находящийся на ПП, является кандидатом на терапию аналогом ГПП-2. Поэтому 5 детям, соответствующим данным критериям отбора, мы начали терапию препаратом тедуглутид [9]. Результаты динамического наблюдения продемонстрировали эффективность данного препарата, что нашло выражение в изменении ряда оцениваемых показателей соматического состояния детей, принимавших тедуглутид в течение года (с августа 2021 г.), а также полугодия (с января 2022 г.) и курировавшихся специалистами

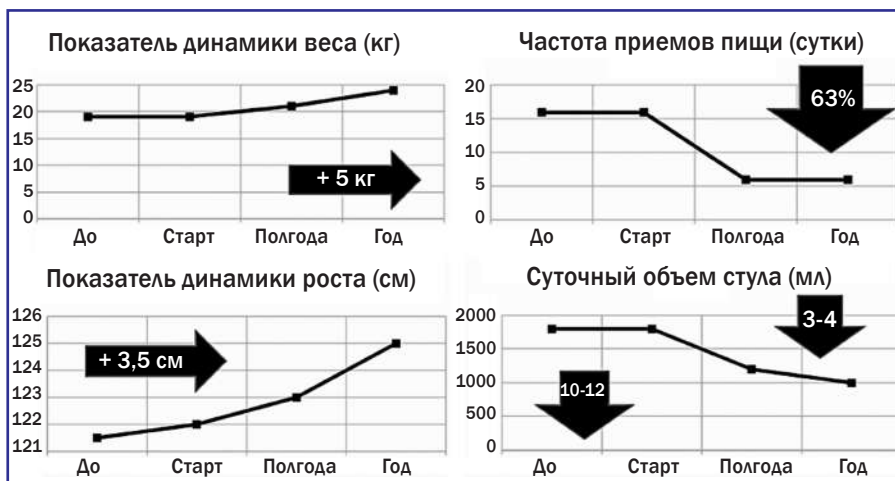


Рис. 2. Динамика клинических проявлений СКК у девочки 2009 года рождения, принимавшей тедуглутид с августа 2021. До — до лечения (февр. 2021), Старт — старт терапии (авг. 2021), Полгода — полгода терапии (февр. 2022), Год — год лечения (авг. 2022) [составлено авторами] / Dynamics of clinical manifestations of SBS in a girl born in 2009 who has been taking teduglutide since August 2021. Before — Before treatment (febr. 2021); Start — Start of therapy (aug. 2021); Six months — Six months of therapy (febr. 2022); Year — Year of therapy (aug. 2022) [compiled by the authors]



нашего центра (рис. 2-4). Далее приводятся данные соматических показателей двух девочек, принимавших тедуглутид в течение года, и одного мальчика, принимавшего тедуглутид в течение 6 месяцев.

Оценивали следующие параметры: масса тела (кг), рост (см), недельный/суточный объем ПП (мл), суточный объем стула (мл), а также его консистенцию и частоту, кратность приемов пищи в сутки, объем отделяемого по стуле (мл) в сутки.

Разнородность собираемых и оцениваемых показателей в первую очередь связана с разнородностью самих пациентов, существенными отличиями в причинах проведения резекций, сопутствующих заболеваний, наличием или отсутствием центрального венозного доступа (ЦВД), а также присутствием стомы.

Данные девочки 2009 года рождения, получающей тедуглутид с августа 2021 г., представлены на рис. 2.

Клинический диагноз (основной): «Рецидивирующий стеноз тонкокишечного анастомоза. Синдром короткой кишки, вариант — 200 см после двух аутологических реконструкций по STEP. Состояние после многократных операций по поводу язвенно-некротического колита новорожденных.

Осложнения основного заболевания: синдром мальабсорбции, нутритивная недостаточность 1-й степени, задержка роста 1-й степени.

Сопутствующий: носитель туннелированного ЦВК Broviac 6,6 Fr. и илеостомы. Состояние после оперативного лечения ректовестибулярных свищей».

Из анамнеза заболевания: неоднократно оперирована по поводу язвенно-некротического энтероколита недоношенных. В общей сложности выполнено 5 операций. Оставшаяся длина тонкой кишки — 50-70 см, тотальная колэктомия с формированием тонкокишечного анастомоза. В исходе — СКК, рубцовый стеноз тонкокишечного анастомоза, ректовестибулярный свищ. 16.10.2013 г.: удлинительная энтеропластика по методике STEP. 29.03.2016 г. — повторно STEP, ликвидация ректовестибулярного свища. 04.09.2017 г. — заднесагиттальная проктопластика.

С октября 2014 г. ребенок находится в системе домашнего ПП. Следует отметить, что девочка за год лечения тедуглутидом прибавила в росте 12 см и в весе — 5,6 кг. Появились периодические перерывы в ПП, которое до старта терапии проводили ежеднев-

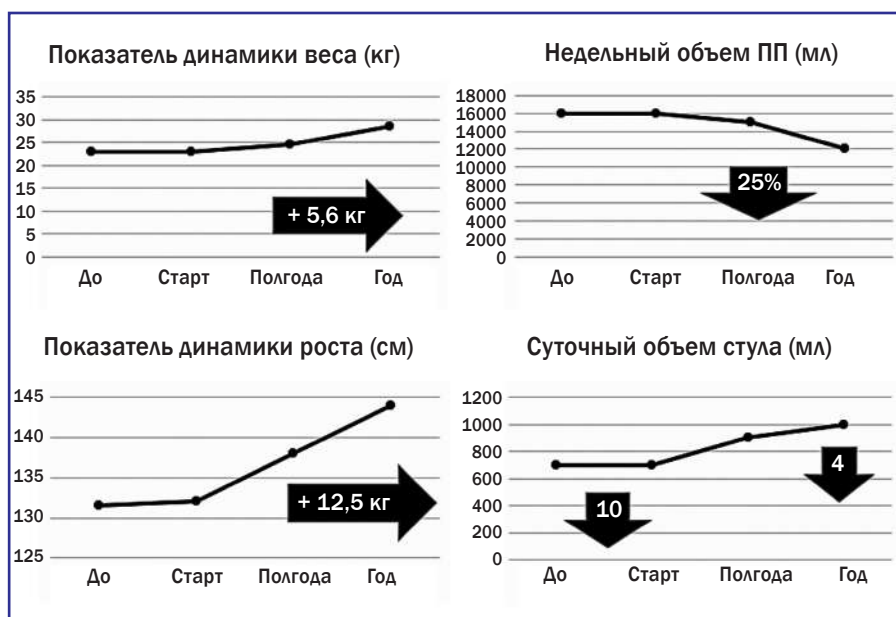


Рис. 3. Динамика клинических проявлений СКК у девочки 2012 года рождения, принимающей тедуглутид с августа 2021 г. До — до лечения (февр. 2021), Старт — старт терапии (авг. 2021), Полгода — полгода терапии (февр. 2022), Год/год — год лечения (авг. 2022) [составлено авторами] / Fig. 3. Dynamics of clinical manifestations of SBS in a girl born in 2012 who has been taking teduglutide since August 2021. Before — Before treatment (febr. 2021); Start — Start of therapy (aug. 2021); Six months — Six months of therapy (febr. 2022); Year — Year of therapy (aug. 2022) [compiled by the authors]

но, объем уменьшили на 25% (с 16 л в неделю до 12 л). Увеличился объем стула (с 700 до 1000 мл в сутки), загустела его консистенция. Выраженно снизилось число актов дефекации (с 10 до 4 в сутки), а также объем отделяемого по стуле (с 1500 мл до 1100 мл в сутки). Существенно уменьшился объем энтерального питания (с 600 мл в сутки дополнительного питания до 100 мл Пептамена Джуниор), при этом расширился рацион, ребенок перешел со специализированной индивидуальной диеты на общий стол. В июле 2022 г. проведена операция по закрытию колостомы. В настоящее время у девочки имеет место самостоятельная дефекация до 4-5 раз в сутки, стул консистенции густой каши без патологических примесей.

Данные девочки 2012 года рождения на фоне приема тедуглутида в течение года представлены на рис. 3.

Клинический диагноз основной — СКК: вариант без толстой кишки, 100 см тонкой после аутологичной реконструкции по методике STEP.

Осложнения основного заболевания: синдром мальабсорбции, хронический энтерит на фоне синдрома повышенного обсеменения тонкой кишки патогенной флорой, нарушение функции венозного порта.

Из анамнеза заболевания: изначально оперирована в первые сутки жизни по поводу множественных атрезий (сосисочная форма) тонкой кишки и атрезии правой половины толстой кишки с перфорацией поперечно-ободочного отдела. 31.01.2013 г. выполнена энтеропластика по методике STEP с интубацией кишки через гастростому.

С 2013 г. находилась в системе домашнего ПП. В феврале 2021 г. произведено удаление венозного порта в связи с нарушением его функционирования и возникновением катетер-ассоциированной инфекции. Уникальность пациентки состоит в том, что в течение полугода до старта таргетной терапии она была лишена возможности проведения ПП, в связи с удалением инфицированного катетера и потерей ЦВД для сменного катетера. В связи с этим родители организовали для нее частые приемы пищи маленькими порциями (до 20 раз в сутки через каждые полчаса), что было продиктовано потребностью ребенка в условиях отсутствия ПП и наличием демпинг-синдрома (стул наблюдался практически через каждые 1-2 приема питания). Помимо отсутствия прибавки массы тела (с 2019 по 2021 г. вес составлял 19 кг), в связи с частыми острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) девочка регулярно теряла в весе

по 500 г после каждого эпизода простуды. С момента старта терапии тедуглутидом родители отметили значительное снижение частоты ОРЗ, а также серьезную прибавку в массе тела (на 5 кг). Помимо этого, у девочки значительно снизилось число актов дефекации (до 3-4 в сутки) и произошло загустение каловых масс (именно этим можно объяснить выраженное снижение объема стула, так как стома у ребенка отсутствует) (рис. 3).

Кроме того, родители отмечают уменьшение частоты и интенсивности явлений метеоризма. Произошло снижение объемов специализированного энтерального питания (с 800 мл в сутки — смесь Пептамен Джуниор + Неокейт Джуниор как дополнительное питание, до 500-600 мл в сутки — смесь Пептамен Джуниор как дополнительное питание) и расширение рациона за счет добавления овощных супов, рагу и фруктов. Кроме того, отмечено повышение иммунитета, что выразилось в снижении частоты интеркуррентных заболеваний (с 10-12 до 3-4 в год), улучшении самочувствия и повышении физической активности.

Также интерес представляет динамика соматических показателей и клинических проявлений заболевания у мальчика 2015 года рождения, приступившего к приему тедуглутида в январе 2022 г.

Клинический диагноз основной: «СКК, вариант — 120-140 см тонкой кишки (после 05.08.2020 г.) при отсутствии толстой кишки. Гастроинтестинальное нейромышечное заболевание: аганглиоз толстой кишки и дистального отдела подвздошной кишки, очаговый гипоганглиоз тонкой кишки. Состояние после многократных операций».

Осложнение основного заболевания: носитель гастро- и энтеростомы, перистомальный инфильтрат и дерматит; эрозивный проктит, хроническая кишечная непроходимость; мальабсорбция, мальнутриция, мальдигестия. Нутритивная недостаточность 1-й степени; хроническая многофакторная анемия средней степени тяжести; метаболическое заболевание костной ткани; тромботические катетер-ассоциированные осложнения.

Сопутствующий: носитель туннелированного ЦВК Broviac.

Из анамнеза заболевания: многократно оперирован по поводу гастроинтестинального нейромышечного заболевания — аганглиоза подвздош-

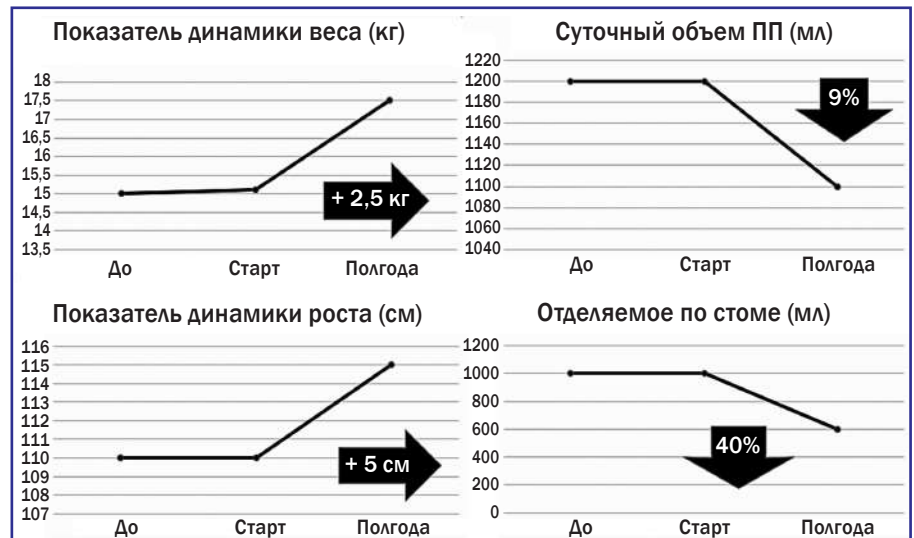


Рис. 4. Динамика клинических проявлений СКК у мальчика 2015 года рождения, принимающего тедуглутид с января 2022 г. До — до лечения (авг. 2021), Старт — старт терапии (февр. 2022), Полгода — полгода терапии (авг. 2022) [составлено авторами] / Dynamics of clinical manifestations of SBS in a boy born in 2015 who has been taking teduglutide since January 2022. Before — Before treatment (aug. 2021); Start — Start of therapy (febr. 2022); Six months — Six months of therapy (aug. 2022) [compiled by the authors]

ной и толстой кишки с исходом в СКК. В течение 5 лет получает лечение в системе домашнего ПП. Мальчику достаточно длительное время не могли начать терапию из-за частых энтеритов, в том числе грибковых. Помимо этого, у ребенка практически отсутствовал самостоятельный стул (со слов родителей, 1 раз в месяц могло наблюдаться отделение слизистого содержимого объемом 5 мл после усиленного напряжения брюшной стенки). По стоме при этом отделялось до 1 л в сутки. Кроме того, мальчик сознательно отказывался от перорального питания в течение дня, соглашаясь принимать его только по вечерам. За полгода терапии тедуглутидом вес ребенка увеличился на 2,5 кг, прибавка в росте составила 5 см (рис. 4).

Незначительно снизили объем вводимого ПП (с 1200 до 1100 мл в сутки), при этом выраженно уменьшился объем отделяемого по стоме (с 1000 до 600 мл в сутки) и, что немаловажно, появился ежедневный самостоятельный стул (до 20 мл в объеме ежедневной дефекации). В связи с расширением рациона и нормализацией режима питания (расширение специализированной индивидуальной диеты за счет отрубей и фруктов в небольших количествах) было принято решение уменьшить объем дополнительного энтерального питания (с 600 мл в сутки до 100 мл Неокейта Джуниор).

Резюмируя результаты, можно отметить следующие существенные изменения в состоянии детей:

- 1) постепенное снижение объема и калорий, поступающих с ПП;
- 2) расширение рациона питания, постепенное снижение необходимости специального приготовления пищи, отход от других членов семьи, переход на общий стол;
- 3) изменение количества и консистенции стула (снижение числа дефекаций, загустение консистенции стула, возвращение к физиологическому акту дефекации: закрытие колостомы — клинический случай 2);
- 4) снижение числа рецидивов D-лактатацидоза и дегидратаций;
- 5) изменение весоростовых показателей (прибавка в весе и росте);
- 6) повышение защитных сил организма (снижение частоты интеркуррентных заболеваний, повышение физической активности, улучшение общего самочувствия);
- 7) улучшение качества жизни пациента;
- 8) улучшение качества жизни родителей.

Во всех случаях в первые дни применения тедуглутида отмечались эпизодические боли в животе, которые купировались через 2-3 недели без последующего повторения. Иных НЯ у пациентов за весь период приема препарата не наблюдалось.

При этом необходимо учитывать, что каждый ребенок индивидуален. Индивидуальность проявляется как в способности и сроках кишечной адаптации, так и в ответе на терапию и, соответственно, достижении и стабильности результата.

## Заключение

Рациональная тактика лечения пациентов с СКК и комплексный мультидисциплинарный подход способны улучшить качество жизни больных этой патологией. Исследованиями доказано и на практике подтверждено, что тедуглутид — аналог человеческого ГПП-2 — позволяет уменьшить объем потребления ПП и время инфузий у детей и взрослых, а также достичь полной энтеральной автономии. Большинство побочных явлений, связанных с терапией тедуглутидом, были легкой или средней степени тяжести и проявлялись в основном абдоминальными болями, которые были вполне ожидаемы при СКК. Таким образом, многочисленные исследования и реальная клиническая практика показали эффективность тедуглутида в лечении пациентов с синдромом короткой кишки. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Pironi L., Arends J., Baxter J., et al. ESPEN Endorsed Recommendations. Definition and Classification of Intestinal Failure in Adults // Clin Nutr. 2015; 2 (34): 171-180. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.08.017>.
2. Weih S., Kessler M., Fonouni H., Golriz G., Hafezi M., Mehrabi A., Holland-Cunz S. Current Practice and Future Perspectives in the Treatment of Short Bowel Syndrome in Children — A Systematic Review // Langenbecks Arch Surg. 2012. Vol. 397, Is. 7. P. 1043-1051. <https://doi.org/10.1007/s00423-011-0874-8>.
3. Sulkowski J. P., Minneci P. C. Management of Short Bowel Syndrome // Pathophysiology. 2014. Vol. 21, Is. 1. P. 111-118.
4. McGee D. C., Gould M. K. Preventing Complications of Central Venous Catheterization // N Engl J Med. 2003. Vol. 348, Is. 12. P. 1123-1133. DOI 10.1056/NEJMra011883.
5. Revestive (Teduglutide) Summary of Product Characteristics. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, 2019.
6. Kocoshis S. A., Merritt R. J., Hill S., et al. Safety and Efficacy of Teduglutide in Pediatric Patients with Intestinal Failure Due to Short Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study // J Parenter Enteral Nutr. 2019. Vol. 44, Is. 4. P. 621-631. <https://doi.org/10.1002/jpen.1690>.
7. Norsa L., Lambe C., Abi Abboud S., et al. The Colon as an Energy Salvage Organ for Children with Short Bowel Syndrome // Am J Clin Nutr. 2019. Vol. 109, Is. 4. P. 1112-1118. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy367>.
8. Сосновская Е. В. Современные возможности фармакотерапии пациентов с синдромом короткой кишки // Вестник СурГУ. Медицина. 2021; 4 (50): 26-30. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2021-4-26-30>. [Sosnovskaya E. V. Modern possibilities of pharmacotherapy of patients with short bowel syndrome // Vestnik SurGU. Meditsina. 2021; 4 (50): 26-30. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2021-4-26-30>.]
9. Аверьянова Ю. В., Батыршин И. М., Демко А. Е., Иванова Г. Е., Ивашкин В. Т., Костюченко Л. Н., Лапицкий А. В., Лейдерман И. Н., Луфт В. М., Маев И. В., Никитин И. Г., Новрузбеков М. С., Полуэктова Е. А., Потанов А. Л., Сытов А. В., Трухманов А. С. Клинические рекомендации Северо-Западной ассоциации парентерального и энтерального питания, Межрегиональной ассоциации по неотложной хирургии, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Союза реабилитологов России и Российского трансплантационного общества по диагностике и лечению синдрома короткой кишки с кишечной недостаточностью у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32 (1): 60-103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-60-103>. [Averyanova Yu. V., Batyrshin I. M., Demko A. E., Ivanova G. E., Ivashkin V. T., Kostyuchenko L. N., Lapitsky A. V., Leiderman I. N., Luft V. M., Mayev I. V., Nikitin I. G., Novruzbekov M. S., Poluektova E. A., Potapov A. L., Sytov A. V., Trukhmanov A. S. Clinical recommendations of the North-Western Association of Parenteral and Enteral Nutrition, the Interregional Association for Emergency Surgery, the Russian Gastroenterological Association, the Union of Rehabilitologists of Russia and the Russian Transplantation Society for the Diagnosis and Treatment of Short Bowel Syndrome with intestinal failure in adults // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2022; 32 (1): 60-103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-60-103>.]

## Сведения об авторах:

**Елена Павловна Тропина, педиатр, главный внештатный специалист по паллиативной медицинской помощи детям Департамента здравоохранения Тюменской области, руководитель Центра паллиативной помощи детям Государственного автономного учреждения здравоохранения Тюменской области Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; 625043, Россия, Тюмень, Славянская, 1; [ter\\_1962@mail.ru](mailto:ter_1962@mail.ru)**

**Змановская Вера Анатольевна, к.м.н., невролог, главный внештатный специалист по реабилитации детей Департамента здравоохранения Тюменской области, главный врач Государственного автономного учреждения здравоохранения Тюменской области Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; 625043, Россия, Тюмень, Славянская, 1; [9798603@mail.ru](mailto:9798603@mail.ru)**

## Information about the authors:

**Elena P. Tropina, Pediatrician, Chief Freelance Specialist in Palliative Care for Children of the Department of Health of the Tyumen Region, Head of the Center for Palliative Care for Children at the State Autonomous Healthcare Institution of the Tyumen Region Children's Medical and Rehabilitation Center "Nadezhda"; 1 Slavyanskaya, Tyumen, 625043, Russia; [ter\\_1962@mail.ru](mailto:ter_1962@mail.ru)**

**Vera A. Zmanovskaya, MD, neurologist, Chief Freelance Specialist in Rehabilitation of Children of the Department of Health of the Tyumen region, Chief physician of the State Autonomous Healthcare Institution of the Tyumen Region Children's Medical and Rehabilitation Center "Nadezhda"; 1 Slavyanskaya, Tyumen, 625043, Russia; [9798603@mail.ru](mailto:9798603@mail.ru)**

Поступила/Received 16.11.2022

Принята в печать/Accepted 23.12.2022





• НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ • СТАТЬИ • ИССЛЕДОВАНИЯ • КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

Нас читают более 50 000 профессионалов ежедневно.

**ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ К ГРУППЕ ПРОФЕССИОНАЛОВ**



<https://vk.com/lvrach>



<https://t.me/lvrach>

**ЕЖЕНЕДЕЛЬНЫЙ ДАЙДЖЕСТ**

Подписывайтесь и не пропускайте главное!



## Жидкие и сухие детские смеси: преимущества и недостатки

А. Ф. Киосов<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0002-4222-4104, kiosow@mail.ru

А. Ю. Пищальников<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-3289-9052, pau6277@yandex.ru

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Областная клиническая больница № 2; 454000, Россия, Челябинск, ул. Гагарина, 18, корп. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64

**Резюме.** В статье приводится сравнение жидких и сухих детских смесей, главное отличие которых в том, что жидкие смеси – стерильный продукт, а сухие – нет. Стерильность смеси важна для недоношенных, маловесных, больных детей и младенцев с ослабленным иммунитетом. Сухая смесь может быть инфицирована бактериями *Enterobacter sakazakii* и *Salmonella enterica*, вызывающими заболевания у детей. Кроме стерильности, есть и другие отличия жидких и сухих формул. Преимущества жидких смесей состоят в том, что смесь готова к использованию, не требуется вода для приготовления, исключены ошибки разведения, происходит экономия времени и трудозатрат. Недостатки жидких смесей заключаются в ограниченности ассортимента, небольшом сроке годности, гликации белка и отсутствии в составе пробиотиков. Преимущества сухих смесей состоят в их широком ассортименте, возможности введения пробиотиков, длительном сроке годности. Недостатки сухих смесей заключаются в их нестерильности, необходимости разбавления водой с возможными ошибками разведения, затрате времени на приготовление. Во всем мире постепенно увеличивается спрос на готовые детские смеси. В настоящее время на нашем рынке присутствуют жидкие смеси для здоровых детей и для недоношенных младенцев. Отечественным производителем выпускаются уникальные жидкие лечебные формулы: комфорт, соевая и безлактозная смесь.

**Ключевые слова:** энтеральное вскармливание, жидкие смеси, готовые смеси, сухие смеси, *Enterobacter sakazakii*.

**Для цитирования:** Киосов А. Ф., Пищальников А. Ю. Жидкие и сухие детские смеси: преимущества и недостатки // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 68-71. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.010

## Liquid and dry infant formula: advantages and disadvantages

Andrey F. Kiosov<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0002-4222-4104, kiosow@mail.ru

Aleksandr Yu. Pischalnikov<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-3289-9052, pau6277@yandex.ru

<sup>1</sup> State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2; 18 building 2 Gagarin str., Chelyabinsk, 454000, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454092, Russia

**Abstract.** The article presents a comparison of liquid and dry infant formula. The main difference between liquid and dry infant formula is that liquid mixtures are a sterile product, and dry mixtures are a non-sterile product. The sterility of the mixture is important for premature and underweight children, sick infants and children with weakened immunity. The dry mixture can be infected with *Enterobacter sakazakii* and *Salmonella enterica* bacteria, which cause diseases in children. In addition to sterility, there are other differences between liquid and dry formulas. Advantages of liquid mixtures: the mixture is ready for use, no water is required for cooking, dilution errors are excluded, saving time and labor. Disadvantages of liquid mixtures: limited assortment, short shelf life, the presence of protein glycation, there are no probiotics in the composition. Advantages of dry mixes: a wide range, the possibility of introducing probiotics, a long shelf life. Disadvantages of dry mixes: the product is not sterile, water is needed, dilution errors are possible, time spent on preparation. There is a gradual increase in demand for liquid ready-made infant formula all over the world. Currently, liquid mixtures for healthy children and premature infants are offered on our market. The domestic manufacturer produces unique liquid therapeutic formulas: comfort, soy and lactose-free mixture.

**Keywords:** enteral feeding, liquid mixtures, ready-made mixtures, dry mixtures, *Enterobacter sakazakii*.

**For citation:** Kiosov A. F., Pischalnikov A. Y. Liquid and dry infant formula: advantages and disadvantages // Lechaschi Vrach. 2023; 2 (26): 68-71. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.010

Лучшим питанием для детей раннего возраста является грудное молоко. При отсутствии или недостаточном количестве грудного молока используются адаптированные детские молочные смеси (АДМС) [1-4]. Требования к составу АДМС регламентированы законодательными актами Таможенного Союза (ТР ТС 021/2011; 027/2012; 033/2013) [1, 5]. АДМС могут быть жидкие (или готовые к употреблению) и сухие (порошкообразные) [1-3]. Основные отличия жидких и сухих смесей заключаются в технологии производства и стерильности, распространенности и ассортименте, удобстве использования, ингредиентном составе, сроках годности [1-7]. По перечисленным критериям в статье приводится сравнение жидких и сухих АДМС.

### Технология производства жидких и сухих смесей

Принципиальное отличие между сухой и жидкой формулой состоит в том, что жидкая формула является стерильным продуктом, а сухая детская смесь — нет [1-3]. При вскармливании детей сухими смесями возможно развитие заболеваний, вызванных *Enterobacter sakazakii* и *Salmonella enterica* [1-3, 6, 7]. В мировой литературе описан 31 случай инфекции *Enterobacter sakazakii* у новорожденных и младенцев. Эта грамотрицательная палочка может способствовать развитию у новорожденных и младенцев сепсиса, менингита, вентикулита, абсцессов, кист головного мозга и гидроцефалии. Наиболее высокий уровень летальности от инфекции, вызванной *Enterobacter sakazakii*, выявлен среди недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении по сравнению с доношенными и весившими при рождении больше 2500 г [1-3, 6, 7]. Поэтому с 2005 г. эксперты ВОЗ рекомендуют использовать в стационарах для недоношенных, ослабленных детей и младенцев с иммунодефицитом исключительно готовые жидкие стерильные смеси [6].

Жидкие смеси изготавливают в закрытом цикле, в котором последним этапом производства является стерилизация готового продукта. В процессе производства минимизирован человеческий фактор. Смесь фасуется стерильной в асептическую упаковку [1-3, 5-8].

Производство сухих смесей не является полностью закрытым. Поэтому микробиологические требования к сухим смесям предусматривают минимальные допуски по содержанию микроорганизмов в конечном продукте (табл. 1) [1-3, 5]. При использовании современных технологий производства сухих смесей невозможно приготовить стерильную сухую детскую смесь. При этом следует отметить, что все сухие смеси являются безопасными, но не стерильными [1-3, 5, 6].

### Распространенность и ассортимент жидких и сухих смесей

Жидкие молочные смеси выпускаются не всеми производителями детского питания. Жидкие детские молочные смеси — это специальный, нишевый продукт (НП). (Нишевым называется уникальный продукт со специальным назначением.) Объемы производства НП всегда меньше по сравнению с объемами производства массовых продуктов. Жидкие молочные смеси сложнее найти в продаже, их ассортимент ограничен. Отдельные зарубежные производители не выводят жидкие формулы на отечественный рынок, даже если такая готовая смесь имеется в ассортименте за границей. Как правило, на отечественном рынке представлены готовые формулы для здоровых детей и жидкие формулы для недоношенных и маловесных детей. Жидкие смеси могут быть пресными и кисломолочными, но малый срок годности кисломолочных жидких смесей серьезно ограничивает их применение [1-7].

Сухие адаптированные смеси наиболее широко представлены на мировом рынке. Сухие смеси легче найти в продаже, в магазинах и интернете. Сухие смеси могут быть как базовые и профилактические, так и лечебные. Существует возможность выбора в зависимости от возраста и показаний [1-5].

### Удобство применения смесей

Жидкая смесь готова к употреблению: не нужно тратить время на ее приготовление, не нужна вода для ее разведения, а значит, исключена вероятность ошибок разведения. Использовать жидкие смеси удобно не только в стационаре, но и в домашних условиях, в гостях и дороге. При работе

Таблица 1

Технология производства адаптированных сухих и жидких молочных смесей и допустимые уровни содержания микроорганизмов [1-3, 5] / Technology for the production of adapted dry and liquid milk mixtures and acceptable levels of microorganism content [1-3, 5]

Параметры	Готовые смеси	Сухие смеси
Технология производства	Ультравысокотемпературная стерилизация с последующим асептическим розливом	Распылительная сушка
Температура обработки	Горячая вода (140-145 °C), мгновенная стерилизация в потоке с последующим охлаждением	Через форсунки в сушильную камеру подается горячий воздух (160-180 °C), температура в самой камере — 75-90 °C
Фасовка	В асептических условиях, закрытый контур	Контакт с неасептическим воздухом во время сухого смешивания, но фасовка осуществляется в защитной атмосфере азота
Допустимое общее содержание микробов, количество мезофильных аэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов, колоний-образующих единиц (КОЕ, г/см <sup>3</sup> )	Не более 10 КОЕ	Не более $2 \times 10^3$ КОЕ
Бактерии группы кишечной палочки (коли-формы)	Не допускаются	Не допускаются в 1 г
<i>Escherichia coli</i>	Не допускается	Не допускается в 10 г
Патогены, сальмонеллы, листерии	Не допускаются	Не допускаются в 100 г
Стафилококки, <i>Staphylococcus aureus</i>	Не допускаются	Не допускаются в 10 г
<i>Bacillus cereus</i>	Не допускается	Не более 100 КОЕ/г
Дрожжи	Не допускаются	Не более 10 КОЕ/г
Плесени	Не допускаются	Не более 50 КОЕ/г



с жидкими смесями в стационаре крайне важное значение имеет правильная организация работы в молочной комнате, соблюдение правил асептики и антисептики. Возможна контаминация смеси, например, при переливании стерильного продукта в шприц или бутылочку [1-3, 5, 7].

При использовании сухой смеси требуется предварительное разведение и приготовление. Для приготовления сухих молочных смесей нужна заранее прокипяченная и охлажденная вода, стерильная бутылочка, крышка и соска. Необходимо точное соблюдение соотношения количества смеси и объема воды. Дозировочная ложка для сухой смеси требует обработки. Добавление большего или меньшего количества смеси, чем указано в инструкции, может нанести вред здоровью ребенка. При использовании сухих смесей увеличивается риск контаминации и обсеменения продукта. Существует высокий риск использования некачественной воды и ошибок разведения [1-3, 5]. Сухой смесью неудобно пользоваться в гостях и дороге.

### Продукты гликации белка (реакция Майяра)

Большинство жидких смесей имеет ярко выраженный кремовый оттенок. Цвет жидких молочных смесей очень близок к цвету ряженки. Кремовый цвет связан с тем, что в жидкой молочной смеси содержатся продукты гликации белка (меланоидины). Реакция Майяра — это процесс взаимодействия первичных аминов с редуцирующими сахарами, приводящий в итоге к образованию широкого спектра окрашенных продуктов — так называемых меланоидинов, или соединений Майяра. Образующиеся соединения Майяра постоянно присутствуют в значительных количествах в любых пищевых продуктах, прошедших термическую кулинарную обработку. Их безопасность для здоровья человека подтверждается многовековым опытом термической обработки пищи. Соединения Майяра не усиливают аллергенные свойства пищевых белков, но, к сожалению, приводят к незначительным потерям незаменимой аминокислоты лизина и снижению пищевой ценности продукта.

Количество продуктов реакции Майяра увеличивается в жидких молочных смесях по мере приближения срока годности к концу [1, 2, 9].

### Пробиотики

В жидкой молочной смеси ограничен набор компонентов, которые можно добавить в продукт. Современные технологии не позволяют использовать при производстве жидких молочных смесей такой важный функциональный компонент, как пробиотики [1-3, 5].

Сухие АДМС имеют широкий спектр ингредиентов, а значит, и несколько больший функционал. Такие смеси могут содержать пробиотики. В производстве используются хорошо изученные и безопасные штаммы: *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*. Современные технологии позволяют обеспечивать сохранность микроорганизмов на протяжении всего срока годности детской смеси [1-3, 5].

### Срок годности и хранение смесей

Жидкие молочные смеси имеют небольшой срок годности (от 3 до 9 месяцев). Кисломолочные жидкие смеси хранятся еще меньше, как правило, не дольше 3 месяцев [1-3]. При хранении жидких смесей требуется строгое соблюдение температурного режима. При минусовой температуре в жидкой смеси возможны формирование льда и нарушение состава. При высокой температуре увеличивается количество продуктов гликации, отмечается появление жировой пленки

на поверхности, а в упаковках с кисломолочными продуктами происходит вздутие пачки (так называемый бомбаж) [9]. После вскрытия упаковки готовой смеси часть производителей жидких формул не рекомендует хранить продукт. Другие производители допускают хранение вскрытых жидких смесей при комнатной температуре в течение 2 часов или в холодильнике — до 10 часов при необходимости [1-3, 5, 8].

Сухие молочные смеси имеют большой срок годности (от 18 до 24 месяцев). Сухая молочная смесь после вскрытия упаковки хранится в плотно закрытом пакете или банке, в сухом прохладном месте, но не в холодильнике. Срок хранения сухой смеси после вскрытия упаковки — до 3 недель [1-3]. Основные отличия жидких и сухих адаптированных молочных смесей приведены в табл. 2.

Отечественным производителем детского питания «Инфаприм» выпускается линейка стерилизованных смесей «Нутрилак». Для здоровых детей производятся жидкие смеси Нутрилак Премиум 1 (с рождения), Нутрилак Премиум 2 (с 6 месяцев), Нутрилак Премиум 3 (с 12 месяцев), Нутрилак с рождения до 12 месяцев.

Производителем выпускаются и лечебные готовые смеси, не имеющие аналогов на рынке.

Готовая смесь Нутрилак Премиум Комфорт — стерилизованная смесь на основе частично гидролизованных белков молочной сыворотки с пребиотиком 2-фукозиллактозой (2'FL). Показание к применению: профилактика функциональных расстройств пищеварения.

Готовая смесь Нутрилак Премиум Безлактозный — стерилизованная безлактозная смесь, применяемая с рождения. Показания: первичная и вторичная лактазная недостаточность, диарейный синдром, галактоземия.

Готовая смесь Нутрилак Премиум Соя — стерилизованная смесь на основе изолята соевого белка. Показания к применению: аллергия на белок коровьего молока у детей старше 6 месяцев при отсутствии нарушений пищеварения и сенситизации к белкам сои, галактоземия, лактазная недостаточность, диарейный синдром. Все смеси не содержат генетически модифицированных организмов, пальмового и рапсового масла. Готовые к употреблению смеси Нутрилак выпускаются в упаковке Tetra Pak объемом по 200 мл.

Таблица 2  
Сравнение жидких и сухих адаптированных детских смесей [таблица составлена авторами] / Comparison of liquid and dry adapted infant formulas [table compiled by the authors]

Критерий	Жидкие смеси	Сухие смеси
Ассортимент	Ограничение выбора	Широкий выбор
Готовность к употреблению	Да	Нет
Стерильность	Да	Нет
Вода для разведения	Не требуется	Требуется
Экономия времени	Да	Нет
Ошибки разведения	Исключены	Возможны
Продукты гликации (образование меланоидинов)	Да	Да, при нарушении условий хранения (температура выше 25 °C)
Наличие пробиотиков	Нет	Да
Длительность хранения	Небольшой срок годности (от 3 до 9 месяцев)	Большой срок годности (до 24 месяцев)

Таблица 3

# Инструкция по разогреву стерилизованной адаптированной смеси Нутрилак в упаковке Tetra Pak для кормления детей в стационарах [10] / Instructions for heating the sterilized adapted mixture Nutrilak in the package Tetra Pak for feeding children in hospitals [10]

Разогрев стерилизованной смеси в термостате	Разогрев стерилизованной смеси в водяной бане
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Установите температуру в термостате 38 °С</li> <li>2. Разместите невскрытые пакеты со смесью на полках термостата*</li> <li>3. Через четыре часа смесь в пакете нагреется до температуры 36 °С</li> <li>4. Извлеките подогретые пакеты со смесью из термостата и хорошо взболтайте</li> <li>5. Отрежьте уголок пакеты ножницами, предварительно ошпаренными кипятком</li> <li>6. Перелейте необходимое количество подогретой смеси в предварительно подготовленные (стерилизованные) бутылочки</li> <li>7. Проверьте температуру готовой смеси на внутренней стороне запястья</li> <li>8. Остаток смеси в пакете хранению не подлежит</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. В чистую емкость налейте горячую воду с температурой 50-52 °С</li> <li>2. Разместите невскрытые пакеты со смесью в емкости так, чтобы пакеты были полностью покрыты горячей водой</li> <li>3. Через 10 минут пакеты извлеките из емкости (температура смеси должна достичь 37-39 °С), протрите чистой салфеткой и хорошо взболтайте</li> <li>4. Отрежьте уголок пакеты ножницами, предварительно ошпаренными кипятком</li> <li>5. Перелейте необходимое количество подогретой смеси в предварительно подготовленные (стерилизованные) бутылочки</li> <li>6. Проверьте температуру готовой смеси на внутренней стороне запястья</li> <li>7. Остаток смеси в пакете хранению не подлежит</li> </ol>
<p>Примечание. * Пакеты со смесью можно заранее ставить в термостат для нагрева, чтобы смесь в течение дня была готова для кормления. Хранение смеси в термостате в невскрытой упаковке допускается не более 1 суток.</p>	

Для стационаров разработана инструкция по разогреву готовых стерилизованных смесей Нутрилак (табл. 3).

## Заключение

Ни одна даже самая современная молочная смесь не может являться полноценной заменой материнскому молоку. Если грудное вскармливание невозможно, то в питании детей используются сухие или жидкие адаптированные молочные смеси. Преимущество жидких смесей по сравнению с сухими заключается в стерильности, постоянстве стандартизированного состава, физико-химической стабильности, экономии времени и трудозатрат персонала на приготовление, более низком риске контаминации. В настоящее время отечественным производителем выпускаются уникальные специализированные готовые к употреблению смеси для детей — комфорт, соевая и безлактозная смесь. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации / Союз педиатров России. М., 2019. 156 с. [Programma optimizatsii vskarmivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii / Soyuz pediatrov Rossii. M., 2019. 156 s. (In Russ.)]
2. Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство / Под ред. В. А. Тутельяна, Д. Б. Никитюка. М.: ГЕОТАР-медиа, 2020. 656 с. [Nutritionology and clinical dietetics: national guidelines / Edited by V. A. Tutelyan, D. B. Nikityuk. Moscow: GEOTAR-media, 2020. 656 s. (In Russ.)]
3. Энтеральное вскармливание недоношенных детей. Клиническая рекомендация / Российское общество неонатологов. М., 2015. 28 с. [Enteral feeding of premature babies. Clinical recommendation / Russian Society of Neonatologists. M., 2015. 28 s. (In Russ.)]
4. Романенко К. В., Аверин А. П., Киосов А. Ф. и др. Особенности интенсивной нутритивной поддержки недоношенных детей в постреанимационном периоде и после выписки из стационара (часть 2) // Педиатрическая фармакология. 2011; 8 (3): 85-88. [Romanenko K. V., Averin A. P., Kiosov A. F. and other. Features of intensive nutritional support for premature babies in the post-resuscitation period and after discharge from the hospital (part 2) // Pediatric pharmacology. 2011; 8 (3): 85-88. (In Russ.)]
5. Технический регламент Таможенного Союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013). Принят решением Совета Евразийской экономической комиссии от 9 октября 2013 года N 67 (с изменениями на 15 июля 2022 года). Доступ: <https://fsvps.gov.ru/ru/fsvps/laws/4740.html> [Technical Regulations of the Customs Union "On the safety of milk and dairy products" (TR CU 033/2013). Adopted by the decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 67 of October 9, 2013 (as amended on July 15, 2022). Access: <https://fsvps.gov.ru/ru/fsvps/laws/4740.html>. (In Russ.)]
6. Safe preparation, storage and handling of powdered infant formula: guidelines / World Health Organization in collaboration with Food and Agriculture Organization of the United Nations. Geneva, 2007. 32 s.

7. Simmons B. P., Gelfand M. S., Haas M., et al. Enterobacter sakazakii infections in neonates associated with intrinsic contamination of a powdered infant formula // Infect Control Hosp Epidemiol. 1989; 10: 398-401.
8. Чумакова И. В., Фатеева Н. В., Блехер Б. М., Пивоварова А. О. Жидкие адаптированные молочные смеси для питания детей раннего возраста: опыт производства и применения // Молочная промышленность. 2014; 12: 62-63. [Chumakova I. V., Fateeva N. V., Bleher B. M., Pivovarova A. O. Liquid adapted milk mixtures for feeding young children: production and application experience // Dairy industry. 2014; 12: 62-63. (In Russ.)]
9. Сорвачева Т. Н., Зеленка Р., Смирнова О. А. Критерии качества детских молочных смесей: реакция Майяра — новые аспекты старой темы // Педиатрия. журнал им. Г. Н. Сперанского. 2014; 6: 117-120. [Sorvacheva T. N., Zelenka R., Smirnova O. A. Criteria for the quality of infant formula: Maillard reaction — new aspects of the old topic // Pediatrics. The journal named after G. N. Speransky. 2014; 6: 117-120 (In Russ.)]
10. Инструкция производителя ЗАО «Инфаприм», Продукт детского питания смесь молочная стерилизованная адаптированная «Нутрилак (Nutrilak) Premium», ТУ 10.86.10-068-37552800-2015 Пункт 8. Правила применения. [Manufacturer's instructions CJSC "Infaprim", Baby food product adapted sterilized milk formula "Nutrilak (Nutrilak) Premium", TU 10.86.10-068-37552800-2015 Clause 8. Application rules.]

## Сведения об авторах:

**Киосов Андрей Федорович**, к.м.н., заведующий отделением патологии новорожденных и недоношенных детей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Областная клиническая больница № 2; 454000, Россия, Челябинск, ул. Гагарина, 18, корп. 2; доцент кафедры педиатрии и неонатологии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64; [kiosow@mail.ru](mailto:kiosow@mail.ru)

**Пищальников Александр Юрьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64; [pau6277@yandex.ru](mailto:pau6277@yandex.ru)

## Information about the authors:

**Andrey F. Kiosov**, MD, Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies at the State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2; 18 building 2 Gagarin str., Chelyabinsk, 454000, Russia; Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454092, Russia; [kiosow@mail.ru](mailto:kiosow@mail.ru)

**Aleksandr Yu. Pischalnikov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454092, Russia; [pau6277@yandex.ru](mailto:pau6277@yandex.ru)

Поступила/Received 10.01.2023

Принята в печать/Accepted 12.01.2023

## Применение аминокислотных смесей в терапии детей с врожденным буллезным эпидермолизом

М. А. Косарева<sup>1</sup>, [mkosareva@deti-bela.ru](mailto:mkosareva@deti-bela.ru)

В. С. Никонова<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0001-5618-7490, e-library ID: 619787, [polenovavs@mail.ru](mailto:polenovavs@mail.ru)

О. С. Орлова<sup>3, 4</sup>, [orlova@deti-bela.ru](mailto:orlova@deti-bela.ru)

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области Детская городская клиническая больница № 1; 603081, Россия, Нижний Новгород, просп. Гагарина, 76

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский просп., 2/62

<sup>4</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области; 115093, Россия, Москва, Большая Серпуховская ул., 62

**Резюме.** Врожденный буллезный эпидермолиз — группа редких (орфанных) заболеваний, характеризующихся нарушением межклеточных связей в эпидермисе или эпидермально-дермальном соединении и приводящих к образованию пузырей на коже и/или слизистых оболочках даже при незначительном их травмировании. Помимо нарушения целостности кожи и необходимости ухода за ней, у пациентов с данным диагнозом наблюдается поражение желудочно-кишечного тракта, в связи с чем особого внимания требует вопрос питания детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Наличие множественных незаживающих эрозий и больших трансдермальных потерь белка, серозной жидкости, иногда и крови, а также увеличение теплоотдачи повышают потребность пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом в энергии и макронутриентах. Суточная энергетическая потребность соответствует 115-150% возрастной нормы потребления, а при выраженных эрозиях становится еще больше. Потребность в белке составляет 115-200% возрастной нормы, в жидкости — 150-200 мл/кг. Также пациенты с врожденным буллезным эпидермолизом нуждаются в восполнении  $\omega$ -3 жирных кислот, дополнительных дотациях микроэлементов (цинк, железо и др.) и витаминов (D, C, A, B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> и др.). Крайне важен подбор смеси детям с врожденным буллезным эпидермолизом. Потеря кожей и слизистыми оболочками барьерных свойств обуславливает избыточное поступление антигенов, в том числе аллергенов. Нарушение барьеров может стать причиной сенсибилизации к белкам коровьего молока с последующим развитием клинически значимой аллергии. В связи с этим в качестве базового питания должны применяться аминокислотные смеси, которые обеспечивают усвоение питательных веществ в условиях значительного угнетения переваривающей и всасывающей способности пищеварительного тракта, а также сводят к минимуму антигенную нагрузку. Дети с врожденным буллезным эпидермолизом требуют постоянного контроля и оценки состояния питания с максимально ранним этапом начала адекватной нутритивной поддержки. Эффективная поддерживающая терапия и нутритивная коррекция позволяют улучшить качество жизни пациентов и компенсировать потери жизненно важных макро- и микронутриентов.

**Ключевые слова:** врожденный буллезный эпидермолиз, аминокислотные смеси, аллергия к белкам коровьего молока, дети, энтеральное питание, специализированные продукты.

**Для цитирования:** Косарева М. А., Никонова В. С., Орлова О. С. Применение аминокислотных смесей в терапии детей с врожденным буллезным эпидермолизом // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 72-76. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.011



# The use of amino acid formulas in the treatment of children with congenital epidermolysis bullosa

Mariya A. Kosareva<sup>1</sup>, [mkosareva@deti-bela.ru](mailto:mkosareva@deti-bela.ru)

Viktoriya S. Nikonova<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0001-5618-7490, e-library ID: 619787, [polenovavs@mail.ru](mailto:polenovavs@mail.ru)

Olga S. Orlova<sup>3, 4</sup>, [orlova@deti-bela.ru](mailto:orlova@deti-bela.ru)

<sup>1</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod Region Children's City Clinical Hospital No. 1; 76 Ave. Gagarina, Nizhny Novgorod, 603081, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution Medical and Genetic Research Center named after Academician N. P. Bochkov; 1 Moskvorechye str., Moscow, 115478, Russia

<sup>3</sup> Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/62 Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119296, Russia

<sup>4</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region; 62 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russia

**Abstract.** Congenital epidermolysis bullosa is a group of rare (orphan) diseases characterized by disruption of intercellular connections in the epidermis or epidermal-dermal junction and leading to the formation of blisters on the skin and/or mucous membranes even with minor injury. In addition to the violation of the integrity of the skin and the need to care for it, in patients with congenital epidermolysis bullosa, there is a lesion of the gastrointestinal tract, and therefore, the nutrition of children with congenital epidermolysis bullosa is of particular attention. The presence of multiple non-healing erosions and large transdermal losses of protein, serous fluid, and sometimes blood, as well as increased heat transfer, increase the need for energy and macronutrients in patients with congenital epidermolysis bullosa. Daily energy needs correspond to 115-150% of the age norms of consumption, and even more with pronounced erosion. The protein requirements are 115-200% of the age norm, in liquid – 150-200 ml/kg. Also, patients with congenital epidermolysis bullosa need to replenish  $\omega$ -3 fatty acids, additional subsidies of microelements (zinc, iron, etc.) and vitamins (D, C, A, B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, etc.). In case of formula feeding patient with BE it is extremely important to select appropriate formula. The loss of barrier properties by skin and mucous membranes causes an excessive intake of antigens, incl. allergens. Violation of barriers can cause sensitization to cow's milk proteins, with the subsequent development of a clinically significant allergy. In this regard, amino acid formula should be used as baseline nutrition, which ensure the absorption of nutrients under conditions of significant inhibition of the digestive tract's digesting and absorption capacity, and also minimize the antigenic load. Thus, patients with congenital epidermolysis bullosa require constant monitoring and assessment of nutritional status, with the earliest possible initiation of adequate nutritional support. Effective maintenance therapy and nutritional correction can improve the quality of life of patients and compensate for the loss of vital macro- and micronutrients.

**Keywords:** congenital epidermolysis bullosa, amino acid formula, allergy to cow's milk proteins, children, enteral nutrition, specialized products.

**For citation:** Kosareva M. A., Nikonova V. S., Orlova O. S. The use of amino acid formulas in the treatment of children with congenital epidermolysis bullosa // *Lechaschi Vrach*. 2023; 2 (26): 72-76. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.011

**В**рожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — группа редких (орфанных) заболеваний, которая характеризуется нарушением межклеточных связей в эпидермисе или эпидермально-дермальном соединении, что приводит к образованию пузырей на коже и/или слизистых оболочках даже при незначительном их травмировании [1]. Дебют ВБЭ часто приходится на неонатальный период или первые месяцы жизни. Для заболевания характерно непрерывное прогрессирующее течение с частыми обострениями.

Клинически и генетически ВБЭ очень гетерогенен и подразделяется на четыре основных типа в зависимости от слоя кожи, в котором образуются пузыри:

- простой буллезный эпидермолиз (внутриэпидермальный);
- буллезный эпидермолиз на месте соединения (в пределах прозрачной пластинки базальной мембраны);
- дистрофический буллезный эпидермолиз (ниже базальной мембраны);
- буллезный эпидермолиз Киндлера (смешанная картина расщепления кожи) [2].

В основе клинических проявлений буллезного эпидермолиза лежит молекулярный дефект, приводящий к нарушению

синтеза коллагена VII типа. Некоторые формы буллезного эпидермолиза характеризуются полным отсутствием экспрессии гена, ответственного за синтез этого белка, что ведет к более тяжелым клиническим проявлениям [1]. В настоящее время в 20 генах структурных белков кожи выявлено более 1000 мутаций, способных приводить к развитию различных клинических типов ВБЭ. Для дистрофических форм заболевания характерно появление пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках. Эпителизация эрозивных дефектов при различных формах дистрофического ВБЭ происходит с формированием рубцовой ткани (чаще атрофической) и милиумов. К специфическим признакам тяжело протекающих клинических форм заболевания относятся контрактуры, псевдосиндактилии и отсутствие ногтей [2]. При оценке тяжести кожного поражения прибегают к Бирмингемскому индексу тяжести ВБЭ (BEBS), который прямо пропорционально коррелирует со степенью поражения кожного покрова ( $r > 0,7$ ) и имеет более высокие значения у детей с данным диагнозом.

При ВБЭ наблюдается также поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — слизистой оболочки полости рта, глотки, пищевода и прямой кишки, которое завершается рубцеванием с зарастанием во рту вестибулярных складок, утратой

уздек, анкилоглоссией, эпизодами дисфагии, формированием стриктур пищевода, гастроэзофагеального рефлюкса, постоянными запорами [2].

Хронические запоры являются одним из составляющих порочного круга при ВБЭ, повышающем риск образования волдырей на слизистых оболочках ЖКТ, а также выраженного болевого синдрома. В качестве причин задержки стула могут выступать пузыри, образующиеся на слизистой оболочке полости рта, и стриктуры пищевода, так как они нарушают нормальный режим кормления. Другой, не менее важной причиной является сниженная двигательная активность пациентов с ВБЭ, что также приводит к уменьшению моторики кишечника [10].

Из-за невозможности гигиенической обработки зубов (в связи с легкой ранимостью слизистой оболочки) среди больных с ВБЭ широко распространено кариозное поражение зубной ткани [2].

### Лечение пациентов с ВБЭ

В настоящее время не существует этиопатогенетической терапии ВБЭ. Основу составляет симптоматическое лечение, включающее качественный специализированный уход за кожей и слизистыми пациента, обезболивание и адекватное питание [3].

#### *Почему ребенок с ВБЭ нуждается в дополнительном питании*

Питание в первые несколько лет жизни имеет решающее значение для роста и развития как здорового, так и больного ребенка. Любой фактор, препятствующий адекватному потреблению питательных веществ в этот период, предрасполагает к значительному отставанию в развитии [4].

При ВБЭ на фоне множественных и/или длительно не заживающих эрозий выделяется большое количество серозной жидкости (иногда крови), происходят потеря и распад белка, увеличивается теплоотдача, что приводит к преобладанию катаболических процессов. Присоединение вторичной инфекции и хронический воспалительный процесс усиливают повышенную потерю белка, что, в свою очередь, ведет к увеличению потребности организма в макронутриентах и энергии [5].

Кроме того, у детей с ВБЭ возможны эпизоды образования пузырей в кишечнике и пищеводе, что приводит к боли и острой дисфагии. Оральные, орофарингеальные и/или желудочно-кишечные осложнения (язвы, стриктуры, болезненная дефекация) ограничивают поступление питательных веществ и/или их усвоение. При таких состояниях рекомендовано увеличение объема потребляемой жидкости, прием пищи с мягкой текстурой для профилактики травматизации образовавшегося дефекта, обезболивание и короткий курс пероральных кортикостероидов для уменьшения отека слизистой оболочки [6–9].

У детей с тяжелыми формами ВБЭ наблюдаются обширные повреждения кожного покрова, сравнимые с ожогами, что приводит к высокой скорости катаболизма и анаболических репаративных процессов, требующих увеличения энергетической и белковой потребности.

Вследствие преобладания катаболических процессов, хронического воспаления и повышенных потерь макро- и микронутриентов у больных с ВБЭ имеются признаки белково-энергетической недостаточности различной выражен-

ности. Нутритивная поддержка является жизненно важной для тяжелых орфанных пациентов с буллезным эпидермоллизом, особенно для таких его форм, как рецессивный дистрофический буллезный эпидермоллиз (РДБЭ).

#### *Нутритивная поддержка пациентов с ВБЭ*

Цели нутритивной поддержки при ВБЭ:

- снятие стресса, связанного с трудностями кормления;
- устранение дефицита макро- и микроэлементов (гипопротеинемии, дефицита цинка или селена и др.);
- помощь нормальной работе кишечника и облегчение болезненной дефекации;
- содействие адекватным темпам роста в соответствии с возрастом, полом и половым созреванием;
- поддержание оптимального иммунного статуса и эпителизация ран;
- повышение мобильности и качества жизни.

#### *Нутритивные потребности*

Для восполнения потерь пациентам с ВБЭ требуется больше энергии и макронутриентов по сравнению со здоровыми детьми.

Суточная энергетическая потребность детей первого года жизни с ВБЭ составляет от 130 до 180 ккал/кг (что соответствует 115–150% возрастной нормы потребления). В некоторых случаях потребность в энергии может достигать 225 ккал/кг (при выраженных эрозиях и трансдермальных потерях). Потребность в белке составляет 2,5–4 г/кг (115–200% возрастной нормы), в жидкости — 150–200 мл/кг [15].

Пациенты с ВБЭ нуждаются в восполнении  $\omega$ -3 жирных кислот, дополнительных дотациях микроэлементов (цинк, железо и др.) и витаминов (D, C, A, B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> и др.).

#### *Вскармливание детей с ВБЭ*

Оптимальным питанием для новорожденных и младенцев с ВБЭ является грудное вскармливание (ГВ). Предпочтительным вариантом считается комбинация грудного материнского молока и фортификаторов.

При невозможности ГВ или плохой прибавке веса может потребоваться докорм адаптированной молочной смесью [14].

При организации искусственного вскармливания у детей с ВБЭ используется специализированный поильник, предназначенный для пациентов с расщелиной губы или нёба, форма которого позволяет минимизировать травмирование десневого края, а внутренний клапан и длинная ручка — управлять потоком пищи, так что даже при слабом сосании поток молока будет достаточным.

При невозможности кормления грудью или с помощью соски при тяжелом состоянии пациентов с ВБЭ возможно осуществление кормления через гастростому.

Ретроспективное исследование, проведенное во Французском референс-центре генетических кожных заболеваний (MAGEC), было направлено на оценку долгосрочного энтерального питания через гастростому, включая информацию об энергии, потребности в белке, переносимости питания, росте и половом развитии молодых пациентов с ВБЭ [9]. Результаты исследования показали эффективное восполнение повышенной энергетической потребности за счет дополнительного питания через гастростому. Среднее потребление белка через гастростому было эквивалентно 180% нормы потребления, а энергообеспечение составило 129%. Устанавливать гастростому необходимо до возник-

новения признаков недоедания и белково-энергетической недостаточности у пациентов с ВБЭ, чтобы обеспечить адекватное физиологическое и психомоторное развитие детей [16].

#### **Выбор смеси**

При невозможности ГВ используется адаптированная смесь, правильный подбор которой крайне важен и напрямую зависит от тяжести течения заболевания.

Известно, что каждый третий пациент с ВБЭ имеет признаки аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ), что значительно усугубляет тяжесть течения заболевания и повышает риск развития осложнений. По результатам исследования, проведенного в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, АБКМ выявлена у 32% пациентов. Потеря кожей и слизистыми оболочками барьерных свойств обуславливает избыточное поступление антигенов, в том числе аллергенов пищевого и непищевого происхождения. Одновременное нарушение и кожного, и эпителиального барьеров, которое у детей с ВБЭ имеет место с первых дней жизни, может стать причиной сенсibilизации к белкам коровьего молока с последующим развитием клинически значимой аллергии [17].

По результатам других исследований, проведенных в РФ, при оценке частоты встречаемости АБКМ выявлено, что у пациентов с ВБЭ высоко распространены как сенсibilизация к белкам коровьего молока, так и клинически значимая аллергия (73,3% всех детей с клинически значимой АБКМ). Такие высокие показатели сенсibilизации к белкам коровьего молока и АБКМ среди детей с данной формой заболевания, по всей видимости, связаны с обширными повреждениями целостности кожных покровов, их воспалением, а также поражением слизистой оболочки ЖКТ, что, в свою очередь, обуславливает избыточное поступление антигенов, в том числе пищевых аллергенов, и как следствие – формирование пищевой сенсibilизации. Аллергологическое обследование выявило также высокие уровни общего IgE у 50% детей с дистрофической формой ВБЭ [16].

Отечественные рекомендации Российского общества аллергологов и иммунологов и зарубежные рекомендации Американской Академии педиатрии (ААР), Европейского общества детской аллергологии и клинической иммунологии (ESPACI) и Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) предусматривают использование смесей на основе синтетических аминокислот, лишенных антигенных детерминант, при подтвержденной АБКМ или при синдроме мальабсорбции [17].

Согласно российским и международным рекомендациям, у пациентов с ВБЭ в качестве базового питания могут применяться аминокислотные смеси (АКС; Неокейт LCP, Неокейт Джуниор, Нутрилон Аминокислоты Синео). Доказано, что адекватная и своевременная диетотерапия АКС у детей с буллезным эпидермолизом достоверно снижает показатели тяжести течения заболевания, в том числе BEBS [14, 16].

АКС (Неокейт LCP, Неокейт Джуниор, Нутрилон Аминокислоты Синео) обеспечивают усвоение питательных веществ в условиях значительного угнетения переваривающей и всасывающей способности ЖКТ. Энергетическая ценность указанных продуктов колеблется в пределах 0,66-0,70 ккал/мл, что при введении 1 л обеспечит ребенку 660-700 ккал/сут [16]. Синбиотический комплекс в соста-

ве Нутрилон Аминокислоты Синео предотвращает запоры, при этом дети с ВБЭ получают питательные вещества в необходимом количестве. Наш собственный опыт применения Нутрилон Аминокислоты Синео у 8 пациентов с ВБЭ (подопечные фонда «Дети-бабочки») до 18 месяцев показывает улучшение по шкале BEBS у пациентов с рецессивным ВБЭ.

#### **На что еще обратить внимание**

Помимо адекватного потребления питательных веществ в соответствии с возрастными потребностями, детям с ВБЭ предписано соблюдение увеличенного режима гидратации, в том числе с целью профилактики возникновения запоров. Новорожденные и дети грудного возраста могут допаиваться водой (если не требуется увеличения количества грудного молока или смеси в связи с возросшими энергетическими потребностями). У детей более старшего возраста необходимо следить за тем, чтобы питьевая вода была для них в постоянном доступе [13].

С целью облегчения запоров детям показано дополнительное количество пищевых волокон в виде пищевых растительных некрахмалистых полисахаридов (НПС) и лигнина [10]. НПС содержатся в составе некоторых специализированных продуктов питания.

Во время введения прикорма необходимо включение продуктов, богатых клетчаткой (овсяная каша, пюре из фруктов и овощей и др.). Если питание ребенка осуществляется через гастростому, то используется лечебное питание, содержащее пищевые волокна [12].

Немаловажным для пациентов и их семей является психологическое сопровождение, а при необходимости – коррекция поведенческих стигм. Задержка стула у ребенка может вызывать негативное отношение к акту дефекации из-за выраженного болевого синдрома, в связи с чем даже при нормализации стула ребенок может бояться ходить в туалет. В данном случае очень важна поддержка родителей, а также работа педиатра и психолога.

#### **Заключение**

Пациенты с ВБЭ требуют постоянного контроля и оценки состояния питания, а также максимально раннего этапа начала адекватной нутритивной поддержки. Эффективная поддерживающая терапия и нутритивная коррекция позволяют улучшить качество жизни пациентов и компенсировать потери жизненно важных макро- и микронутриентов. Высокобелковая и высокоэнергетическая диета должна являться основой лечения пациентов с ВБЭ. Повышенная донация белка вместе с нарушением эпидермального барьера значительно увеличивает риск развития АБКМ. Оптимальным для новорожденных и детей первого года жизни является ГВ, но при невозможности его обеспечения адаптированной формулой стратегией выбора являются АКС, особенно при формировании нутритивной поддержки пациентов с РДБЭ. АКС Неокейт LCD, Неокейт Джуниор, Нутридринк АМК Синео показали свою эффективность в коррекции состояний, связанных с осложнениями заболевания, особенно при поражениях ЖКТ и тяжелой белково-энергетической недостаточности, функциональных запорах, АБКМ. Применение АКС в качестве энтерального питания позволяет не только компенсировать выраженное нарушение



нутритивного статуса у детей с ВБЭ, но и осуществлять профилактику сенсibilизации к белкам коровьего молока. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Fine J. D., Bruckner-Tuderman L., Eady R. A., et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification // J Am Acad Dermatol. 2014; 70 (6): 1103-1126. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.01.903.
2. Mariath L. M., Santin J. T., Schuler-Faccini L., Kiszewski A. E. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects // An Bras Dermatol. 2020; 95 (5): 551-569. DOI: 10.1016/j.abd.2020.05.001. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32732072; PMCID: PMC7563003.
3. Gonzalez M. E. Evaluation and treatment of the newborn with epidermolysis bullosa — Semin Perinatol. 2013 Feb; 37 (1): 32-39. DOI: 10.1053/j.sem-peri.2012.11.004.
4. Manjunath S., Mahajan R., De D., Handa S., Attri S., Behera B. N., Bhasin S. L., Bolia R. The severity of malnutrition in children with epidermolysis bullosa correlates with disease severity // Sci Rep. 2021; 11 (1): 16827. DOI: 10.1038/s41598-021-96354-z. PMID: 34413404; PMCID: PMC8377149.
5. Salera S., Tadini G., Rossetti D., Grassi F. S., Marchisio P., Agostoni C., Giavoli C., Rodari G., Guez S. A nutrition-based approach to epidermolysis bullosa: Causes, assessments, requirements and management // Clinical Nutrition. 2019. S0261561419300779. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.02.023.
6. Bardhan A., Bruckner-Tuderman L., Chapple I. L. C., et al. Epidermolysis bullosa // Nat Rev Dis Primers. 2020; 6: 78. https://doi.org/10.1038/s41572-020-0210-08.
7. Haynes L. Nutrition for children with epidermolysis bullosa // Dermatol Clin. 2010; 28: 289.
8. Zidario A. P., Dutra E. S., Leão D. O., Costa I. M. Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: literature review // An. Bras. Dermatol. 2015; 90 (2): 217-223. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20153206. PMID: 25830992; PMCID: PMC4371671.
9. Freeman E., Martinez A. E., Mellerio J., Sebire N. J., Smith V., Lindley K. J., et al. Gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa // J. Ped. Gastroenterol Nutr. 2008; 158: 1308-1314.
10. Ip K. S., Lee W. T., Chan J. S., Young B. W. Y. A community-based study of the prevalence of constipation in young children and the role of dietary fibre // Hong Kong Med J. 2005; 11: 431-436.
11. Hubbard L., Jones R. Preventative nutritional care guideline: Constipation management for children and adults with epidermolysis bullosa // DEBRA International. 2019.
12. Haynes L. Epidermolysis bullosa. In: Clinical Paediatric Dietetics / Shaw V., Lawson M., eds, 3rd edn. Oxford: Blackwell Science, 2007. P. 482-496.
13. Haynes L. Nutritional support for children with epidermolysis bullosa // Br J Nurs. 2006; 15: 1097.
14. Буллезный эпидермолиз / Под ред. Дж. Файна, Х. Хинтнера. Пер. с англ. / Под ред. Ю. Ю. Коталевской. М.: Практика, 2014. 357 с. [Epidermolysis bullosa / Pod red. Dzh. Fayna, Kh. Khintnera. Per. s angl. / Pod red. Yu. Yu. Kotalevskoy. M.: Praktika, 2014. P. 357.]
15. Colomb V., Bourdon-Lannoy E., Lambe C., Sauvat F., Hadj Rabia S., Teillac D., et al. Nutritional outcome in children with severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a short- and long-term evaluation of gastrostomy and enteral feeding // Br J Dermatol. 2012; 166: 354-361.
16. Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Мурашкин Н. Н. и др. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза

диагностика в педиатрии // Педиатрическая фармакология. 2016; 6 (13): 577-587. DOI: 10.15690/pf.v13i6.1672. EDN XUYNIV.

[Makarova S. G., Namazova-Baranova L. S., Murashkin N. N. i dr. Correction of nutritional status in the complex therapy of children suffering from a dystrophic form of congenital epidermolysis bullosa diagnostics in pediatrics // Peditricheskaya farmakologiya. 2016; 6 (13): 577-587. DOI: 10.15690/pf.v13i6.1672. EDN XUYNIV]

17. Макарова С. Г., Мурашкин Н. Н., Ахмад В. и др. Аллергия к белкам коровьего молока у детей с врожденным буллезным эпидермолизом // Фарматека. 2019; 8 (26): 22-27. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.8.22-26. EDN FWMFPY.

[Makarova S. G., Murashkin N. N., Akhmad V. i dr. Allergy to cow's milk proteins in children with congenital epidermolysis bullosa // Farmateka. 2019; 8 (26): 22-27. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.8.22-26. EDN FWMFPY.]

## Сведения об авторах:

**Косарева Мария Александровна**, педиатр, неонатолог кабинета катамнеза Консультативно-диагностического центра, врач ФРМ, заведующая приемным отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области Детская городская клиническая больница № 1; 603081, Россия, Нижний Новгород, просп. Гагарина, 76; врач-эксперт благотворительного фонда «Дети-бабочки»; mkosareva@deti-bela.ru

**Никонова Виктория Сергеевна**, к.м.н., педиатр, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1; polenovavs@mail.ru

**Орлова Ольга Сергеевна**, младший научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский просп., 2/62; дерматовенеролог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области; 115093, Россия, Москва, Большая Серпуховская ул., 62; эксперт благотворительного фонда «Дети-бабочки»; orlova@deti-bela.ru

## Information about the authors:

**Mariya A. Kosareva**, pediatrician, neonatologist of the catamnesis room of the Consultative and Diagnostic Center, Doctor of Physical and Rehabilitation Medicine, Head of admission department at the State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod Region Children's City Clinical Hospital No. 1; 76 Ave. Gagarina, Nizhny Novgorod, 603081, Russia; doctor-expert of the charity foundation "Deti-babochki"; mkosareva@deti-bela.ru

**Viktoriya S. Nikonova**, MD, pediatrician, Senior Researcher of the Federal State Budgetary Scientific Institution Medical and Genetic Research Center named after Academician N. P. Bochkov; 1 Moskvorechye str., Moscow, 115478, Russia; polenovavs@mail.ru

**Olga S. Orlova**, Researcher of the Laboratory of Skin Pathology in Children at the Research Institute of Pediatric Dermatology at the Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/62 Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; Dermatovenereologist of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region; 62 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russia; expert of the charity foundation "Deti-babochki"; orlova@deti-bela.ru

Поступила/Received 23.01.2023

Принята в печать/Accepted 25.01.2023

# Neocate

Аминокислотная  
смесь первого выбора  
при состояниях,  
требующих  
элементарной диеты



Информация только для сотрудников здравоохранения.

Грудное молоко является лучшим питанием для здорового роста и развития малыша. Врачу следует объяснить матери преимущества грудного вскармливания, обучить способам сохранения лактации, а также предупредить, что перед применением смеси необходимо проконсультироваться с врачом.

Neocate LCP – специализированное питание для детей с рождения до 1 года и Neocate Junior – питание для детей с 1 года и до 10 лет.

## Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ у беременных

И. И. Баранов<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-9813-2823, i\_baranov@oparina4.ru

В. В. Малиновская<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-1856-8924, info@viferon.su

Е. Н. Выжлова<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-3054-8694, evizhlova@yandex.ru

Т. А. Семененко<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-6686-9011, semenenko@gamaleya.org

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117198, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, 4

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18

**Резюме.** Грипп и острые респираторные вирусные инфекции продолжают занимать ведущие позиции в структуре инфекционной патологии. К категориям высокого риска заболевания относятся беременные женщины, которые в силу гормональных и физиологических изменений, происходящих в организме в период вынашивания ребенка, подвержены риску развития тяжелого/осложненного течения респираторных инфекций, особенно в третьем триместре беременности. Недостаточное количество лекарственных препаратов, обладающих эффективностью и разрешенных к использованию у женщин в период гестации, делает актуальным разработку и внедрение новых схем профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у беременных. На сегодняшний день одним из перспективных направлений является использование препаратов, обладающих противовирусными свойствами и активизирующих функционирование системы иммунитета, что позволило бы не допустить развития осложнений и предупредить репродуктивные потери. Представлены результаты научных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности применения препаратов рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b с антиоксидантами для профилактики и лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у беременных. Профилактическое использование препаратов рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b с антиоксидантами (ректальных суппозиториях или геля для наружного и местного применения) в виде моно- или комбинированной системной и топической формы позволяет добиться значительного снижения заболеваемости гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями, в том числе COVID-19, снизить частоту осложнений беременности, повысить число благоприятных перинатальных исходов и рождение здоровых детей. Применение препаратов рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b в качестве терапевтического средства у беременных в случае заболеваемости респираторными инфекциями позволяет сократить общую продолжительность заболевания и периода интоксикации, а также частоту формирования тяжелых форм и осложнений респираторных инфекций, существенно уменьшить риск преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела, снизить частоту обострений хронических (в том числе экстрагенитальных) заболеваний беременных. Сделан вывод о целесообразности включения препаратов рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b с антиоксидантами в комплекс профилактических мер и базисной терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у беременных.

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, беременные, рекомбинантный интерферон  $\alpha$ -2b.

**Для цитирования:** Баранов И. И., Малиновская В. В., Выжлова Е. Н., Семененко Т. А. Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ у беременных // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 78-84. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.012

## Prevention and treatment of influenza and ARVI in pregnant women

Igor I. Baranov<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-9813-2823, i\_baranov@oparina4.ru

Valentina V. Malinovskaya<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-1856-8924, info@viferon.su

Evgeniya N. Vyzhlova<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-3054-8694, evizhlova@yandex.ru

Tatyana A. Semenenko<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-6686-9011, semenenko@gamaleya.org

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Str., Moscow, 117198, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution named after Honorary Academician N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia



**Abstract.** Influenza and acute respiratory viral infections continue to occupy leading positions in the structure of infectious pathology. The high risk categories of the disease include pregnant women who, due to hormonal and physiological changes occurring in the body during the period of carrying a child, are at risk of developing severe/complicated course of respiratory infections, especially in the third trimester of pregnancy. A small number of medications that are effective and allowed to be used in women during gestation make it relevant to develop and implement new schemes for the prevention and treatment of acute respiratory viral infections in pregnant women. To date, one of the promising directions is the use of drugs that have antiviral properties and activate the functioning of the immune system, which would prevent the development of complications and prevent reproductive losses. The results of scientific studies devoted to evaluating the effectiveness and safety of the use of recombinant interferon  $\alpha$ -2b with antioxidants for the prevention and treatment of influenza and acute respiratory infections in pregnant women are presented. The preventive use of recombinant interferon  $\alpha$ -2b with antioxidants preparations (rectal suppositories or gel for external and topical use) in the form of mono- or combined systemic and topical forms makes it possible to achieve a significant reduction in the incidence of influenza and other acute respiratory infections, including COVID-19, reduce the frequency of pregnancy complications, increase the number of favorable perinatal outcomes and the birth of healthy children. The use of recombinant interferon  $\alpha$ -2b drugs as a therapeutic agent in pregnant women in case of respiratory infections can reduce the overall duration of the disease and the period of intoxication, reduce the frequency of severe forms and complications of respiratory infections, significantly reduce the risk of premature birth and the birth of children with low body weight, reduce the frequency of exacerbations of chronic, including extragenital diseases of pregnant women. The conclusion is made about the expediency of including recombinant interferon  $\alpha$ -2b with antioxidants drugs in the complex of preventive measures and basic therapy of influenza and acute respiratory infections in pregnant women.

**Keywords:** acute respiratory infections, pregnant, recombinant interferon  $\alpha$ -2b.

**For citation:** Baranov I. I., Malinovskaya V. V., Vyzhlova E. N., Semenenko T. A. Prevention and treatment of influenza and ARVI in pregnant women // *Lechaschi Vrach*. 2023; 2 (26): 78-84. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.012

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) ежегодно занимают ведущие позиции в структуре инфекционной патологии в Российской Федерации, сохраняя стабильно высокое ранговое место в рейтинге экономического ущерба. ОРВИ являются группой многочисленных самостоятельных болезней, характеризующихся поражением верхних и нижних отделов дыхательных путей человека вирусами, относящимися к различным родам и семействам. При изучении этиологии ОРВИ установлена лидирующая роль негриппозных патогенов, таких как респираторно-синцитиальные, адено-, рино-, метапневмо-, корона-, бока-, парагриппозные вирусы и др., которые часто формируют микст-инфекции [1-3].

Заболеемость гриппом и ОРВИ приводит к снижению неспецифической резистентности организма, подавлению функциональной активности различных звеньев иммунной системы, обострению хронических заболеваний и возникновению вторичных бактериальных осложнений, что придает проблеме профилактики и лечения данных вирусных инфекций особое значение. К категориям высокого риска заболевания гриппом и ОРВИ относятся новорожденные и дети младшего возраста, люди старше 60 лет, пациенты с хроническими заболеваниями (в том числе легких, сердечно-сосудистой системы, метаболическими нарушениями и ожирением) [4].

Особую группу представляют беременные, которые в силу гормональных и физиологических изменений, происходящих в организме в период вынашивания ребенка, подвержены риску развития тяжелого/осложненного течения гриппа и ОРВИ, особенно в III триместре гестации. Одной из основных причин тяжелого и осложненного течения инфекций у беременных является физиологическая иммуносупрессия (за счет повышения уровня кортизола, эстрогенов, прогестерона, хорионического гонадотропина), которая усугубляется с течением беременности.

По данным отечественных и зарубежных авторов, изменяется как количественный, так и качественный состав имму-

нокомпетентных клеток периферической крови: с начала и в течение всей беременности абсолютное количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD4 и CD8) уменьшается, угнетается активность Т-клеточного звена иммунитета, что предрасполагает к инфекциям, в том числе и вирусным [5-8]. Известно, что наиболее часто перенесенные во время беременности респираторные инфекции способствуют формированию осложнений как со стороны женщины, так и плода: плацентарной недостаточности, угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, раннего излития околоплодных вод, внутриутробной пневмонии и др. [9, 10], а с учетом пандемии COVID-19 актуальность проблемы вирусного поражения плаценты и связанных с этим рисков приобретает особое эпидемиологическое и клиническое значение.

В этой ситуации важной профилактической мерой является использование препаратов, повышающих неспецифическую резистентность организма и активизирующих функционирование системы иммунитета [11], что позволило бы не допустить развития осложнений и предупредить репродуктивные потери. К настоящему времени в России в арсенале специалистов имеется достаточно большой набор разрешенных к медицинскому применению средств неспецифической профилактики, позволяющих в разной степени снизить риск инфицирования возбудителями респираторных инфекций [12-14]. Однако применение иммуномодулирующих препаратов осложняется противоречивостью информации о степени их эффективности и безопасности для предупреждения и лечения ОРВИ во время беременности.

Оптимальным сочетанием вышеперечисленных свойств обладают препараты интерферона (ИФН). Известно, что одной из интегративных систем организма служит система ИФН, которая играет важную роль в поддержании гомеостаза и является одним из первых рубежей защиты организма от вирусов, осуществляющей их элиминацию на ранних этапах болезни. Повышение продукции ИФН I типа, в частности ИФН  $\alpha$ , наблюдается сразу же после внедрения вируса

в клетку, являясь первым генетически детерминированным фактором иммунного ответа, проявляющим свою активность с первых минут от начала инфекционного процесса. Кроме того, система ИФН играет роль связующего звена между механизмами врожденного и приобретенного иммунитета, обеспечивая пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток, а также регулируя их активность. Биодоступность и анатомические мишени фармакологических эффектов ИФН  $\alpha$  давно и успешно изучены и широко используются в клинической практике для подавления репликации вирусов в респираторном тракте.

На основании проведенного систематического поиска исследований, оценивающих клиническую эффективность и безопасность лекарственных средств (ЛС), включая оценку уровня доказательности данных и методологию исследований, а также с учетом наличия ЛС в клинических рекомендациях и стандартах, установлено, что таким требованиям в полной мере отвечает отечественный препарат Виферон<sup>®</sup>, выпускаемый в виде ректальных суппозиторий в различных дозировках и топических формах (гель, мазь) [15–18]. В его состав входит человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b (ИФН  $\alpha$ -2b) в качестве основного действующего вещества и антиоксиданты — альфа-токоферола ацетат, аскорбиновая, лимонная и бензойная кислота. Мембраностабилизирующие компоненты препарата Виферон<sup>®</sup> усиливают антиокислительную активность плазмы крови, противовирусную активность ИФН и его иммуномодулирующее действие, что способствует повышению эффективности иммунного ответа организма на возбудителей инфекций. Препарат не проникает через плаценту и не оказывает негативного воздействия на иммунитет развивающегося плода. Таким образом, сочетание ИФН  $\alpha$ -2b и высокоактивных антиоксидантов позволяет избежать нежелательных побочных эффектов, в связи с чем препарат разрешен к применению во время беременности (суппозитории с 14-й недели беременности, мазь/гель на любом сроке гестации) и не имеет ограничений к использованию в период грудного вскармливания.

Наряду с физиологической иммуносупрессией в материнском организме по мере развития беременности наблюдаются и анатомо-функциональные изменения в органах дыхательной системы, которые повышают восприимчивость к респираторным инфекциям, способствуют развитию осложнений и генерализации инфекций. Это связано с уменьшением общего объема легких и их дыхательной экскурсии за счет повышения уровня диафрагмы. При этом с увеличением срока беременности потребность в кислороде возрастает, в связи с чем у 50% беременных развивается одышка, что отражается на общем состоянии женщин. Восстановление иммунной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем происходит через несколько недель после родов, то есть даже при физиологической беременности во время эпидемии гриппа и ОРВИ существует вероятность осложненного течения этих инфекционных заболеваний. Для их предупреждения необходимо провести оценку факторов риска заболеваемости ОРВИ у беременных и эффективности применения профилактических мер. Установлено, что ведущими факторами риска заболевания ОРВИ, в том числе гриппом и COVID-19, при беременности являются железодефицитная анемия, ожирение, гестационный сахарный диабет, хрониче-

ская никотиновая интоксикация. Основными осложнениями беременности после перенесенных гриппа и COVID-19 являются плацентарная недостаточность, угроза прерывания, преэклампсия, гипоксия плода в родах и внутриутробная инфекция [15].

Многочисленные клинические исследования, проведенные в последние 20 лет, свидетельствуют о выраженной эффективности и безопасности препарата Виферон<sup>®</sup> для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у беременных. Так, с целью оценки эффективности фармакологической профилактики этих состояний было проведено проспективное сравнительное исследование [15] среди двух групп беременных:

- основная ( $n = 100$ ), применявшая препарат рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b в комплексе с высокоактивными антиоксидантами (Виферон<sup>®</sup>, суппозитории ректальные) в дозе 500 000 МЕ 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение 5 дней;
- сравнения ( $n = 100$ ), не получавшая профилактики.

При сравнении показателей заболеваемости в период эпидемии за 2020 г. установлено, что среди беременных, получавших профилактику препаратом Виферон<sup>®</sup>, 10% перенесли ОРВИ, грипп и COVID-19 в легкой и 2% — в среднетяжелой форме. В группе сравнения респираторные инфекции отмечены у 33% беременных ( $OR = 2,852$ ,  $CI\ 95\% = 1,354-6,005$ ,  $\chi^2 = 0,005$ ), из них 26% болели легкой формой ОРВИ, 6% — среднетяжелой и 1% — тяжелой формой COVID-19.

В структуре осложнений гестации в основной группе угроза прерывания беременности встречалась в 5%, в группе сравнения — в 26% случаев ( $\chi^2 < 0,001$ ); частота преждевременных родов — в 2% и 15% ( $\chi^2 < 0,001$ ); гестационный пиелонефрит — в 1% и 10% ( $\chi^2 = 0,006$ ); признаки внутриутробной инфекции — в 3% и 12% ( $\chi^2 = 0,016$ ) случаев соответственно. Плацентарная недостаточность выявлялась значительно чаще в группе сравнения (у 56 беременных), чем в основной группе — у 14 пациенток ( $\chi^2 < 0,001$ ). Таким образом, профилактика препаратом Виферон<sup>®</sup> в виде ректальных свечей была эффективна и позволила снизить заболеваемость ОРВИ у беременных в 2,8 раза ( $\chi^2 = 0,005$ ) и улучшить перинатальные исходы в 4,7 раза ( $\chi^2 = 0,006$ ) [15].

Представляет интерес оценка профилактической активности ИФН  $\alpha$ -2b и в отношении контактных лиц в очаге инфекции. В исследование, проведенное в период сезонного подъема заболеваемости респираторными инфекциями, были включены 220 беременных, находившихся в тесном контакте с членами семьи или сослуживцами с подтвержденным диагнозом гриппа A(H1N1)09 [19]. В соответствии с дизайном всех включенных в исследование женщин разделили на две группы в зависимости от схемы профилактики. Беременные в первой группе ( $n = 132$ ) получали Виферон<sup>®</sup> (суппозитории ректальные) в дозе 500 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней; во второй ( $n = 88$ ) — в дозе 150 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней. Возраст включенных в исследование лиц колебался от 18 до 37 лет, средний возраст составил в первой группе  $25,5 \pm 3,4$  года, во второй —  $25,4 \pm 4,8$  года ( $M \pm m$ ,  $p \geq 0,05$ ). Результаты оценки медикаментозной профилактики показали, что повышение суточной дозы Виферон<sup>®</sup> до 1 млн МЕ в сутки у пациенток с высокой степенью риска приводит к снижению заболеваемости гриппом в 2,9 раза: 20,4% против 59,1% ( $p < 0,01$ ) в группе получавших Виферон<sup>®</sup> в дозе до 300 000 МЕ в сутки.

Проспективное наблюдение детей матерей сравниваемых групп в течение первого года жизни не выявило статисти-

чески значимых различий в физическом развитии и уровне заболеваемости. Важно отметить, что у беременных, получавших Виферон® в дозе 1 млн МЕ в сутки, не было зарегистрировано случаев аномалий развития плода в отличие от женщин, отказавшихся от профилактики и переболевших гриппом разной степени тяжести. По мнению авторов, снижение частоты заболеваемости в очаге инфекции, более благоприятное течение и исход как инфекционного процесса, так и беременности, отсутствие тератогенного действия при профилактическом использовании Виферон® в дозе 1 млн МЕ в сутки в течение 5 дней дают основание считать данную схему профилактики гриппа эффективной у беременных [19].

Для беременных характерно длительное течение ОРВИ при отсутствии тяжелых клинических проявлений, что объясняется способностью вирусов респираторной группы к репродукции в плаценте, склонностью к хронизации патологических процессов и особенностями иммунной системы. Доказано проникновение вирусов респираторной группы через плаценту от больной матери к плоду, что приводит к вовлечению в инфекционный процесс всех трех компонентов системы «мать — плацента — плод». При ОРВИ в организме беременной вирусы респираторной группы приводят к развитию плацентарной недостаточности, формированию задержки внутриутробного развития и хронической гипоксии плода [17]. В связи с этим очень важны результаты, подтверждающие профилактическое действие препарата ИФН  $\alpha$ -2b на организм беременной, что неизбежно сказывается и на здоровье новорожденного. Как правило, это происходит при развитии ОРВИ, гриппа, ветряной оспы или другой инфекционной патологии у матери, связанной напрямую или косвенно с внутриутробным инфицированием плода, что подтверждается результатами лабораторной диагностики с помощью методов полимеразной цепной реакции и иммуногистохимии. По данным Т. А. Руженцовой с соавт. (2020), применение препарата Виферон® у беременных благоприятно влияло на состояние плаценты, способствовало снижению риска врожденной пневмонии и улучшению показателей состояния здоровья новорожденных [18].

Наряду с беременностью ранний послеродовой период также является чрезвычайно ответственным промежуточным временем, в течение которого происходит важное физиологическое приспособление материнского организма к новым условиям существования и женщина уязвима к инфекциям, особенно при наличии патологии беременности и родов. В открытое проспективное сравнительное неинтервенционное наблюдательное исследование [20] было включено 227 пар «мать — новорожденный ребенок», соответствующих критериям включения и с отсутствием критериев исключения. Основная гипотеза, проверявшаяся авторами, заключалась в утверждении, что интраназальное введение гелевой формы ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами обладает профилактической эффективностью у новорожденных и их матерей в отношении ОРВИ. Кроме того, представлялось целесообразным сравнить результаты стандартной и произвольной (необязательной) схем применения топической формы препарата Виферон®, широко используемого при гриппе и ОРВИ.

В зависимости от схемы профилактики участники исследования были разделены на три группы. Первую составили 63 пары «мать — ребенок», получавшие препарат ИФН  $\alpha$ -2b

с антиоксидантами в лекарственной форме гель для наружного и местного применения 36000 МЕ/г (гель Виферон®). Вторую — 50 пар, получавших аналогичный препарат, но с нарушением схемы применения. Третью — 114 пар, не получавших профилактику. Основным критерием анализа эффективности профилактики являлась оценка частоты заболеваемости ОРВИ в паре «мать — дитя» в течение 3 мес после включения в исследование.

Применение препарата Виферон® в форме геля приводило:

- к уменьшению числа эпизодов ОРВИ у матерей (11,1% и 14,9%) и новорожденных (7,9% и 20,2%;  $p = 0,034$ ) в 1-й группе по сравнению с 3-й группой соответственно;
- достоверному сокращению длительности заболевания ( $p = 0,001$ );
- уменьшению выраженности клинических симптомов: уровня гипертермии ( $p = 0,015$ ), продолжительности лихорадочного состояния ( $p = 0,021$ ), кашля ( $p = 0,032$ ), ринита ( $p = 0,033$ ). Статистически значимых различий между этими показателями во 2-й и 3-й группах не установлено, что диктует необходимость соблюдения инструкции к препарату для достижения максимального эффекта.

Доказана высокая профилактическая эффективность и безопасность ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами в лекарственной форме гель для наружного и местного применения (Виферон®, гель) у новорожденных и их матерей в отношении ОРВИ, что позволяет рекомендовать его применение в профилактике новой коронавирусной инфекции COVID-19 [20].

Не менее интересные результаты получены при использовании препарата Виферон® не только для профилактики, но и лечения респираторных инфекций. В наблюдательном ретроспективном мультицентровом исследовании проанализированы течение и исходы беременности на основании материалов 632 историй болезни беременных из восьми ведущих клиник России [21]. Основными препаратами противовирусной терапии при гриппе у беременных были Виферон® (суппозитории ректальные) в суточной дозе 1 млн МЕ и осельтамивир (суточная доза 150 мг) в течение 5-10 дней. При назначении указанных препаратов на ранних сроках заболевания их терапевтическая активность была сопоставимой, однако при более позднем начале лечения эффективность осельтамивира была ниже, чем препарата Виферон®. При продолжительности терапии более пяти дней благоприятный исход гриппа в наблюдаемых группах достоверно чаще наступал в группе пациенток, получавших ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами. При старте лечения позднее 4-го дня болезни монотерапия препаратом Виферон®, суппозитории ректальные, имела преимущества по сравнению с монотерапией осельтамивиром в виде снижения частоты самопроизвольного прерывания беременности и преждевременных родов [21].

Терапевтическая эффективность комбинированного применения препаратов на основе ИФН  $\alpha$ -2b при лечении ОРВИ у беременных продемонстрирована в ряде работ отечественных авторов. В исследовании М. П. Костинова с соавт. показано, что совместное применение препаратов Виферон® гель и Виферон®, суппозитории ректальные, на более поздних сроках заболевания (после 48 часов от начала ОРВИ) у беременных снижает число бактериальных осложнений со стороны верхних дыхательных путей и ЛОР-органов с 46,7% до 30% случаев [22]. Следует отметить, что рекомбинантный



ИФН  $\alpha$ -2b в форме геля или мази имеет свои преимущества, поскольку позволяет достичь пролонгированного действия препарата, не вызывает аллергии, хорошо всасывается, особенно в виде геля, что повышает эффективность ЛС, а также оказывает увлажняющее действие. Препарат обладает выраженным местным иммуномодулирующим действием и способствует увеличению локально образующихся антител класса секреторных IgA, препятствующих фиксации и размножению патогенных микроорганизмов на слизистых оболочках, что обеспечивает профилактический эффект препарата в отношении гриппа и ОРВИ.

Сочетанное применение двух лекарственных форм — ректальных суппозиторий и геля, реализованных в препарате рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами, позволяет снизить в 2-4,5 раза продолжительность острого тонзиллита, обеспечивает более быстрый регресс клинико-лабораторных показателей и существенно сокращает время пребывания в стационаре [23]. Эффективность данного подхода была продемонстрирована при лечении COVID-19 у 56 беременных с гестационным сроком 14-27 недель (II триместр) и 84 беременных со сроком 28-40 недель (III триместр) [24].

Авторами проведена оценка эффективности и безопасности сочетанного применения препаратов Виферон® в форме суппозиторий ректальных 3 000 000 МЕ и геля для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г. Полученные данные подтвердили высокую клинико-иммунологическую эффективность данной комбинации на фоне стандартной терапии, проявившуюся в достоверном сокращении сроков выраженности катаральных явлений и длительности заболевания. Также отмечено положительное влияние препаратов ИФН  $\alpha$ -2b на уровень провоспалительного цитокина — интерлейкина 6 (ИЛ-6), что может быть благоприятным прогностическим признаком для скорой реабилитации. Отмечено также, что у беременных на фоне интерферонотерапии основное число родов произошло в срок и не зафиксировано случаев антенатальной гибели плода. В группе больных, получавших только стандартную терапию, значимо меньше родов произошло в срок, и у двух беременных зафиксирована антенатальная гибель плода на сроке 26 недель. Отмечена хорошая переносимость сочетанной терапии препаратами Виферон®, что позволило авторам рассматривать предложенную схему терапии беременных с COVID-19 как перспективную и безопасную [24].

Эффективность лечения ОРВИ и гриппа у беременных препаратом Виферон® подтверждена данными лабораторных исследований, в частности изучением иммунологического фенотипа лимфоцитов в процессе лечения топической формой рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами. При обследовании 74 беременных от 14 недель гестации с ОРВИ легкого и среднетяжелого течения выявлен дисбаланс субпопуляций лимфоцитов, характеризующийся повышением содержания CD3—CD16+56+ и CD3+CD8+, а также снижением содержания CD3+ и CD3+CD8+. Включение в комплекс базисной терапии беременных топической формы рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами в первые дни развития заболевания оказывает системное влияние на клеточное звено иммунитета и приводит к восстановлению субпопуляционного состава лимфоцитов крови, характерного для физиологического течения беременности [25]. Иммунокорректирующее действие препарата проявляется

в уменьшении содержания в назальном смыве ИЛ-8, нарастании численности популяции Т-лимфоцитов и Th1, более выраженной тенденции к снижению натуральных киллеров. ИФН  $\alpha$ -2b гель положительно влияет на микробиоценоз слизистых оболочек верхних дыхательных путей, приводя к элиминации *M. catarrhalis* и *Candida* spp., бактериально-грибковой и вирусно-бактериально-грибковой ассоциаций, к сокращению доли женщин с обсемененностью слизистой оболочки глотки микроорганизмами с 29% до 10% ( $p > 0,05$ ) и к исчезновению исходно зарегистрированной в 24% случаев обсемененности микроорганизмами, к увеличению доли монокультур. Это свидетельствует о том, что назначение топической формы Виферон® гель у беременных с ОРВИ легкой и средней тяжести сопровождается активацией факторов врожденного и адаптивного иммунитета и уменьшает риск развития воспалительных явлений [26].

## Заключение

Представленные результаты научных исследований, посвященных оценке применения препарата рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b с высокоактивным антиоксидантным комплексом — Виферон® для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у беременных, свидетельствуют о его эффективности и безопасности. Индивидуальное профилактическое использование препаратов Виферон® (ректальные суппозитории или гель для наружного и местного применения) или комбинированное применение системной и топической формы позволяет добиться значительного снижения заболеваемости гриппом и другими ОРВИ, в том числе COVID-19, снизить частоту осложнений беременности и признаков внутриутробных инфекций, повысить количество благоприятных перинатальных исходов и рождение здоровых детей. При развитии респираторных инфекций у беременных применение препаратов Виферон® позволяет сократить общую продолжительность заболевания и периода интоксикации, снизить частоту формирования тяжелых форм и осложнений респираторных инфекций, существенно уменьшить риск преждевременных родов и рождение детей с низкой массой тела, снизить частоту обострений хронических (в том числе экстрагенитальных) заболеваний беременных. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Тимченко В. Н., Суховецкая В. Ф., Чернова Т. М., Баракина Е. В., Починяева Л. М., Малиновская В. В., Семененко Т. А., Шувалов А. Н. Роль ранней этиологической расшифровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2020; 99 (1): 100-106. [Timchenko V. N., Sukhovetskaya V. F., Chernova T. M., Barakina E. V., Pochinyaeva L. M., Malinovskaya V. V., Semenenko T. A., Shuvalov A. N. The role of early etiological decoding of acute respiratory viral infections in the choice of antiviral therapy in children in hospital // *Pediatrics. Zhurnal im. G. N. Speranskogo. (Pediatrics. The journal named after G. N. Speransky).* 2020; 99 (1): 100-106. (In Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-100-106.
2. Методические рекомендации «Грипп и другие ОРВИ в период продолжающейся пандемии COVID-19: профилактика и лечение». М., 2022.

- [Guidelines «Influenza and other acute respiratory infections during the ongoing COVID-19 pandemic: prevention and treatment». Moscow, 2022. (In Russ.)]
3. Семененко Т. А., Акимкин В. Г., Бурцева Е. И., Ноздрачева А. В., Симонова Е. Г., Тутельян А. В. и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19 // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2022; 21 (4): 4-15.  
[Semenenko T. A., Akimkin V. G., Burtseva E. I., Nozdracheva A. V., Simonova E. G., Tutelyan A. V., et al. Characteristics of the Epidemic Situation Associated with Acute Respiratory Viral Infections in the Russian Federation during the Pandemic Spread of COVID-19 // Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika (Epidemiology and Vaccinal Prevention). 2022; 21 (4): 4-15 (In Russ.)] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>.
  4. Методические рекомендации «Грипп и ОРВИ: современная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным. М., 2019.  
[Guidelines «Influenza and SARS: modern etiotropic and pathogenetic therapy. Algorithms for providing medical care to patients». Moscow, 2019. (In Russ.)]
  5. Соколов Д. И., Степанова О. И., Сельков С. А. Роль различных субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов при беременности // Медицинская иммунология. 2016; 18 (6): 521-536.  
[Sokolov D. I., Stepanova O. I., Selkov S. I. The role of the different subpopulations of CD4+ T-lymphocytes during pregnancy // Medical Immunology (Russia). 2016; 18 (6): 521-536. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-6-521-536>.
  6. Костинов М. П., Хромова Е. А., Сависко А. А., Костинова А. М. Функциональные особенности иммунной системы при физиологическом течении беременности и их взаимосвязь с вакцинацией против гриппа // Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 59-62.  
[Kostinov M. P., Khromova E. A., Savisko A. A., Kostinova A. M. Features of the immune system functioning during physiological pregnancy and their relationship with vaccination against influenza // Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 59-62. (In Russ.)]
  7. Abdullahi H., Elnahas A., Konje J. C. Seasonal influenza during pregnancy // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021; 258: 235-239. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.005.
  8. Fuhler G. M. The immune system and microbiome in pregnancy // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2020; 44-45: 101671. DOI: 10.1016/j.bpg.2020.101671.
  9. Запольских А. М., Лыткина И. Н., Михеева И. В., Малышев Н. А., Базарова М. В., Серобян А. Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А(H1N1) у беременных. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014; 1 (74): 66-73.  
[Zapolskikh A. M., Lytkina I. N., Mikheeva I. V., Malyshev N. A., Bazarova M. V., Serobyana A. G. Clinical and epidemiological characteristics of influenza A(H1N1) in pregnant women // Epidemiology and vaccinoprophyllaxis. 2014; 1 (74): 66-73. (In Russ.)]
  10. Авдеева М. Г., Гафурова О. Р. Высокопатогенный грипп А(H1N1) у беременных, влияние на исходы родов. 2018; 23 (3): 119-125.  
[Avdeeva M. G., Gafurova O. R. Highly pathogenic influenza A(H1N1) in pregnant women, the effect on the outcomes of childbirth. 2018; 23 (3): 119-125. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-3-119-125>.
  11. Ноздрачева А. В., Готвянская Т. П., Семененко А. В., Афонин С. А. Основные направления неспецифической профилактики инфекционных заболеваний // Санитарный врач. 2021; 11: 24-37.  
[Nozdracheva A. V., Gotvyanskaya T. P., Semenenko A. V., Afonin S. A. The main directions of nonspecific prevention of infectious diseases // Sanitarnyj vrach (The sanitary doctor). 2021; 11: 24-37. (In Russ.)] DOI: 10.33920/med-08-2111-02.
  12. Селькова Е. П., Яковлев В. Н., Семененко Т. А., Филатов Н. Н., Готвянская Т. П., Данилина Г. А., Пантюхова Т. Н., Никитина Г. И., Турьянов М. К. Оценка эффективности амиксина в профилактике острых респираторных вирусных инфекций // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001; 3: 42-46.  
[Sel'kova E. P., Yakovlev V. N., Semenenko T. A., Filatov N. N., Gotvyanskaya T. P., Danilina G. A., Pantiukhova T. N., Nikitina G. I., Tur'ianov M. K. Evaluation of amyxin effect in prophylaxis of acute respiratory viral infections // Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii (Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology). 2001; 3: 42-46. (In Russ.)] EDN: MPGUPV.
  13. Романцов М. Г., Селькова Е. П., Гаращенко М. В., Семененко Т. А., Шульдяков А. А., Кондратьева Е. И. и др. Повышение естественной резистентности детей с целью профилактики гриппа и ОРВИ (результаты многоцентровых рандомизированных исследований) // Антибиотики и химиотерапия. 2009; 54 (9-10): 37-41.  
[Romantsov M. G., Selkova E. P., Garashchenko M. V., Semenenko T. A., Shuldyakov A. A., Kondratieva E. I., etc. Increasing the natural resistance of children in order to prevent influenza and ARVI (results of multicenter randomized trials) // Antibiotiki i himioterapiya (Antibiotics and chemotherapy). 2009; 54 (9-10): 37-41. (In Russ.)]
  14. Иммунотерапия. Руководство для врачей / Р. М. Хаитов, Р. И. Атауллаханов, А. Е. Шульженко, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 702 с.  
[Immunotherapy. Guidelines for doctors / R. M. Khaitov, R. I., Ataullakhanov, A. E. Shulzhenko, ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 702 p. (In Russ.)]
  15. Куклина Л. В., Кравченко Е. Н., Ожерельева М. А., Задорожная Е. А., Выжлова Е. Н., Баранов И. И. Факторы риска заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями у беременных. Эффективность профилактических мер // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20 (3): 85-91.  
[Kuklina L. V., Kravchenko E. N., Ozhersheva M. A., Zadorozhnaya E. A., Vyzhlova E. N., Baranov I. I. Risk factors for the incidence of acute respiratory viral infections in pregnant women. The effectiveness of preventive measures // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii (Issues of gynecology, obstetrics and perinatology). 2021; 20 (3): 85-91. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1726-1678-2021-3-85-91.
  16. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Чудилова Г. А. и др. Эффективность и безопасность Виферона в моно- и комбинированной иммунотерапии иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными инфекциями // Фарматека. 2017; 4 (337): 54-62.  
[Nesterova I. V., Kovaleva S. V., Chudilova G. A., etc. Efficacy and safety of Viferon in mono- and combined immunotherapy of immunocompromised children with recurrent respiratory infections // Pharmateca. 2017; 4 (337): 54-62. (In Russ.)]
  17. Малиновская В. В., Баранов И. И., Выжлова Е. Н., Шувалов А. Н. Лечение острых респираторных инфекций у беременных // Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. 2019; 4 (7): 72-78.  
[Malinovskaya V. V., Baranov I. I., Vyzhlova E. N., Shuvalov A. N. Treatment of acute respiratory infections in pregnant women // Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training]. 2019; 4 (7): 72-78. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2303-96982019-14006.
  18. Руженцова Т. А., Хавкина Д. А., Чухляев П. В., Шушакова Е. К. Эффективность и безопасность применения препарата на основе интерферона альфа-2b с витаминами С и Е для лечения и профилактики врожденной пневмонии // Медицинский алфавит. 2020; 18: 61-66.  
[Ruzhentsova T. A., Khavkina D. A., Chukhlyayev P. V., Shushakova E. K. Efficacy and safety of the drug based on interferon alpha-2b with vitamins C and E for the treatment and prevention of congenital pneumonia // Medicinskij alfavit (Medical Alphabet). 2020; 18: 61-66. (In Russ.)] DOI: 10.33667/2078-5631-2020-18-61-66.
  19. Белокриницкая Т. Е., Лига В. Ф., Трубицына А. Ю., Тарбаева Д. А. Медикаментозная профилактика гриппа у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; 11 (4): 31-36.

- [Belokrinitskaya T. E., Liga V. F., Trubitsyna A. Yu., Tarbaeva D. A. Drug prevention of influenza in pregnant women // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* (Issues of gynecology, obstetrics and perinatology). 2012; 11(4): 31-36. (In Russ.)]
20. Бочарова И. И., Зароченцева Н. В., Аксёнов А. Н., Малиновская В. В., Выжлова Е. Н., Семенов Т. А. и др. Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021; 20 (2): 66-74.  
[Bocharova I. I., Zarochentseva N. V., Aksenov A. N., Malinovskaya V. V., Vyzhlova E. N., Semenenko T. A., etc. Prevention of acute respiratory viral infections in newborns and their mothers in the context of a pandemic of a new coronavirus infection // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021; 20 (2): 66-74. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-66-74.
  21. Габдуллина Р. З. Лечение и профилактика гриппа А/Н1N1 у беременных // *Вестник Ферона*. 2012; 2: 26-34.  
[Gabdullina R. Z. Treatment and prevention of influenza A/H1N1 in pregnant women // *Vestnik Feron* (Bulletin of Feron). 2012; 2: 26-34. (In Russ.)]
  22. Костинов М. П., Мещерякова А. К., Кытко О. В., Малиновская В. В. и др. Клинический эффект применения препаратов ВИФЕРОН® у беременных с острой респираторной инфекцией // *Главный врач Юга России*. 2014; 1 (38): 43.  
[Kostinov M. P., Meshcheryakova A. K., Kytko O. V. Malinovskaya V. V., etc. Clinical effect of the use of VIFERON® drugs in pregnant women with acute respiratory infection // *Glavnyy vrach Yuga Rossii* (Chief Physician of the South of Russia). 2014; 1 (38): 43. (In Russ.)]
  23. Мартынова Г. П., Иккес Л. А., Богвилене Я. А. Клиническая эффективность комплексного использования двух лекарственных форм рекомбинантного интерферона а-2b в терапии инфекционного мононуклеоза у детей // *Детские инфекции*. 2019; 18 (1): 42-47.  
[Martynova G. P., Ikkes L. A., Bogvilene Ya. A. Clinical efficacy of the combined use of two dosage forms of recombinant interferon a-2b in the treatment of infectious mononucleosis in children // *Detskie infekcii* (Childhood infections). 2019; 18 (1): 42-47. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-42-47>.
  24. Кравченко Е. Н., Куклина Л. В., Овчинникова Е. М., Чебакова В. Ю. и др. COVID-19 во время беременности: особенности течения и рациональная терапия с использованием препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021; 21 (5): 96-101.  
[Kravchenko E. N., Kuklina L. V., Ovchinnikova E. M., Chebakova V. Yu., et al. COVID-19 in pregnancy: special characteristics of the course and rational therapy with recombinant interferon alfa-2b formulations // *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa* (Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist). 2021; 21 (5): 96-101. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105196>.
  25. Костинов М. П., Лукачев И. В., Мещерякова А. К., Дмитриева Е. В. и др. Индукция эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета в процессе лечения топической формой рекомбинантного интерферона-а2b при респираторных инфекциях у беременных // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; 94 (2): 38-45.  
[Kostinov M. P., Lukachev I. V., Meshcheryakova A. K., Dmitrieva E. V. etc. Induction of innate and adaptive immunity effectors during treatment with a topical form of recombinant interferon-A2 in respiratory infections in pregnant women // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. (Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology). 2017; 94 (2): 38-45. (In Russ.)]
  26. Костинов М. П., Лукачев И. В., Мещерякова А. К. и др. Профилактика осложнений у беременных с легкой и средней тяжестью течения острых респираторных инфекций // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 1 (98): 62-73.
- [Kostinov M. P., Lukachev I. V., Meshcheryakova A. K. etc. Prevention of complications in pregnant women with mild and moderate severity of acute respiratory infections // *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika* (Epidemiology and vaccinoprophylaxis). 2018; 1 (98): 62-73. (In Russ.)]
- Сведения об авторах:**
- Баранов Игорь Иванович**, д.м.н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ департамента организации научной деятельности Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117198, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, 4; [i\\_baranov@oparina4.ru](mailto:i_baranov@oparina4.ru)
- Малиновская Валентина Васильевна**, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; [info@viferon.ru](mailto:info@viferon.ru)
- Выжлова Евгения Николаевна**, к.б.н., научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; [evizhlova@yandex.ru](mailto:evizhlova@yandex.ru)
- Семенов Татьяна Анатольевна**, д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; [semenenko@gamaleya.org](mailto:semenenko@gamaleya.org)
- Information about the authors:**
- Igor I. Baranov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Scientific and Educational Programs of the Department of Organization of Scientific Activities at the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Str., Moscow, 117198, Russia; [i\\_baranov@oparina4.ru](mailto:i_baranov@oparina4.ru)
- Valentina V. Malinovskaya**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of ontogenesis and correction of the interferon system at the Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; [info@viferon.ru](mailto:info@viferon.ru)
- Evgeniya N. Vyzhlova**, Cand. of Sci. (Biol.), Research associate of the Laboratory of ontogenesis and correction of the interferon system at the Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; [evizhlova@yandex.ru](mailto:evizhlova@yandex.ru)
- Tatyana A. Semenenko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Epidemiology Department at the Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; [semenenko@gamaleya.org](mailto:semenenko@gamaleya.org)

Поступила/Received 24.01.2023

Принята в печать/Accepted 26.01.2023



# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусно-бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, в том числе осложненные бактериальными инфекциями, герпесвирусные и уrogenитальные инфекции)



Совместим и хорошо сочетается с другими лекарственными препаратами<sup>1</sup>



Статьи о препарате опубликованы в международных библиотеках PubMed и Cochrane<sup>3</sup>



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у взрослых<sup>2</sup>



Производится в соответствии с международными стандартами GMP<sup>4</sup>

Реклама



P N000017/01  
P N001142/02  
P N001142/01

Для медицинских работников и фармацевтов

<sup>1</sup> ВИФЕРОН® Суппозитории – совместимы и хорошо сочетаются с антибиотиками, химиопрепаратами, глюкокортикостероидами, ВИФЕРОН® Гель/Мазь – взаимодействия с другими лекарственными средствами не выявлено.

<sup>2</sup> minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru; nnoi.ru

<sup>3</sup> pubmed.ncbi.nlm.nih.gov и www.cochrane.org

<sup>4</sup> Заключение Минпромторга России GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020

## Выявление антител, ассоциированных с антифосфолипидным синдромом, у больных сифилисом

Н. К. Левчик, ORCID: 0000-0003-3856-957X, nklevchik@gmail.com

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

М. В. Пономарева, ORCID: 0000-0003-0409-9856, marpo08@mail.ru

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

**Резюме.** В связи с недостатком сведений об антителах, ассоциированных с антифосфолипидным синдромом при сифилисе, предпринято изучение закономерностей продукции антител при сифилитической инфекции. Уровень антифосфолипидных антител был измерен у 394 больных с различными формами сифилиса, из которых 85 человек находились под динамическим наблюдением. Включенные в исследование пациенты имели полноценные анамнестические данные, соответствовавшие всем необходимым диагностическим критериям, и прошли все виды клинико-лабораторного обследования для установления диагноза. Для выявления использовали наборы ThromboCombo IgG/IgM ELISA Kit, Anti-Cardiolipin Screen, Anti-Cardiolipin ELISA (IgAGM), Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein 1 ELISA (IgAMG). Пороговые значения для положительных результатов были определены на основе рекомендаций производителя. Сравнения качественных признаков проводились с помощью критериев Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) или Фишера, количественных – t-критерия или U-критерия Манна – Уитни, с коррекцией уровня значимости для выявления существенно различных пар при множественном сравнении с помощью процедуры Бонферрони. Для сравнения количественных признаков в связанных выборках использовали парный t-критерий или критерий Уилкоксона. Для оценки связи применяли метод ранговой корреляции Спирмена. Антитела к кардиолипину встречались с наибольшей частотой у больных вторичным сифилисом (81%), причем их частота была значительно выше при первичном (49%) и раннем скрытом (52%) сифилисе по сравнению с поздним скрытым сифилисом (18%), нейросифилисом (15%) и состоянием серорезистентности (17%). Уровень антител к кардиолипину снижался у больных ранним сифилисом вскоре после начала лечения и сохранялся годами на низких значениях без изменений у больных поздним сифилисом. Доля пациентов с положительным тестом на антитела к бета-2-гликопротеину 1 существенно не отличалась при всех формах сифилиса (13-21%). У больных сифилисом не было выявлено значимого иммунного ответа на фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидную кислоту. Антитела к кардиолипину могут играть роль в развитии осложнений на ранних стадиях сифилиса и быть полезными для ранней диагностики сифилиса и реинфекции, а также для дифференциальной диагностики ранних и поздних форм. Скрининг на сифилис рекомендуется лицам с первым эпизодом повышения уровня антител к кардиолипину.

**Ключевые слова:** сифилис, *Treponema pallidum*, аутоиммунные антитела, антитела к кардиолипину, антитела к бета-2-гликопротеину 1, антифосфолипидный синдром, бактериальная инфекция.

**Для цитирования:** Левчик Н. К., Зильберберг Н. В., Пономарева М. В. Выявление антител, ассоциированных с антифосфолипидным синдромом, у больных сифилисом // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 86-91. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.013

## Detection of antibodies associated with anti-phospholipid syndrome in patients with syphilis

Nadezhda K. Levchik, ORCID: 0000-0003-3856-957X, nklevchik@gmail.com

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

Marina V. Ponomareva, ORCID: 0000-0003-0409-9856, marpo08@mail.ru

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

**Abstract.** Little is known about the behavior of antibodies associated with anti-phospholipid syndrome in syphilis. To investigate the patterns of antibodies associated with anti-phospholipid syndrome production in syphilitic infection. The serum level of anti-phospholipid antibodies was measured in 394 patients with different forms of syphilis, 85 of which were followed after treatment. The patients included

in the study had complete anamnestic data that met all the necessary diagnostic criteria, and underwent all types of clinical and laboratory examinations to establish the diagnosis. To detect anti-bodies the ThromboCombo IgG/IgM ELISA Kit, Anti-Cardiolipin Screen, Anti-Cardiolipin ELISA (IgAGM), Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein 1 ELISA (IgAMG) were used. The cut-off values for positive results were determined based on the manufacturer's recommendations. Comparisons of qualitative features were carried out using the chi-squared test ( $\chi^2$ ) or Fisher tests, quantitative – t-test or Mann – Whitney U-test, with the level of significance adjusted to identify significantly different pairs in multiple comparisons using the Bonferroni procedure. The paired t-test or the Wilcoxon test was used to compare quantitative traits in related samples. Spearman's rank correlation method was used to assess the relationship. Anti-cardiolipin antibodies occurred with the greatest frequency in patients with secondary syphilis (81%). The frequency of anti-cardiolipin antibodies was significantly higher in primary (49%) and early latent (52%) syphilis compared with late latent syphilis (18%), neurosyphilis (15%) and serofast state (17%). The anti-cardiolipin antibodies level decreased shortly after initiation of treatment in patients with early syphilis, and lasted years at low values without changes in patients with late syphilis. The proportion of patients testing positive for beta-2-glycoprotein I antibodies did not differ significantly in all forms of syphilis (13–21%). No significant antibody response to phosphatidyl serine, phosphatidyl inositol, phosphatidic acid was observed in the patients with syphilis. Anti-cardiolipin antibodies may play a role in the development of complications in early stage syphilis and have utility in early diagnosis of syphilis, diagnosis of reinfection, and differential diagnosis of early and late forms. The screening for syphilis is recommend in subjects with first-episode of raised level of anti-cardiolipin antibodies.

**Keywords:** syphilis, *Treponema pallidum*, anti-cardiolipin antibodies, anti- $\beta$ 2 glycoprotein 1 antibodies, autoimmune antibodies, antiphospholipid syndrome, bacterial infection.

**For citation:** Levchik N. K., Zilberberg N. V., Ponomareva M. V. Detection of antibodies associated with anti-phospholipid syndrome in patients with syphilis // *Lechaschi Vrach*. 2023; 2 (26): 86–91. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.013

История открытия антифосфолипидного синдрома (АФС) тесно связана с понятием биологической ложноположительной реакции на сифилис, когда при проведении массового скрининга с помощью реакции Вассермана в первой половине XX века обнаружилось, что некоторые неинфицированные люди могут иметь положительный результат теста. Изучение данного феномена и установление кардиолипина в качестве ключевого антигена реакции дало толчок к развитию лабораторных технологий, выявлению ассоциаций с тромботическими нарушениями и формированию понятия АФС. В настоящее время идентифицировано уже целое семейство антител против негативно заряженных фосфолипидов и их кофакторов (фосфолипидсвязывающих протеинов), ассоциированных с нарушениями гемостаза [1]. Для основных антител, включенных в критерии АФС, – антикардиолипидных антител (а-КЛ) и антител к бета-2-гликопротеину 1 (а- $\beta$ 2ГП1) – производятся коммерческие тест-системы, широко используемые в рутинной диагностике. Наличие хотя бы одного критериального серологического маркера является обязательным условием установления диагноза АФС.

Несмотря на то, что сифилис был первой инфекцией, при которой были выявлены а-КЛ, полноценная научная информация о продукции в ходе

инфекционного процесса антител, ассоциированных с АФС, отсутствует. Опубликованы лишь отдельные исследования, в основном с небольшим объемом выборок, без сведений о стадии и клинической форме заболевания обследованных пациентов, с использованием in-house тест-систем [2–8]. Кроме того, недостаточно освещены взаимоотношения между а-КЛ и а- $\beta$ 2ГП1, являющиеся основой принятого деления на «инфекционные», менее значимые антитела, распознающие фосфолипидные антигены, и патогенные «аутоиммунные» антитела, мишенью которых является только комплексный антиген, состоящий из фосфолипида и несущего его белка ( $\beta$ 2ГП1) [9]. Также мало исследована возможность синтеза других видов антифосфолипидных антител. Целью настоящей работы являлось изучение закономерностей продукции антител, ассоциированных с АФС при сифилитической инфекции.

#### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 394 пациента, получавшие терапию по поводу сифилиса в Уральском НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии (Екатеринбург) в 2008–2022 г., из которых 85 человек находились под динамическим наблюдением. Включенные в исследование пациенты имели полноценные анамнестические данные, соответствовавшие всем необ-

ходимым диагностическим критериям, и прошли все виды клиничко-лабораторного обследования для установления диагноза.

Кровь забиралась в соответствии со стандартным режимом. После выполнения тестов, утвержденных приказами Министерства здравоохранения РФ для диагностики сифилиса, остатки биологических образцов аликвотировались и хранились при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . После завершения процесса набора образцы были подвергнуты исследованию.

Для исследования содержания в крови антифосфолипидных антител были использованы наборы «ThromboCombo IgG/IgM ELISA Kit» и «Anti-Cardiolipin Screen» производства Orgentec Diagnostika GmbH, «Anti-Cardiolipin ELISA (IgAGM)» и «Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein 1 ELISA (IgAMG)» производства Euroimmun AG. В качестве верхней границы референтного интервала использовались значения, указанные производителем.

Сравнения качественных признаков проводились с помощью критериев Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) или Фишера, количественных – t-критерия или U-критерия Манна – Уитни, с корректировкой уровня значимости для выявления существенно различных пар при множественном сравнении с помощью процедуры Бонферрони. Для сравнения количественных признаков в связанных выборках использовали парный t-критерий или критерий Уилкоксона.



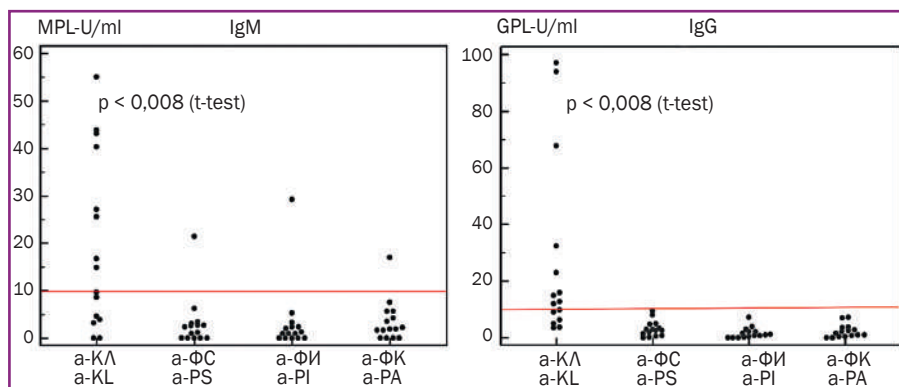


Рис. 1. Антитела к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте в крови больных сифилисом. Красная линия — верхний предел референтного интервала значений [данные получены авторами] / Serum antibodies against cardiolipin (a-CL), phosphatidyl serine (a-PS), phosphatidyl inositol (a-PI), phosphatidic acid (a-PA) in patients with syphilis. The red line is the upper limit of the reference range of values [data obtained by the authors]

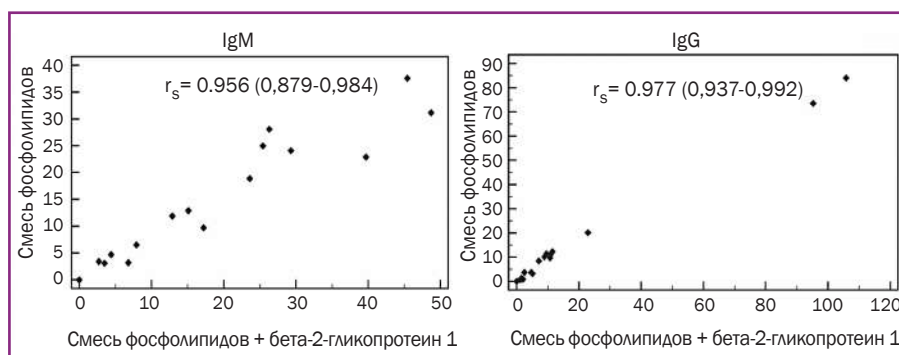


Рис. 2. Корреляция между уровнями антител против смеси четырех фосфолипидов с кофактором бета-2-гликопротеин 1 и без него в сыворотке крови больных сифилисом [данные получены авторами] / The correlation between the levels of antibodies against a mixture of four phospholipids with and without the beta-2-glycoprotein I cofactor in serum of patients with syphilis [data obtained by the authors]

Для оценки связи применяли метод ранговой корреляции Спирмена. Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

## Результаты

У 15 пациентов с первичным (1) и вторичным (7) сифилисом, а также ранним скрытым (2) и поздним скрытым (2) сифилисом, ранним (1) и поздним (1) нейросифилисом, серорезистентностью (1) была исследована концентрация антител классов М и G к четырем фосфолипидам — кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу и фосфатидиловой кислоте (рис. 1).

Диагностически значимый уровень IgM ко всем четырем фосфолипидам

был выявлен только у одной пациентки с клиническими проявлениями вторичного сифилиса в виде алопеции. В целом наблюдалось достоверно более высокое содержание а-КЛ по сравнению с остальными антителами ( $p < 0,008$ ).

Также у этих же пациентов изучалось изменение степени связывания антител с комплексным фосфолипидным антигеном в зависимости от наличия/отсутствия кофактора  $\beta$ 2ГП1. Между полученными значениями выявлена сильная ( $p < 0,000$ ) прямая корреляция (рис. 2). А в 5 (20%) случаях наблюдалось значимое (свыше 30%) усиление связывания в присутствии  $\beta$ 2ГП1, что свидетельствует о наличии пула патогенных «аутоиммунных» антител.

Была определена частота выявления положительных результатов тестов на

а-КЛ и а- $\beta$ 2ГП1 при разных формах сифилитической инфекции (рис. 3).

В целом при всех формах сифилиса удельный вес позитивации тестов достоверно превышал таковой, полученный производителями тест-систем при обследовании здоровых доноров (1,5-4%). Ранние формы сифилиса отличались значительно более высокой долей повышенных значений а-КЛ, особенно вторичный сифилис, при котором большинство пациентов имели а-КЛ-положительные пробы. Тогда как положительные результаты теста на а- $\beta$ 2ГП1 встречались одинаково часто при ранних и поздних формах. Анализ комбинаций данных тестов также выявил некоторые особенности (рис. 4). Хотя доля лиц, имеющих хотя бы один из маркеров, не отличалась при ранних и поздних формах, ранним формам был более свойственен моновариант а-КЛ, тогда как поздним — моновариант а- $\beta$ 2ГП1.

При динамическом наблюдении уровня а-КЛ (рис. 5) у больных ранними формами уже к окончанию курса терапии у 43/49 (88%) выявлялось его выраженное снижение, при этом в 8/49 (16%) случаев снижались значения, исходно расцениваемые как нормальные. Среди прошедших контроль в отдаленные сроки наблюдалась почти полная нормализация показателей, тогда как у больных поздними формами в течение многих лет отмечались стабильно низкие значения.

## Обсуждение

Ранее проведенные исследования подтвердили участие В1-клеток в иммунном ответе при сифилитической инфекции с преимущественным синтезом антител фосфолипидной специфичности [10]. В данной работе мы уточнили возможность синтеза антител к другим (помимо кардиолина) представителям отрицательно заряженных фосфолипидов — фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу и фосфатидиловой кислоте. Получены данные, свидетельствующие о том, что данные вещества не являются мишенью для антител при сифилисе, в отличие от другого спирохетоза — лайм-боррелиоза, для которого характерен другой спектр распознаваемых фосфолипидов (фосфатидилсерин и фосфатидиловая кислота, но не кар-

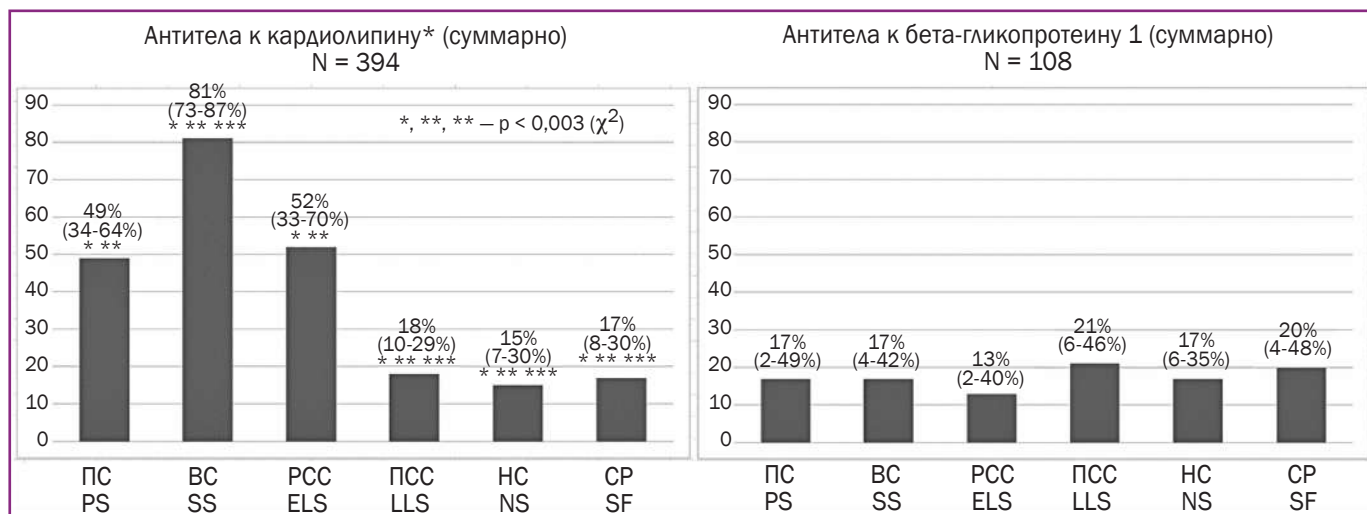


Рис. 3. Частота положительных результатов тестов у больных различными формами сифилиса. \*Значение измерено с помощью бета-2-гликопротеин 1-зависимого теста. ПС — первичный сифилис, ВС — вторичный сифилис, РСС — ранний скрытый сифилис, ПСС — поздний скрытый сифилис, НС — нейросифилис, СР — серорезистентный сифилис [данные получены авторами] / The frequency of positive test results in patients with various forms of the syphilis. \*The value was measured by a beta-2-glycoprotein 1-dependent assay. PS — primary syphilis, SS — secondary syphilis, ELS — early latent syphilis, LLS — late latent syphilis, NS — neurosyphilis, SF — serofast syphilis [data obtained by the authors]

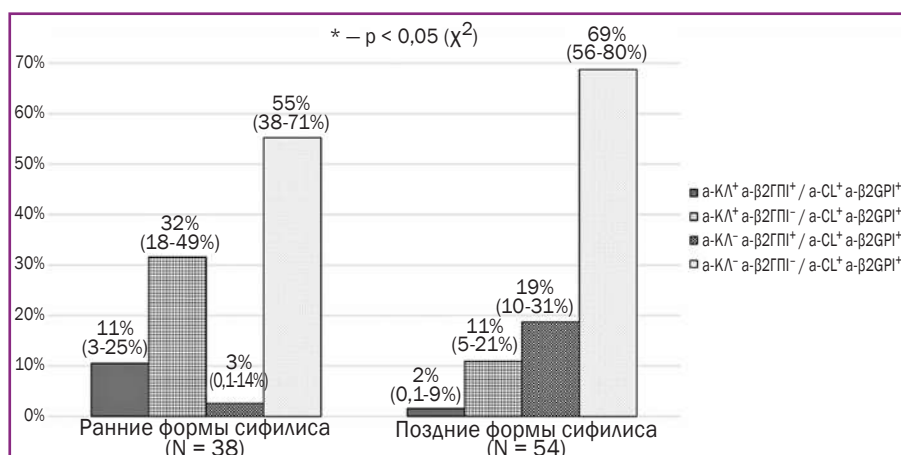


Рис. 4. Комбинации результатов тестов на суммарные антитела к кардиолипину (а-КЛ) и к бета-2-гликопротеину 1 (а-β2ГП1) у больных ранним и поздним сифилисом. (+) положительный результат теста, (-) отрицательный результат теста [данные получены авторами] / Combinations of test results for anti-cardiolipin (aCL) and anti-beta-2-glycoprotein 1 (a-β2GPI) total antibodies in patients with early and late syphilis. (+) indicates positive test result, (-) indicates negative test result [data obtained by the authors]

больных сифилисом и обусловила большой разброс опубликованных данных относительно частоты выявления антител к кардиолипину (4-64%) [3-7].

На частоту выявления антител к β2ГП1 форма сифилиса никак не влияла, отличаясь относительным постоянством у разных категорий пациентов. Данные предыдущих исследований также не проявляли значительной вариативности (1-10%) [2, 4, 6, 8]. Возможно, такой уровень демонстрирует популяционную частоту предрасположенности к формированию данного типа антител.

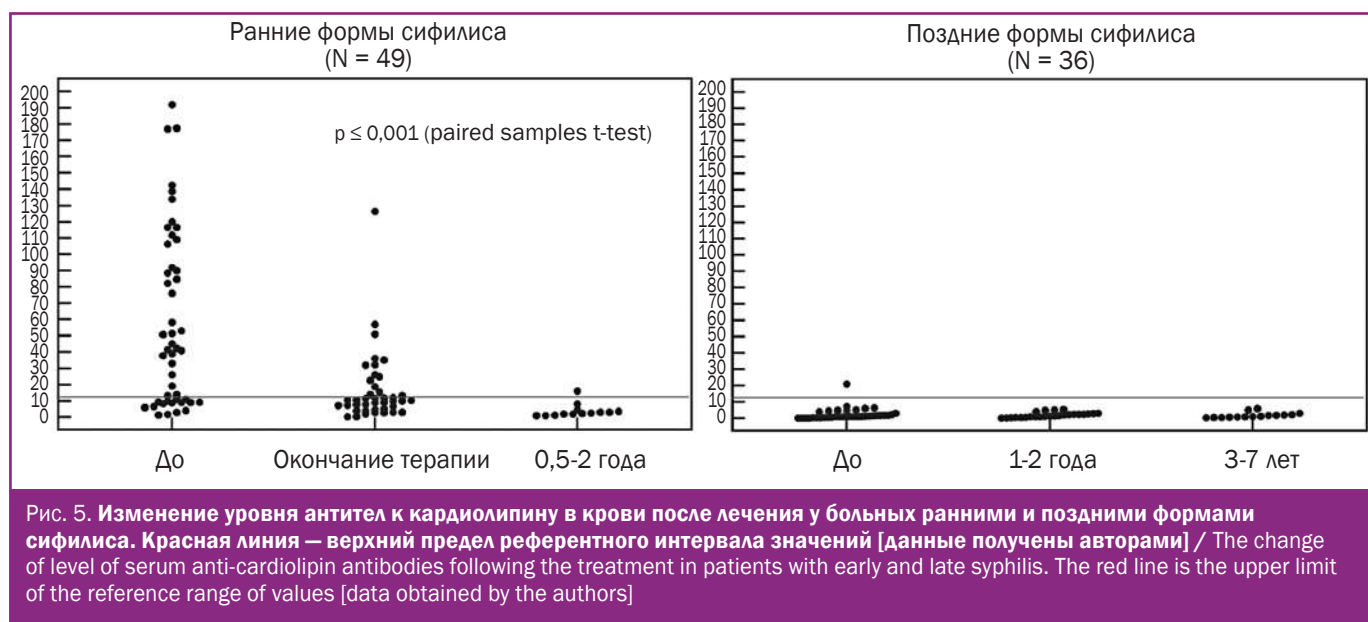
Также проведенное исследование выявило, что а-КЛ при сифилисе в целом соответствуют классическому пониманию «инфекционных» антител [12]. Они демонстрировали невысокие концентрации и достаточно слабую взаимосвязь с кофактором β2ГП1, но в то же время у заметной части пациентов присутствовали а-КЛ с «аутоиммунным» потенциалом.

Хотя возможность триггерной роли инфекций в развитии АФС или АФС-подобных состояний показана для большого числа вирусных, бактериальных, грибковых и протозойных инфекций, в том числе и для сифилиса [13, 14], классические проявления АФС в виде тромбозов крупных сосудов (артерий и вен), тромбоцитопении, привычного невынашивания беременности [2] встречаются достаточно редко, что

диолипину [11]. Таким образом, кардиолипин сохраняет свою позицию основного иммуногенного фосфолипида при сифилисе.

В нашей работе мы установили частоту выявления диагностически значимых уровней антител к кардиолипину при разных формах сифилиса. Наиболее выраженная продукция а-КЛ наблюдалась на ранних стадиях, достигая максимума в период активной диссеминации возбудителя во вторичном периоде

и быстро прекращаясь под воздействием специфической терапии. При этом поздние формы, независимо от наличия осложнений (в виде нейросифилиса) или специфической терапии в анамнезе (состояние серорезистентности), демонстрировали одинаковую невысокую частоту положительных результатов а-КЛ и отсутствие динамики в процессе терапии. Возможно, именно гетерогенность соотношения ранних и поздних форм среди обследованных



и послужило основанием для заключения о невысокой патогенности «инфекционных» антител.

В то же время показано, что высокие концентрации антител и их выраженные «аутоиммунные» свойства являются необходимыми факторами развития тромбозов крупных сосудов, тогда как для развития патологии беременности достаточно небольших концентраций а-КЛ в отсутствие значимых количеств  $\beta 2$ ГП1 [15]

В последнее время концепция АФС видоизменяется и продемонстрированы такие патологические проявления АФС, как поражение микрососудов либо по типу микротромбозов (при изначально неповрежденной сосудистой стенке), либо по типу микроангиопатии (эндотелиальная пролиферация) [16]. Биологические особенности *Treponema pallidum* обуславливают ее тропность к эндотелию сосудов с сопутствующими повреждениями и синтез а-КЛ, связанный как с реакцией на фосфолипиды самого возбудителя (в меньшей степени), так и на собственные, являющиеся следствием наносимого повреждения [17], что может быть одним из совокупности факторов, приводящих к развитию осложнений на ранних стадиях инфекции. Поэтому, хотя антифосфолипидные антитела при сифилисе относятся к разряду «инфекционных», это не отрицает однозначно возможность их патогенной роли.

Используемые в настоящее время коммерческие наборы для обнаружения а-КЛ не позволяют отличить «инфекционные» антитела от «аутоиммунных» [5], поэтому при диагностике АФС предписано обязательно повторять исследование не менее чем через 12 недель для подтверждения персистирующего характера антител [18]. Однако, учитывая ассоциацию а-КЛ с заразными формами сифилиса и высокую медицинскую и социальную значимость данной инфекции, можно рекомендовать проводить скрининг на сифилис у пациентов с впервые выявленными положительными тестами на а-КЛ. При выборе метода диагностики сифилиса следует принимать во внимание возможность получения ложных результатов из-за повышенного содержания антител к фосфолипидам, которые могут неспецифически реагировать с компонентами антигена. Трепонемные тесты на основе рекомбинантных антигенов предпочтительнее в таких случаях.

Другим следствием выявленных особенностей является потенциальная возможность создания на основе кардиолипина более совершенного диагностикума. Более раннее распознавание инфекции, реинфекции, дифференциальная диагностика ранних и поздних форм сифилиса являются востребованными задачами диагностики сифилиса.

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, полученная

на достаточно большом количестве материала информация о частоте выявления а-КЛ и а- $\beta 2$ ГП1 у больных разными формами сифилиса может не совсем соответствовать в случае использования других тест-систем, так как в связи с отсутствием универсальных стандартов нельзя исключить вариабельность результатов [19]. Во-вторых, в нашем исследовании участвовало достаточно мало пациентов с осложнениями ранних стадий инфекции, что не позволило выявить возможные патологические ассоциации. Однако данные ограничения не оказали значимого влияния на полученные выводы.

## Выводы

1. Учитывая, что у больных ранними (заразными) формами сифилиса наблюдается значительная продукция антител, дающих положительные результаты в тестах, используемых для диагностики АФС, необходимо рекомендовать проведение скринингового обследования на сифилис уже при первом выявлении повышенного содержания антител к кардиолипину. В связи с тем, что высокое содержание антител к фосфолипидам может провоцировать ложноположительные результаты при применении цельноклеточных или лизатных антигенов, у таких пациентов для диагностики сифилиса целесообразно использовать тест-системы с рекомбинантными/пептидными антигенами (иммуоферментный ана-



лиз и некоторые виды реакции пассивной гемагглютинации).

2. Антигены на основе кардиолипина являются перспективными для разработки диагностикомов с улучшенной способностью дифференцировать ранние и поздние формы сифилиса и диагностировать самые ранние его стадии и реинфекцию.

3. Особенности антифосфолипидных антител при сифилитической инфекции (невысокая концентрация, невыраженная связь с кофактором  $\beta 2$ ГП1, преимущественный синтез на начальных стадиях инфицирования) не позволяют исключить их патогенетическую роль в формировании осложнений при ранних формах сифилиса, таких как патология беременности, неврологические, когнитивные и психотические расстройства при отсутствии цереброваскулярных инцидентов и другие. Необходимы дальнейшие исследования. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

#### Литература/References

1. Bradacova P., Slavik L., Ulehlova J., et al. Current Promising Biomarkers and Methods in the Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome: A Review // *Biomedicines*. 2021; 8; 9 (2): 166.
2. Shen X., Liu D., Lin Y., et al. The characteristics of beta 2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibody and blood coagulation status in subjects with classical biological false-positive syphilis reactions // *I. immunopharmacology*. 2018; 62: 132-138.
3. Bernard C., de Moerloose P., Tremblet C., et al. Biological true and false serological tests for syphilis: Their relationship with anticardiolipin antibodies // *Dermatologica*. 1990; 180: 151-153.
4. Loizou S., Singh S., Wypkema E., et al. Anticardiolipin, anti-beta(2)-glycoprotein I and antiprotease antibodies in black South African patients with infectious disease // *Ann Rheum Dis*. 2003; 62 (11): 1106-1111.
5. McNally T., Purdy G., Mackie I. J., et al. The use of an anti-b2- glycoprotein-I assay for discrimination between anticardiolipin antibodies associated with infection and increased risk of thrombosis // *Br J Haematol*. 1995; 91: 471-473.
6. Santiago M., Martinelli R., Ko A., et al. Anti- 2 glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in leptospirosis, syphilis and Kala-azar // *Clin Exp Rheumatol*. 2001; 19: 425-430.
7. Santiago M., Stellin R., Gaburo Júnior N., et al. Antiphospholipid antibodies in syphilis // *Braz J Med Biol Res*. 1990; 23 (5): 397-402.
8. De Larranaga G. F., Forastiero R. R., Carreras L. O., et al. Different types of antiphospholipid antibodies in AIDS: a comparison with syphilis and the antiphospholipid syndrome // *Thromb Res*. 1999; 96: 19-25.
9. Levy R. A., de Meis E., Pierangeli S. An adapted ELISA method for differentiating pathogenic from nonpathogenic aPL by a beta 2 glycoprotein I dependency anticardiolipin assay // *Thromb. Res*. 2004; 114: 573-577.
10. Левчик Н. К., Зильберберг Н. В., Пономарева М. В., Белых О. А. Сифилитическая инфекция: исследование врожденных гуморальных факторов иммунного ответа // *Лечащий Врач*. 2022; 4 (25): 33-37. [Levchik N. K., Zilberberg N. V., Ponomareva M. V., Belykh O. A. Syphilitic infection: a study on the factors of the innate humoral immune response // *Lechaschi Vrach*. 2022; 4 (25): 33-37.]
11. Gwynne P. J., Clendenen L. H., Turk S. P., et al. Antiphospholipid autoantibodies in Lyme disease arise after scavenging of host phospholipids by *Borrelia burgdorferi* // *J Clin Invest*. 2022; 132 (6): e152506.
12. Matsuura E., Igarashi Y., Fujimoto M., et al. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease // *Lancet*. 1990; 336: 177-178.
13. Abdel-Wahab N., Lopez-Olivo M. A., Pinto-Patarroyo G. P., Suarez-Almazor M. E. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection // *Lupus*. 2016; 25 (14): 1520-1531.
14. Noakes D., Evans K., Pathansali R. The return of a former foe: syphilis with antiphospholipid syndrome as a cause of acute stroke // *JRSM Open*. 2017; 8 (9): 2054270417725498.
15. Ruffatti A., Olivieri S., Tonello M., et al. Influence of different IgG anticardiolipin antibody cut-off values on antiphospholipid syndrome classification // *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 1693-1696.
16. Praprotnik S., Ferluga D., Vizjak A., et al. Microthrombotic/microangiopathic manifestations of the antiphospholipid syndrome // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009; 36 (2-3): 109-125.
17. Gao K., Shen X., Lin Y., et al. Origin of Nontreponemal Antibodies During *Treponema pallidum* Infection: Evidence From a Rabbit Model // *J Infect Dis*. 2018; 218 (5): 835-843.
18. Решетняк Т. М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция) // *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52 (1): 56-71. [Reshetnyak T. M. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture) // *Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52 (1): 56-71.]
19. Vandeveld A., Devreese K. M. J. Laboratory Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome: Insights and Hindrances // *J Clin Med*. 2022; 11 (8): 2164.

#### Сведения об авторах:

**Левчик Надежда Константиновна**, к.м.н., доцент, заведующая научным клиническим отделом сифилидологии и инфекций, передающихся половым путем, Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; nklevchik@gmail.com

**Зильберберг Наталья Владимировна**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; zilberberg@mail.ru

**Пonomareva Марина Владиславовна**, к.б.н., старший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; marpo08@mail.ru

#### Information about the authors:

**Nadezhda K. Levchik, MD**, Associate professor, Head of the Clinical department of syphilidology and sexually transmitted infections at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; nklevchik@gmail.com

**Nataliya V. Zilberberg, Dr. of Sci. (Med.)**, Professor, Deputy Director of the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; zilberberg@mail.ru

**Marina V. Ponomareva, Cand. of Sci. (Biol.)**, Senior researcher at the Department of laboratory medicine at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; marpo08@mail.ru

Поступила/Received 12.01.2023

Принята в печать/Accepted 16.01.2023

## Допаивание водой детей грудного возраста

А. Ф. Киосов<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0002-4222-4104, kiosow@mail.ru

А. Ю. Пищальников<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-3289-9052, pau6277@yandex.ru

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Областная клиническая больница № 2; 454000, Россия, Челябинск, ул. Гагарина, 18, корп. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64

**Резюме.** В соответствии с современными рекомендациями здоровые дети на исключительно грудном вскармливании не нуждаются в рутинном введении дополнительной жидкости. Допаивание здоровых доношенных новорожденных может привести к менее активному сосанию младенца, снижению лактации. Эксперты считают, что допаивание может быть опасно для детей из-за развития заболеваний, связанных с использованием некачественной воды. Однако существуют клинические ситуации, когда младенцам может потребоваться дополнительная жидкость. Допаивание младенца может быть показано при большой убыли массы тела, состояниях и заболеваниях с повышением температуры тела выше 38,0 °С, при обезвоживании, полицитемии, мочекишечном инфаркте, использовании лучистого тепла и фототерапии. Дополнительное введение жидкости грудному ребенку может быть целесообразно при повышенной температуре воздуха и низкой влажности в помещении. Соблюдение питьевого режима важно у грудных детей с кишечными инфекциями, при избыточной массе тела и запорах. В каждом случае вопрос решается индивидуально с учетом веса ребенка, степени зрелости, соответствия антропометрии сроку гестации, наличия эксикоза и метаболических нарушений. Во всех случаях ребенку предлагается кипяченая вода. Ключевое слово — «предлагается». Если малыш охотно пьет, значит, он нуждается в дополнительной жидкости. Допаивание осуществляется из ложечки или шприца. Рекомендованное количество питья за сутки соответствует объему одного кормления. **Ключевые слова:** допаивание, грудное вскармливание, вода, дополнительная жидкость.

**Для цитирования:** Киосов А. Ф., Пищальников А. Ю. Допаивание водой детей грудного возраста // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 92-95. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.014

## Supplementation of infants with water

Andrey F. Kiosov<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0002-4222-4104, kiosow@mail.ru

Aleksandr Yu. Pischalnikov<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-3289-9052, pau6277@yandex.ru

<sup>1</sup> State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2; 18 building 2 Gagarin str., Chelyabinsk, 454000, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454092, Russia

**Abstract.** In accordance with modern recommendations, healthy exclusively breastfed children do not need routine administration of additional fluid. The addition of healthy full-term newborns can lead to less active sucking of the baby, a decrease in lactation. Experts believe that additional drinking can be dangerous for children due to the development of diseases associated with the use of low-quality water. However, there are clinical situations where infants may need additional fluid. Supplementation of an infant can be indicated with a large decrease in body weight, conditions and diseases with an increase in body temperature above 38.0 °C, with dehydration, polycythemia, uric acid infarction, the use of radiant heat and phototherapy. Additional liquid injection to an infant may be advisable at elevated air temperature and low humidity in the room. Compliance with the drinking regime is important in infants with intestinal infections, overweight and constipation. In each case, the issue is resolved individually and the weight of the child, the degree of maturity, the compliance of anthropometry with the gestation period, the presence of exicosis and metabolic disorders are taken into account. In all cases, the child is offered boiled water. The keyword is "suggested". If the baby is willing to drink, then it means he needs extra fluid. Additional soldering is carried out from a spoon or syringe. The recommended amount of drinking per day corresponds to the volume of one feeding. **Keywords:** supplementation, breastfeeding, water, additional liquid.

**For citation:** Kiosov A. F., Pischalnikov A. Yu. Supplementation of infants with water // Lechaschi Vrach. 2023; 2 (26): 92-95. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.014

**В**ода — основная составляющая часть организма ребенка и взрослого человека. В теле новорожденного количество воды составляет 75–80%, а у взрослого — 55–65%. В организме человека с возрастом происходит уменьшение количества жидкости [1, 2]. В соответствии с рекомендациями экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и детского фонда Организации Объединенных Наций (ООН, ЮНИСЕФ) допаивание водой детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании (ГВ), должно быть исключено. Если ГВ организовано эффективно, здоровый ребенок не нуждается в дополнительной жидкости. Грудное молоко (ГМ) содержит в своем составе до 85–90% воды и полностью удовлетворяет потребности здорового младенца в жидкости. Здоровый ребенок на свободном исключительно ГВ не должен испытывать потребности в дополнительной жидкости даже в жарком и сухом климате. Допаивание здоровых доношенных новорожденных может приводить к менее активному сосанию, снижению лактации и прекращению ГВ. Эксперты считают, что допаивание водой может быть опасно для детей грудного возраста из-за развития заболеваний, связанных с использованием некачественной воды. С введением дополнительных жидкостей в определенной степени повышается риск возникновения диспепсических расстройств. При этом для детей старшего возраста и взрослых эксперты ВОЗ считают воду самым безопасным и полезным повседневным напитком [1–6].

Экспертами ВОЗ и ЮНИСЕФ выработана программа «Десять шагов успешного грудного вскармливания», изложенная в 1993 г. и обновленная в 2018 г. Одно из ее положений гласит: «Не давать новорожденным, находящимся на ГВ, никакой иной пищи или жидкости, кроме ГМ, за исключением случаев медицинских показаний». Исходя из этого принципа дополнительное введение жидкости у младенцев возможно при наличии медицинских показаний. Например, по мнению экспертов, показанием для введения дополнительной жидкости могут быть ситуации, когда ребенок болен и у него высокая температура, а также обезвоживание (эксикоз). В зависимости от наличия допаивания ребенка различают исключительно и преимущественно ГВ. Исключительно ГВ — это ГВ без докармливания другой едой или допаивания, в том числе водой, за исключением лекарств или витаминов и минеральных добавок. Преимущественно ГВ — это ГВ младенца с допаиванием водой [1, 2, 5, 6].

Практика многих отечественных неонатологов и педиатров показывает, что дополнительная жидкость может потребоваться новорожденному и грудному ребенку по медицинским показаниям. В каждом случае вопрос о введении воды решается индивидуально. Вопрос о проведении допаивания решается с учетом веса при рождении, степени зрелости, сопоставления антропометрии ребенка должным показателям для срока гестации, наличия симптомов эксикоза, метаболических нарушений [1, 2, 5–7]. В материалах «Программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» от 2019 г. указано, что новорожденный нуждается в допаивании при повышении температуры тела более 38,0 °C, диарее и рвоте, использовании лучистого тепла и фототерапии, при полицитемии и дегидратации, эксикозе, признаках мочеислого инфаркта почек, а также при весе более 4000 г при рождении [1]. Кроме того, ребенку может потребоваться дополнительная жидкость при введении прикорма, коррекции избыточной массы тела и запорах. Обсуждается допаивание при особенностях рациона кор-

мнящей матери, высокой температуре в помещении и низкой влажности [1, 2, 6, 7]. Рассмотрим подробнее перечисленные ситуации.

### Убыль массы тела

Транзиторная потеря первоначальной массы тела, или убыль массы тела (УМТ), считается транзиторным состоянием периода новорожденности. УМТ возникает в первые дни жизни из-за малого объема питания, отхождения стула, мочеиспускания, из-за неощутимых потерь жидкости с дыханием и потоотделением. Максимальная УМТ обычно регистрируется на 3–4 сутки, реже — на 5-й день жизни. УМТ рассчитывают в процентах по отношению к весу ребенка при рождении. У здоровых доношенных новорожденных при оптимальных условиях вскармливания и выхаживания УМТ, как правило, не превышает 6%. УМТ свыше 10% у новорожденного свидетельствует о нарушениях в организации выхаживания и медицинской помощи или о развитии заболеваний. На практике не всегда удается установить причину большой УМТ. Факторами, способствующими этому, могут являться гипогалактия у матери, недоношенность, вес при рождении более 4000 г, высокая температура воздуха и низкая влажность в палате или кувете. Восстановление веса после УМТ обычно наступает к шестым–седьмым суткам жизни у 75–80% новорожденных, а к десятому дню — у большинства здоровых детей. Недоношенные, новорожденные с большой массой тела при рождении, больные дети медленнее восстанавливают УМТ. Восстановление УМТ не должно затягиваться дольше 10–14 дней [1, 2, 5–7].

Для принятия решения о необходимости допаивания следует учитывать возраст ребенка и процент УМТ, которая не должна превышать 5–6% через одни сутки после рождения, 7–8% — через двое суток, 9–10% — через трое суток и более. При более высоких значениях УМТ ставится вопрос о допаивании ребенка. Считается, что при суточной УМТ более 3–4,0%, появлении клинических и/или лабораторных признаков обезвоживания следует допаивать ребенка водой между кормлениями. Например, если на третьи сутки жизни потеря массы тела составляет более 10%, то ребенку вводится дополнительная жидкость. Допаивание водой ребенка и консультирование матери по вопросам ГВ в такой клинической ситуации рассматривается как альтернатива введению докорма молочными смесями. Однако следует помнить, что при продолжающейся УМТ на фоне консультирования и допаивания следует своевременно рассмотреть вопрос о введении докорма [1, 2, 6, 7].

### Заболевания и состояния, сопровождающиеся повышением температуры тела более 38,0 °C

Измерение температуры тела у новорожденного и грудного ребенка следует проводить в аксилярной ямке. Нормальная температура тела новорожденного составляет 36,6–37,1 °C. При состояниях и заболеваниях младенца, сопровождающихся повышением температуры тела выше 38,0 °C, происходит увеличение неощутимых потерь жидкости. Подъем температуры тела на градус выше нормы увеличивает неощутимые потери жидкости на 10%. Поэтому при развитии заболеваний, сопровождающихся повышением температуры тела более 38,0 °C, ребенку требуется назначение приема дополнительной жидкости [1, 2, 6, 7].

У новорожденного возможно развитие транзиторной гипертермии (ТГ), которая возникает на 3–5 день жизни ребенка и встречается с частотой 0,3–0,5%. При этом температура



тела повышается до 38,5-39,5 °С и более, ребенок беспокоен, жадно пьет, отмечаются сухость слизистых и другие признаки обезвоживания. Наиболее распространенной точкой зрения на развитие ТГ является обезвоживание новорожденного. У детей с ТГ часто регистрируется УМТ более 10%, а суточная потеря массы тела составляет более 4%. Налаживание адекватного ухода, вскармливания и питьевого режима способствует купированию ТГ [1, 6, 7].

### **Острые кишечные инфекции**

Тяжесть состояния ребенка при острых кишечных инфекциях (ОКИ), как правило, связана с развитием обезвоживания. При оказании медицинской помощи детям с ОКИ важное значение уделяется пероральной гидратации. Адекватная пероральная гидратация, проведенная с соблюдением правил, высокоэффективна и практически не дает осложнений. Коррекция обезвоживания невозможна без использования бессолевых растворов, среди которых предпочтение следует отдавать питьевой воде. Соотношение глюкозосолевых растворов и питьевой воды должно быть 1:1 при водянистой диарее, 2:1 — при выраженной рвоте, 1:2 — при инвазивных диареях [1, 2, 5-7].

### **Лучистое тепло и фототерапия**

Для обеспечения теплового комфорта у детей используют источники лучистого тепла, а для лечения гипербилирубинемии применяют лампы фототерапии, способствующей увеличению неощутимых потерь жидкости на 25-50%. При использовании лучистого тепла они возрастают на 50% от физиологической потребности, достигая 50 мл/кг в сутки. При фототерапии люминесцентными лампами потребность в жидкости увеличивается на 10-20 мл/кг/сутки по сравнению с физиологической. При этом следует помнить, что само по себе дополнительное введение воды в рацион ребенка не предупреждает развитие гипербилирубинемии и не снижает уровень общего билирубина сыворотки. Проведение детям инфузионной терапии показано только в том случае, если дополнительную гидратацию невозможно осуществить путем допаивания [1, 6, 7].

### **Мочекислый инфаркт**

При мочекислом инфаркте (МИ) происходит отложение кристаллов мочевой кислоты в просвете собирательных трубочек почек. Это транзиторное состояние периода новорожденности. Причиной повышенного выделения мочевой кислоты является катаболическая направленность обмена веществ. Состояние развивается на первой неделе жизни у 25-30% доношенных и 10-15% недоношенных детей. При МИ моча становится желто-кирпичной и мутной. В осадке могут быть гиалиновые и зернистые цилиндры, лейкоциты, эпителий. Все изменения проходят к концу первой недели жизни. Обнаружение изменений в средине второй недели жизни является патологией. Многими отечественными экспертами допускается возможность введения дополнительной жидкости при МИ у новорожденного. Существует мнение, что развитию МИ способствуют большая УМТ после рождения и сгущение крови на фоне ограничения диуреза. К сожалению, в современных публикациях нет единого мнения по вопросу о назначении дополнительной жидкости ребенку при МИ. Очень важно своевременно диагностировать другие, более серьезные заболевания почек, маскируемые транзиторным МИ [1, 6, 7].

### **Полицитемия**

Под полицитемией понимают клинко-гематологический симптомокомплекс, характеризующийся увеличением вязкости крови. Происходит повышение гематокрита венозной крови до 0,65 и более, гемоглобина — до 220 г/л и более. Истинная полицитемия регистрируется при фетоплацентарной трансфузии, задержке внутриутробного роста, диабетической фетопатии, тиреотоксикозе, врожденной гиперплазии коры надпочечников. У новорожденных старше 24-48 часов жизни следует проводить дифференциальный диагноз с гиповолемической, или ложной, полицитемией, которая возникает вторично, связана с обезвоживанием и характеризуется повышением уровня гематокрита на фоне гемоконцентрации. Об обезвоживании свидетельствует УМТ более 8-10%, сухость слизистых, снижение тургора и диуреза. Ребенку с гиповолемической полицитемией следует проводить мероприятия, направленные на регидратацию. Через 6 часов после адекватной регидратации уровень гематокрита, как правило, снижается. Таким образом, при значениях гематокрита периферической крови более 65% после двух суток жизни в сочетании с признаками эксикоза ребенку может потребоваться дополнительное введение жидкости [1, 6, 7].

### **Дети с весом при рождении более 4000 г**

Частота рождения детей с весом более 4000 г в популяции составляет 4-6%. У новорожденных с макросомией часто имеются нарушения адаптации в раннем и позднем неонатальном периодах. Из-за повышенных потерь жидкости с поверхности тела таким детям может потребоваться допаивание водой [1, 2, 5-7].

### **Высокая температура и пониженная влажность воздуха**

В материалах «Программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» указано, что ребенок может нуждаться в дополнительном приеме жидкости при повышении температуры воздуха в помещении более 26,0 °С. Согласно действующим санитарным правилам, в послеродовых палатах с совместным пребыванием матери и ребенка, боксах для недоношенных и палатах для грудных детей допустима температура воздуха 23,0-27,0 °С (расчетная температура — 24,0 °С). Увеличению неощутимых потерь жидкости способствует и низкая влажность в помещении. Комфортный уровень влажности составляет 40-60%. Отечественные педиатры рекомендуют на каждый градус повышения температуры воздуха более 25,0 °С предлагать доношенному ребенку дополнительно жидкость в количестве 5-6 мл/кг/сутки [1, 2, 5-7].

### **Особенности диеты кормящей женщины**

Дети могут нуждаться в дополнительной жидкости при особенностях рациона кормящей женщины (например, если в нем присутствует много жирной пищи) [2, 5].

### **Введение прикорма**

Продукты прикорма в отличие от ГМ и адаптированных смесей содержат меньше воды (в среднем лишь 30%). Поэтому детям, получающим прикорм, следует предлагать воду небольшими порциями в промежутках между кормлениями в объеме 150-200 мл в сутки [1, 2, 5].

### **Избыточная масса тела**

Одной из причин избыточного веса считается большое число кормлений при длительном бодрствовании и беспорядочном кормлении.

койстве ребенка, особенно в ночное время. Нельзя использовать кормление ребенка в качестве единственного средства, позволяющего его успокоить. Это приводит к увеличению потребления пищи и повышает риск ожирения, особенно среди детей старше второго-третьего месяца жизни. В связи с этим при ночных пробуждениях ребенка с избыточным весом не следует сразу кормить. Необходимо выдержать определенную паузу, можно предложить ему воду [1, 2, 5].

## Запоры

Независимо от характера вскармливания детям с запорами в течение суток следует предлагать воду в объеме одного кормления. При запорах возможно использование минеральной воды из расчета 3–5 мл на 1 кг массы тела в сутки. Перед использованием газированную минеральную воду следует дегазировать [1, 2, 5].

Во всех клинических ситуациях вопрос о введении дополнительной жидкости решается индивидуально. В большинстве случаев для допаивания ребенка используется кипяченая вода. Допустимо использовать стерильную воду, стерильный изотонический раствор хлорида натрия. Рекомендуемая доза питья за сутки соответствует объему одного кормления независимо от характера вскармливания. Допаивание осуществляется из ложечки или шприца. Ключевое слово тут — «предлагается». Если ребенок нуждается в воде, он будет ее пить, если нет, то сам откажется от воды. Вода и растворы для питья должны быть в индивидуальной разовой расфасовке. Для питья, приготовления смесей и блюд прикорма можно использовать специальную бутилированную воду для детского питания. Такая вода безопасна в микробиологическом отношении, не содержит вредных примесей, обладает хорошими органолептическими свойствами, имеет низкую минерализацию. Кипячение воды в течение минимум одной минуты позволяет уничтожить в ней возможные болезнетворные микроорганизмы. Никогда не следует использовать микроволновые печи для разогрева воды, так как неравномерное нагревание может привести к ожогам ротовой полости грудного ребенка. Нельзя использовать вместо воды для допаивания растворы глюкозы, сладкие жидкости, соки и компоты, отвары трав и молоко [1, 2, 5–7].

## Заключение

В соответствии с современными рекомендациями здоровые дети на исключительно ГВ не нуждаются в рутинном введении дополнительной жидкости. При определенных клинических ситуациях младенцы могут нуждаться в дополнительной жидкости вне зависимости от характера вскармливания. Ребенок может нуждаться в допаивании водой при большой УМТ, при заболеваниях или состояниях, сопровождающихся температурой тела выше 38,0 °С, обезвоживании (эксикозе) и диарее, использовании лучистого тепла и фототерапии. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации / Союз педиатров России. М., 2019. 156 с. [Programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii / Soyuz pediatrov Rossii. M., 2019. 156 s. (In Russ.)]

2. Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство / Под ред. В. А. Тутельяна, Д. Б. Никитюка. М.: ГЕОТАР-медиа, 2020. 656 с. [Nutritionology and clinical dietetics: national guidelines / Edited by V. A. Tutelyan, D. B. Nikityuk. Moscow: GEOTAR-media, 2020. 656 s. (In Russ.)]
3. Глобальная стратегия по кормлению детей грудного и раннего возраста / Всемирная организация здравоохранения. Женева, 2003. 34 с. [Global Strategy for Infant and Young Child Feeding / World Health Organization. Geneva, 2003. 34 s. (In Russ.)]
4. Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста / Всемирная организация здравоохранения. Копенгаген, 2003. 369 с. [Feeding and nutrition of infants and young children / World Health Organization. Copenhagen, 2003. 369 s. (In Russ.)]
5. Детское питание: Руководство для врачей / Под ред. В. А. Тутельяна, И. Я. Коня. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. 784 с. [Baby food: A guide for doctors / Edited by V. A. Tutelyan, I. Ya. Konya. 4th ed., reprint. and add. Moscow: LLC "Medical Information Agency", 2017. 784 s. (In Russ.)]
6. Володин Н. Н., ред. Неонатология: национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с. [Volodin N. N., red. Neonatology: natsional'noe rukovodstvo. Kratкое izdanie. M.: GEOTAR-Media, 2013. 896 s. (In Russ.)]
7. Шабалов Н. П. Неонатология: в 2 т. Т. 1: учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 704 с. [Shabalov N. P. Neonatology: v 2 t. T. 1: ucheb. posobie. M.: GEOTAR-Media, 2016. 704 s. (In Russ.)]

## Сведения об авторах:

**Киосов Андрей Федорович**, к.м.н., заведующий отделением патологии новорожденных и недоношенных детей. Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Областная клиническая больница № 2; 454000, Россия, Челябинск, ул. Гагарина, 18, корп. 2; доцент кафедры педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64; kiosow@mail.ru

**Пищальников Александр Юрьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64; pau6277@yandex.ru

## Information about the authors:

**Andrey F. Kiosov, MD**, Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies at the State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2; 18 building 2 Gagarin str., Chelyabinsk, 454000, Russia; Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454092, Russia; kiosow@mail.ru

**Aleksandr Yu. Pischalnikov, Dr. of Sci. (Med.)**, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454092, Russia; pau6277@yandex.ru

Поступила/Received 11.01.2023

Принята в печать/Accepted 13.01.2023

## Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Диагностика и лечение сахарного диабета и его осложнений	РНИМУ, Москва	Врачи лечебных специальностей, эндокринологи, терапевты	13.02-17.02	1 нед
Актуальные вопросы пограничных психических расстройств (расстройств личности, невротических и связанных со стрессом расстройств)	РНИМУ, Москва	Психиатры	13.03-17.03	1 нед
Ведение пациентов с заболеваниями мочевыделительной системы в работе врача общей практики	РНИМУ, Москва	Врачи общей практики (семейные врачи)	13.03-17.03	1 нед
Актуальные вопросы эндокринологии	РНИМУ, Москва	Врачи специальностей: «эндокринология», «терапия», «лечебное дело»	27.02-01.03	1 нед
Акушерство и гинекология	РНИМУ, Москва	Акушеры-гинекологи	13.02-10.03	1 мес
Вопросы перинатальной медицины в практике участкового педиатра	РНИМУ, Москва	Врачи специальностей: «акушерство и гинекология», «педиатрия», «неонатология», «общая врачебная практика (семейная медицина)»	13.02-22.02	1 нед
Аллергология и иммунология	РНИМУ, Москва	Аллергологи-иммунологи	13.03-07.04	1 мес
Аллергические заболевания и реакции: диагностика и терапия	РМАНПО, кафедра аллергологии и иммунологии терапевтического факультета, Москва	Аллергологи-иммунологи, терапевты, педиатры, стоматологи, хирурги, врачи скорой медицинской помощи, оториноларингологи, урологи, психиатры, клинические фармакологи, анестезиологи и др.	02.03-26.06	4 мес
Гастроэнтерология	РМАНПО, кафедра гастроэнтерологии терапевтического факультета, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты, педиатры, диетологи, эндокринологи, кардиологи, врачи общей практики (семейные врачи)	01.03-29.03	1 мес
Диетотерапия и нутритивная поддержка при муковисцидозе у детей	РМАНПО, кафедра диетологии и нутрициологии терапевтического факультета, Москва	Диетологи, педиатры, терапевты, гастроэнтерологи, пульмонологи, генетики, неонатологи, физиотерапевты, врачи общей практики (семейные врачи)	20.03-22.03	3 дня
Диетология и нутрициология в практике врача клинической специальности	РМАНПО, кафедра диетологии и нутрициологии терапевтического факультета, Москва	Диетологи, терапевты, педиатры, гастроэнтерологи, врачи общей практики (семейные врачи), пульмонологи, хирурги, генетики, наркологи и др.	27.02-24.04	2 мес
Кардиология	РМАНПО, кафедра кардиологии терапевтического факультета, Москва	Кардиологи, врачи общей практики (семейные врачи)	28.02-28.03	1 мес
Неотложная помощь при острых отравлениях	РМАНПО, кафедра клинической токсикологии терапевтического факультета, Москва	Токсикологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), врачи скорой медицинской помощи, реаниматологи	27.02-04.03	1 нед
Нефрология	РМАНПО, кафедра нефрологии и гемодиализа терапевтического факультета, Москва	Нефрологи, терапевты, ревматологи, врачи общей практики (семейные врачи), эндокринологи, кардиологи, урологи	27.03-22.04	1 мес



# Первая помощь для малыша



АПТЕЧКА  
МАЛЫША

#эффективно  
безопасно  
гигиенично

ПРИ КОЛИКАХ  
WINDI®



ПРИ ЗАЛОЖЕННОСТИ  
НОСА  
NOSEFRIDA®

ПРИ ПРОРЕЗЫВАНИИ  
ЗУБОВ  
DENTENALE® NATURA



[aptechka4kids.com](https://aptechka4kids.com)

Подробнее



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ! НЕОБХОДИМО  
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

# Nutrilak.

## Единственная линейка стерилизованных смесей<sup>1</sup>

Асептические условия производства



- сохранность полезных свойств продукта
- защита от бактерий



Не требуют смешивания  
и добавления воды



Экономия времени  
и трудозатрат



Для здоровых детей

Для детей с особыми  
пищевыми потребностями

[www.nutrilak.com](http://www.nutrilak.com)



[vk.com/pediatrics\\_group](https://vk.com/pediatrics_group)



[t.me/Nutrilak\\_pediatrician](https://t.me/Nutrilak_pediatrician)



<sup>1</sup> самая широкая линейка стерилизованных стандартных и специализированных смесей представленных на территории РФ.  
Грудное молоко – лучшее питание для детей раннего возраста. Выбор необходимой специализированной смеси должен осуществляться врачом.  
Информация только для медицинских работников. Реклама. Товар сертифицирован.